

PROBABILITÉS ET BIOLOGIE

VINCENT BANSAYE¹, JEAN-FRANÇOIS DELMAS², OLIVIER HÉNARD³, PIERRE VALLOIS⁴
AND LINGLONG YUAN⁵

Abstract. This session presents various aspects of stochastic populations models, mainly focused on branching mechanism: branching process for random size population in random environment; coexistence in branching process for constant size population; study of the external branch lengths for genealogical tree in a constant size population; model for the size of cancer tumor (random size population) with radiotherapy treatment.

Résumé. Cette session présente divers aspects de la modélisation probabiliste des populations, en mettant l'accent sur le branchement : processus de branchement à taille de population aléatoire en milieux aléatoires ; coexistence de la diversité dans des processus de branchement à taille de population constante ; étude des longueurs de branches externes dans les arbres généalogiques de population à taille constante ; modélisation de la taille d'une tumeur (population à taille aléatoire) traitée par radiothérapie.

1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE LA SESSION

L'exposé de Vincent Bansaye commence par une brève introduction sur les processus de branchement de Galton-Watson. Ces processus élémentaires, introduits à la fin du 19^{ème} siècle par Galton et Watson (1870), modélisent une population de taille aléatoire. Ces modèles élémentaires permettent de mettre en évidence les probabilités d'extinction et de persistance des populations. En particulier les populations critiques (en moyenne un enfant par parent) et sous-critiques (en moyenne strictement moins d'un enfant par parent) s'éteignent presque sûrement. On peut également calculer les vitesses d'extinction et conditionner les processus de branchement à la non-extinction. Pour tenir compte des effets extérieurs, les modèles de population en environnements aléatoires permettent de rendre la loi de reproduction des individus elle-même aléatoire. Les conditions d'extinctions et les équivalents des probabilités de persistance sont des résultats très récents et en cours de développement. Enfin, pour des populations de grande taille regardées sur des grandes durées de temps, on considère les limites d'échelle des processus de Galton-Watson issu d'une grande population sur une longue période de temps, les processus limites ainsi obtenus, voir les travaux de Lamperti (1960), sont des processus de branchement continus (à temps continu et espace d'états continus). Les travaux de Dynkin (1990) donnent

¹ Ecole Polytechnique, CMAP, F-91128 Palaiseau, France. vincent.bansaye@polytechnique.edu

² Université Paris-Est, CERMICS (ENPC), F-77455 Marne La Vallée, France. delmas@cermics.enpc.fr

³ Goethe Universität, Fachbereich Mathematik, 60054 Frankfurt am Main, Germany. henard@math.uni-frankfurt.de

⁴ Université de Lorraine, Institut Elie Cartan, UMR 7502 et Projet INRIA BIGS, F-54506 Vandoeuvre les Nancy. pierre.vallois@univ-lorraine.fr

⁵ Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, LAGA, CNRS, UMR 7539, F-93430 Villetaneuse, France. yuan@math.univ-paris13.fr

des conditions très générales sur la loi de reproduction pour obtenir ces limites d'échelles.

L'étude [4] présentée par Vincent Bansaye concerne les conditions à imposer sur la loi (aléatoire) de reproduction pour que le processus de branchement en milieu aléatoire possède une limite d'échelle: un processus de branchement continu en milieu aléatoire. Les événements rares catastrophiques jouent un rôle prépondérant dans l'analyse des processus de branchement en milieu aléatoire. Pour cette raison, une attention particulière est donnée aux conditions qui assurent l'absence d'une extinction brutale de la population (phénomène de goulot d'étranglement extrême) et qui évitent la possible explosion en temps fini de la population.

Une deuxième large famille de modèle en biologie concerne l'étude des populations stables dans le temps et plus précisément constantes. Ces modèles ont été étudiés par Wright et par Fisher (1930) puis Moran (1950) au début du 20ème siècle. Dans ces modèles, quand un individu meurt, un autre se reproduit. Ces modèles élémentaires permettent par exemple de rendre compte de la disparition naturelle de la diversité en l'absence de mutation. Les travaux de Kingman (1980) sur les processus coalescents ont également permis, dans les limites d'échelles de ces modèles en grandes populations de proposer des modèles simples d'arbres généalogiques. Ces travaux ont connu un réel succès auprès des biologistes. Les limites d'échelles des arbres généalogiques ont été décrites en détail par Pitman et par Sagitov (1999) à la toute fin du 20ème siècle.

L'étude [34] présentée par Olivier Hénard concerne une représentation des processus de Wright-Fisher généralisés pour lesquels on impose la coexistence de deux types neutres dans la population. Il faut remarquer que ce dernier événement est de probabilité nulle, car dans ces modèles la diversité disparaît. La démonstration de ce résultat repose sur une représentation du processus de Wright-Fisher par un système de particules en interaction introduit par Donnelly et Kurtz (1999) dont l'étude détaillée a permis de donner de nombreuses propriétés fines sur les arbres généalogiques. Ce système de particules identifie *a priori* la particule immortelle. Le système de particules obtenu comme limite du système de particules initial conditionné à conserver les deux types, est un système de particules avec la présence de deux particules immortelles chacune d'un type différent.

L'étude [19] présentée par Linglong Yuan concerne l'étude de la longueur totale des branches externes dans l'arbre généalogique d'une famille paramétrique de processus coalescents appelée β -coalescents. Cette famille de coalescents permet de modéliser un large spectre d'arbres généalogiques tenant compte de coalescents multiples, ce qui est observé par exemple pour certaines espèces marines. Par ailleurs, les mutations neutres qui apparaissent sur les branches externes d'un arbre généalogique correspondent à des mutations qui affectent qu'un seul individu. Si le taux de mutation est constant, alors le nombre de mutations qui affectent qu'un seul individu est de l'ordre de la longueur totale des branches externe. Ceci explique que cette quantité ait fait l'objet de nombreuses recherches depuis le début du 21ème siècle; plusieurs limites ont été obtenues suivant la famille d'arbres généalogiques considérées.

Les études [5, 6] présentées par Pierre Vallois sont un exemple concret de modélisation probabiliste de la taille d'une tumeur traitée par radiothérapie. La première étape consiste à proposer un modèle de chaîne de Markov réaliste pour le comportement des cellules soumises à un traitement par radiothérapie qui tienne compte de la réparation des cellules entre deux séances de radiothérapie et de l'hétérogénéité des dommages pour les cellules. Puis dans une deuxième étape de calculer le nombre optimal de fractions de dose pour avoir un traitement efficace et minimiser les effets négatifs du rayonnement sur les tissus sains avoisinant la tumeur. La modélisation de la reproduction des cellules de la tumeur à l'aide d'un processus de branchement est détaillée dans [6].

2. VINCENT BANSAYE: PROCESSUS DE BRANCHEMENT EN MILIEUX ALÉATOIRES

2.1. Propriété de branchement

Les processus de branchement jouent un rôle important dans différents thèmes des probabilités et de la modélisation. Leur utilisation dans la modélisation en physique des particules et en biologie pour la dynamique des population ou l'évolution s'est largement développée depuis le milieu du 20ème siècle. Ils apparaissent dans l'étude des graphes aléatoires, des marches aléatoire et notamment des marches aléatoires en milieu aléatoire, des files attendes, des modèles de fragmentation ou coalescence...

Les processus de branchement décrivent la dynamique de populations qui peuvent être structurées et évoluer dans un environnement variable dans le temps ou l'espace. La propriété de branchement suppose que deux sous populations du processus vont évoluer indépendamment suivant une même loi (ou dynamique). En particulier en biologie, elle suppose l'absence d'interactions. Cette hypothèse simplificatrice permet de réduire la complexité du modèle et le nombre de paramètres. Elle peut être une bonne approximation de la dynamique de population lorsque les ressources sont suffisantes, comme décrit dans les travaux pionniers de Malthus. Enfin, ces processus constituent une brique de base essentielle pour l'étude de nombreux modèles plus complexes intégrant les interactions.

2.2. Processus de Galton-Watson

La taille de la population à la génération n , notée Z_n , est décrite simplement par la récurrence $Z_0 = 1$ et pour $n \geq 0$:

$$Z_{n+1} = \sum_{i=1}^{Z_n} N_{i,n}$$

où $N_{i,n}$, pour $i, n \geq 0$, sont des variables aléatoires indépendantes de même loi μ , avec $N_{i,n}$ qui représente le nombre d'enfants de l'individu i de la génération n . Le comportement asymptotique du processus dépend du nombre moyen d'enfants:

$$m = \sum_{k \geq 0} k \mu\{k\} = \mathbb{E}(Z_1).$$

- Si $m \leq 1$, Z_n s'éteint p.s. en temps fini. Si $m < 1$ (cas sous critique) et $\mathbb{E}(Z_1 \log^+ Z_1) < \infty$, alors [33] assure l'existence de $c > 0$ tel que

$$\mathbb{P}(Z_n > 0) \sim cm^n \quad (n \rightarrow \infty).$$

De plus, il existe une variable aléatoire Υ positive et finie p.s. telle que

$$\mathbb{P}(Z_n = k | Z_n > 0) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \mathbb{P}(\Upsilon = k).$$

Cette loi est une limite quasistationnaire. Cette approche par conditionnement de la survie du processus offre un moyen d'aborder de façon théorique les questions de phases de stabilité transitoire d'une population avant son extinction, mis en évidence par les biologistes. On pourra consulter [47] sur le sujet.

- Si $m = 1$ (cas critique), la probabilité de survie décroît comme $2/\sigma^2 n$ quand l'écart type σ de μ est fini.
- Si $m > 1$ (cas sur-critique), Z_n survit avec probabilité positive et, sur l'événement de non-extinction, il tend vers l'infini. Plus précisément, un argument de martingale assure qu'il existe une variable aléatoire W finie p.s. telle que

$$Z_n \sim Wm^n \quad (n \rightarrow \infty)$$

tandis que le théorème de Kesten et Stigum [37] garantit que $\{W > 0\} = \{\forall n \in \mathbb{N} : Z_n > 0\}$ si et seulement si $\mathbb{E}(Z_1 \log^+ Z_1) < \infty$.

Comme référence sur les processus de Galton Watson, citons [3]. Ce livre propose une approche analytique reposant sur l'utilisation des fonctions génératrices. Il donne aussi des premiers résultats d'estimation d'événements rares, notamment le chapitre 1, Section 11 pour la probabilité d'être égal à une petite valeur positive en temps long. Pour les questions de grandes déviations, citons [51] et les travaux de Athreya, Fleischmann et Wachtel. Plus récemment a été développée dans [46] une approche plus probabiliste permettant de décomposer la population lorsque elle survit. Cette approche a été étendue au cas multitype [40], au cadre d'environnement variable [26] et aux marches branchantes [56].

2.3. Processus de branchement en environnement aléatoire

Les *processus de branchement en environnement aléatoire (PBEA)* ont été introduits par Smith et Wilkinson [57] en 1969. Ils permettent de faire varier la loi de reproduction dans le modèle, génération après génération, de façon i.i.d. Certains résultats se généralisent aussi à des environnements stationnaires ergodiques, en particulier les résultats généraux sur les critères d'extinction [1, 2]. Le cadre Markovien reste encore peu exploré, hors de situations fortement irréductible ou mélangeante qui se rapprochent du cadre i.i.d grâce aux décompositions en excursions, et pour lesquels on retrouve des résultats similaires. On consultera en particulier [59] sur ce sujet.

On note Z_n le nombre d'individus à la génération n et \mathcal{E}_n l'environnement entre les générations n et $n + 1$. Le nombre d'enfants dans l'environnement e est donné par la variable aléatoire N^e et sa moyenne par

$$m(e) := \mathbb{E}(N^e).$$

Le nombre moyen d'individus à la génération n , conditionnellement aux environnements, est donné par

$$\mathbb{E}(Z_n | \mathcal{E}_1, \dots, \mathcal{E}_n) = \exp(S_n) \quad \text{p.s.}$$

où

$$S_n = \sum_{i=0}^{n-1} \log m(\mathcal{E}_i)$$

est l'impact moyen cumulé des environnements jusqu'à la génération n . Ces processus combinent deux sources d'aléas : celle liée à la loi de reproduction dans un environnement fixé comme pour les processus de Galton-Watson et celle liée à l'aspect aléatoire des environnements. Ces deux aléas sont respectivement appelé *stochasticité démographique* et *stochasticité environnementale* en écologie théorique. Pour ces questions, on réfère en particulier au chapitre 1 de [42], en lien avec les problématiques de la conservation.

En environnement aléatoire et sous des hypothèses d'intégrabilité raisonnable, la population s'éteint p.s. lorsque $\mathbb{E}(\log(m(\mathcal{E}))) \leq 0$ [1, 2]. Dans le cas sous critique, $\mathbb{E}(\log(m(\mathcal{E}))) < 0$, trois régimes apparaissent, mis en évidence successivement, de plus en plus finement et de façon de plus en plus générale par Dekking, D' Souza, Hambly puis Guivarc'h et Liu [30] et Geiger, Kesting et Vatutin [27]. Ils obtiennent que $\mathbb{P}(Z_n \geq 0) \sim ca_n$ pour $n \rightarrow \infty$ avec

$$a_n = \mathbb{E} \left[m(\mathcal{E}) \right]^n, \quad a_n = n^{-1/2} \mathbb{E} \left[m(\mathcal{E}) \right]^n \quad \text{et} \quad a_n = n^{-3/2} \gamma^n,$$

respectivement dans les cas où $\mathbb{E}(m(\mathcal{E}) \log m(\mathcal{E}))$ est strictement négative, nulle, strictement positive et $\gamma = \inf_{1 \leq q \leq 1} \mathbb{E}(m(\mathcal{E})^q)$. Récemment de nombreux travaux ont donné une description du processus Z conditionné à survivre [21] et de ses grandes déviations.

2.4. Processus de branchement à temps et espace d'états continus

Lorsque l'on considère la limite d'échelle en temps grands et pour de grandes populations, une renormalisation naturelle conduit à la limite à des processus de branchement à temps et espace continu (CSBP). Plus précisément, nous considérons le processus de Galton-Watson issu de N individus avec une loi de reproduction μ_N , que l'on

note $Z^{(N)}$, et on considère la limite d'échelle pour $N, \gamma_N \rightarrow \infty$ des processus:

$$\left(\frac{1}{N} Z_{[\gamma_N t]}^{(N)} : t \geq 0 \right).$$

Lamperti (1974) a établi que les limites d'échelles de processus de Galton-Watson donnaient exactement les processus de branchement à espace et temps continu que l'on note $Z^z = (Z_t^z, t \geq 0)$ où $Z_0^z = z$. Ces derniers sont définis comme les processus de Markov càdlàg Z qui vérifient la propriété de branchement :

$$Z^{z+\tilde{z}} = Z^z + \tilde{Z}^z \quad \text{p.s.} \quad z, \tilde{z} \in [0, \infty),$$

où Z^z et \tilde{Z}^z sont deux processus indépendants et de même noyau de transition issus respectivement de z et \tilde{z} . Pour cela, Lamperti [44, 45] construit les CSBP comme transformée de processus de Lévy, via un changement de temps. Cette approche a été généralisée, notamment au cas avec immigration [15], mais pose de sérieuses difficultés dans le cas d'environnements fluctuants. Dans la même veine, Grimwall [31] donne une condition nécessaire et suffisante pour la convergence de processus de Galton Watson renormalisés, grâce à des tableaux triangulaires. Ces convergences peuvent être reliées à la convergence d'un triplet caractéristique de la loi de reproduction du processus de Galton-Watson. Elle permette de les voir en terme de moyenne, moment d'ordre deux et queue de distribution de la loi de reproduction. Ce type de résultats est classique dans le cadre des processus à accroissements indépendants ou des lois infiniment divisibles. Nous reviendrons dessus dans la dernière section.

Silverstein [55] caractérise les CSBP via leur exposant de Laplace. Cela permet notamment d'obtenir les théorèmes limites, en particulier des critères d'explosion, d'extinction et d'absorption [32, 43]. La propriété de branchement assure que le processus Z satisfait

$$\mathbb{E}(\exp(-\lambda Z_t^z)) = \exp(-zu(t, \lambda))$$

pour une fonction $u(t, \lambda)$. Silverstein montre que u est l'unique solution de l'EDO

$$\frac{\partial}{\partial t} u(t, \lambda) = \psi(u(t, \lambda)), \quad u(0, \lambda) = \lambda$$

où

$$\psi(\lambda) = \alpha\lambda - \beta\lambda^2 + \int_0^\infty (1 - \exp(-\lambda x) - \lambda x/(1+x^2))\nu(dx)$$

avec $\beta \geq 0$ et ν une mesure sur $[0, \infty)$ telle que $\int_0^\infty x^2/(1+x^2)\nu(dx) < \infty$.

Nous étendrons cette caractérisation à l'environnement aléatoire avec une certaine généralité dans la section suivante.

Citons enfin une caractérisation possible des CSBP comme unique solution d'une Équation Différentielle Stochastique [25].

2.5. CSBP en environnement fluctuant ou aléatoire [4]

This work is done in collaboration with F. Simatos.

For each $n \geq 1$, we consider a Galton-Watson process in varying environment $(Z_i^{(n)}, i \geq 0)$. We fix the space scale equal to n while the time scale is allowed to vary over time. For $n \geq 1$, we consider a non-decreasing, càdlàg and onto function $\gamma_n : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{N}$. We then define the renormalized process $(X_n(t), t \geq 0)$ via the following formula:

$$X_n(t) = \frac{1}{n} Z_{\gamma_n(t)}^{(n)}, \quad t \geq 0.$$

Since $Z^{(n)}$ is a branching process, for each $\lambda \geq 0$ and $z, i, j \geq 0$ with $i \leq j$, one can write

$$\mathbb{E} \left[\exp \left(-\lambda Z_j^{(n)} \right) \mid Z_i^{(n)} = z \right] = \exp(-z v_n(i, j, \lambda))$$

for some function v_n . Then one can check that for any $\lambda, x, s, t \geq 0$ with $s \leq t$,

$$\mathbb{E} [\exp(-\lambda X_n(t)) \mid X_n(s) = x] = \exp(-x u_n(s, t, \lambda))$$

where $u_n(s, t, \lambda) := n v_n(\gamma_n(s), \gamma_n(t), \lambda/n)$.

For $i \geq 0$ and $n \geq 1$, we define $\mu_{i,n}$ as the the offspring distribution of generation i in $Z^{(n)}$, $\nu_{i,n}$ the measure on \mathbb{R} with support included in $[-1/n, \infty)$ defined by

$$\nu_{i,n}[a, b] := n \mu_{i,n}[na + 1, nb + 1], \quad -1/n \leq a \leq b,$$

and $\alpha_{i,n}, \beta_{i,n}$ the two following (finite) real numbers:

$$\alpha_{i,n} := \int_{[-1/n, \infty)} \frac{x}{1+x^2} \nu_{i,n}(dx) \quad \text{and} \quad \beta_{i,n} := \int_{[-1/n, \infty)} \frac{x^2}{2(1+x^2)} \nu_{i,n}(dx)$$

which can be rewritten in terms of the $(\mu_{i,n})$ as follows:

$$\alpha_{i,n} = \sum_{k=-1}^{\infty} \frac{k}{1+(k/n)^2} \mu_{i,n}(k+1) \quad \text{and} \quad \beta_{i,n} = \frac{1}{2n} \sum_{k=-1}^{\infty} \frac{k^2}{1+(k/n)^2} \mu_{i,n}(k+1).$$

We need the functions α_n and β_n defined by

$$\alpha_n(t) := \sum_{i \leq \gamma_n(t)-1} \alpha_{i,n}, \quad \beta_n(t) := \sum_{i \leq \gamma_n(t)-1} \beta_{i,n}$$

and the measure ν_n on \mathbb{R}^2 with support included in $[-1/n, \infty) \times (0, \infty)$ defined by:

$$\nu_n(A \times [0, t]) := \sum_{i \leq \gamma_n(t)-1} \nu_{i,n}(A), \quad A \in \mathcal{B},$$

where \mathcal{B} denote the Borel subsets of \mathbb{R}

The main result of [4] relates the asymptotic behavior of the sequence (X_n) in the sense of finite-dimensional distributions to the asymptotic behavior of the triplet $(\alpha_n, \beta_n, \nu_n)$. So we need to study the process X_n between time s and t . In general, we may run into complications if in this time-interval there is a *bottleneck* which sends the process to 0. Indeed, remember that we are considering GW processes in varying environment, and so even if most offspring distributions are well-behaved (near-critical) nothing prevents a catastrophic environment to occur from time to time. This is in sharp contrast with standard GW processes, where all offspring distributions are near-critical.

Such a bottleneck can potentially create a problem of indetermination because CSBP's may not be conservative, i.e., they may explode in finite time. Then an indetermination of the kind $\infty \times 0$ can arise if our time-inhomogeneous process first explodes and then goes through a bottleneck. In Theorem 1, we first focus on the case where between time s and t the process does not go through any such bottleneck. The remaining cases are analyzed in Corollaries 2 and 3. To formalize the above idea, we introduce for $t \geq 0$ the following time $\varphi(t)$:

$$\varphi(t) := \sup \left\{ s \leq t : \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \liminf_{n \rightarrow \infty} \inf_{v \in [s, t]} \mathbb{P}(X_n(t) > \varepsilon \mid X_n(v) = 1) = 0 \right\}$$

with the convention $\sup \emptyset = 0$. Intuitively, $\wp(t)$ is the time of the last bottleneck before time t . Hence by definition, for $s \in (\wp(t), t]$ there is no bottleneck between time s and t . It prevents the process from being absorbed a.s. and enables us to study the asymptotic behavior of $u_n(s, t, \lambda)$. We are assuming that

$$\alpha_n(t) \rightarrow \alpha(t), |\alpha_n|(t) \rightarrow |\alpha|(t), \beta_n(t) \rightarrow \beta(t) \quad \text{and} \quad \nu_n([x, \infty) \times (0, t]) \rightarrow \nu([x, \infty) \times (0, t]) \quad (\text{A1})$$

as n goes to infinity, for every $t \geq 0$ and every $x > 0$ such that $\nu(\{x\} \times (0, t]) = 0$ as well as

$$\alpha_{\gamma_n(t), n} \rightarrow \alpha\{t\}, \beta_{\gamma_n(t), n} \rightarrow \beta\{t\} \quad \text{and} \quad \nu_{\gamma_n(t), n}[x, \infty) \rightarrow \nu([x, \infty) \times \{t\}) \quad (\text{A2})$$

as n goes to infinity, for every t such that either $\alpha\{t\} \neq 0$, $\beta\{t\} \neq 0$ or $\nu((0, \infty) \times \{t\}) \neq 0$ and x such that $\nu(\{x\} \times \{t\}) = 0$. Finally, we set

$$\tilde{\beta}(t) := \beta(t) - \int_{(0, \infty) \times (0, t]} \frac{x^2}{2(1+x^2)} \nu(dx dy).$$

Theorem 1 (Behavior on $[\wp(t), t]$). *Let α be a càdlàg function of locally finite variation, β be an increasing finite càdlàg function and ν be a measure on \mathbb{R}^2 with support included on $(0, \infty) \times (0, \infty)$. Assume that (A1) and (A2) hold.*

Then for every $t, \lambda > 0$ and $s \in [\wp(t), t]$, there exists $u(s, t, \lambda)$ such that

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} u_n(s, t, \lambda) = u(s, t, \lambda).$$

Moreover, for all fixed $t, \lambda > 0$, the function $s \in [\wp(t), t] \mapsto u(s, t, \lambda)$ is the unique càdlàg solution of the backwards differential equation

$$u(s, t, \lambda) = \lambda + \int_{(s, t]} u(y, t, \lambda) \alpha(dy) - \int_{(s, t]} (u(y, t, \lambda))^2 \tilde{\beta}(dy) + \int_{(0, \infty) \times (s, t]} \left(1 - e^{-xu(y, t, \lambda)} - \frac{xu(y, t, \lambda)}{1+x^2} \right) \nu(dx dy) \quad (1)$$

such that $\inf_{v \in [s, t]} u(v, t, \lambda) > 0$.

Finally, $\alpha\{t\} \geq -1$, $\int_{(0, \infty) \times (0, t]} (1 \wedge x^2) \nu(dx dy) < \infty$ and $\tilde{\beta}$ is continuous and non decreasing.

This theorem is the main result to get the convergence of the finite dimensional distributions and the Skorohod convergence of the family of processes $(X_n, n \geq 1)$. We stress that the uniqueness of the ODE characterizing the limiting object may fail at a bottleneck and refer to [4] for an example where the convergence of X_n itself fails.

The assumption (A1) on the finiteness and convergence of $|\alpha_n|$ is used in particular to prove the solution of the backward differential equation converge via Lipschitz properties. Another approach [41] allows to deal with infinite variations for α , but as far as we know, it is restricted to the finite variance framework. This kind of limit has been also considered in the more general framework of super-processes by Dynkin [22]. But the motivations are different and the framework is restricted to first moment assumption. In the explosive case and a triplet measure (α, β, ν) absolutely continuous with respect to the Lebesgue measure, let us also mention [23].

Theorem 1 describes the asymptotic behavior of X_n on $[\wp(t), t]$. As discussed before this theorem, if $s < \wp(t)$ then between time s and t the process goes through at least one bottleneck that potentially sends it to 0, which may cause an indetermination of the kind $\infty \times 0$. To avoid this problem, we treat two special cases of interest.

Non-absorbing case: there is no bottleneck, so that $\wp(t) = 0$ and Theorem 1 provides a picture on $[0, t]$.

Non-explosive case: the process cannot explode, so that it is absorbed at 0 if it goes through a bottleneck and $u(s, t, \lambda) = 0$ if $s \leq \wp(t)$.

Corollary 2 provides a sufficient condition to be in the non-absorbing case: intuitively it should be enough that the average of each offspring distribution is bounded away from 0. On the other hand, Corollary 3 provides two sufficient conditions to be in the non-explosive case, one comes easily in terms of tightness of a suitable family of random variables and one, more demanding but more explicit, in terms of boundedness of first moments.

We emphasize that the following result holds with significantly weaker conditions than the conditions (A1) and (A2) needed for Theorem 1.

Corollary 2 (Non-absorbing case). *Let $t > 0$. If*

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \inf_{n \geq 1, s \in [0, t]} \mathbb{P}(X_n(t) \geq \varepsilon \mid X_n(s) = 1) > 0, \quad (2)$$

then $\varphi(t) = 0$. Moreover, for (2) to hold it is enough that the two following conditions hold:

$$\sup_{n \geq 1} (|\alpha_n|(t) + \beta_n(t)) < +\infty, \quad \liminf_{n \rightarrow +\infty} \left(\inf_{0 \leq i \leq \gamma_n(t)} \sum_{k=0}^{an} k \mu_{i,n}\{k\} \right) > 0 \quad (a > 0).$$

Roughly speaking, the last assumption ensures that $\mu_{i,n}$ is not too close to δ_0 . It avoids the almost sure absorption in one generation.

We turn now to the problem of explosion. We know from the GW case that explosion may occur at a random time and we refer to Grey [32] for necessary and sufficient conditions. We specify a sufficient condition that guarantees that explosion almost surely does not occur; it is related to a first moment condition, which is also common in the GW case. Then Theorem 1 can be extended to the time interval $[0, t]$.

Corollary 3 (Non-explosive case). *Fix $t > 0$ and assume that $(|\alpha_n|(t) + \beta_n(t))_n$ is bounded. If*

$$\lim_{A \rightarrow \infty} \sup_{n \geq 1, 0 \leq s \leq v \leq t} \mathbb{P}(X_n(v) \geq A \mid X_n(s) = 1) = 0, \quad (3)$$

then there exists an increasing sequence of integers $n(k)$ going to ∞ such that $u_{n(k)}(s, t, \lambda) \rightarrow 0$ for every $s < \varphi(t)$ and $\lambda \geq 0$. Moreover for (3) to hold, it is enough that

$$\sup_{n \geq 1} \left(\int_{[-1/n, \infty) \times (0, t]} |x| \nu_n(dx dy) \right) < +\infty.$$

We refer to [4] for several examples implying such a limit behavior, including the usual time homogeneous framework adding exceptional events, the diffusion case and the scaling limit of branching processes in random environment.

3. OLIVIER HÉNARD: COEXISTENCE IN WRIGHT-FISHER POPULATION [34]

A finite constant-size population of n identical individuals is modeled by the set $\{1, \dots, n\}$. Individuals receive a type, either **a** or **b**. The types of the individuals are subject to resampling as time evolves: precisely, at rate 1 in time, independently for each *ordered* pair (i, j) , i reproduces over j , and gives its type to j , which (may) result in a type change for individual j (in case individuals i and j had different types). The relative frequency of an arbitrary type, say **a**, is then given by a continuous-time Markov process with generator:

$$\mathcal{G}^{\text{dis}} f(x) = n^2 x(1-x) \left[f\left(x + \frac{1}{n}\right) - 2f(x) + f\left(x - \frac{1}{n}\right) \right]$$

for $x \in \{0, \frac{1}{n}, \dots, \frac{n-1}{n}, 1\}$. This is the celebrated Moran model, and the large population limit $n \rightarrow \infty$ gives rise to the Fisher-Wright model, with generator:

$$\mathcal{G}^{(\delta_0)} f(x) = x(1-x)f''(x), \quad x \in [0, 1].$$

The points $\{0, 1\}$ are absorbing points for the associated diffusion. They are reached in finite time a.s. In the last decade, there has been some interest in generalizing this model to take into account the possibility of macroscopic jumps in the population, corresponding to reproduction events involving a positive fraction of the population (instead of binary reproduction events), see [9, 20]. For a probability measure Λ on $(0, 1]$, the Λ -Fisher-Wright model has generator:

$$\mathcal{G}^{(\Lambda)} f(x) = x \int_{(0,1]} \Lambda(dy) y^{-2} [f(x(1-y) + y) - f(x)] + (1-x) \int_{(0,1]} \Lambda(dy) y^{-2} [f(x(1-y)) - f(x)]$$

for $x \in (0, 1]$. In this model, a quantity y of children arrive at rate $\Lambda(dy) y^{-2}$, and choose their parent uniformly at random, from which they receive their type. Meanwhile, the previous population is renormalized by $(1-y)$ to leave the size of the population constant. Unlike the Fisher-Wright diffusion, the corresponding sample paths $(X_t, t \geq 0)$ are of pure jump type. The points $\{0, 1\}$ are again absorbing points and the sample paths converge almost surely towards one of the absorbing points. Moreover, the absorption time $\tau = \inf\{t \geq X_t \in \{0, 1\}\}$ is finite a.s. (an event called absorption) iff

$$\int_{0+} \frac{d\lambda}{\psi(\lambda)} < \infty, \quad \text{with } \psi(\lambda) = \int_{(0,1]} \Lambda(dx) x^{-2} [e^{-\lambda x} - 1 + \lambda x], \tag{4}$$

see Schweinsberg [53]. We shall assume this condition in the rest of the note. The non-absorption event is then a null event. To condition the process on non-absorption in remote time, we first condition on $\{\tau > t\}$, and then let $t \rightarrow \infty$. This way, another Markov process arises, which corresponds to a Doob h -transform of the original process for the space-time harmonic function $h(t, x) = x(1-x)e^t$. Notice the change of measure induced by the function h gives null probability to the absorption event. It is a classical piece of theory of Markov processes to derive the generator $\tilde{\mathcal{G}}^{(\Lambda)} f(x)$ of the h -transformed process, which has the following expression in term of $\nu(dy) = \Lambda(dy)y^{-2}$:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{G}}^{(\Lambda)} f(x) &= x \int_{(0,1]} \nu(dy) (1-y)^2 \{f(x(1-y) + y) - f(x)\} \\ &\quad + (1-x) \int_{(0,1]} \nu(dy) (1-y)^2 \{f(x(1-y)) - f(x)\} \\ &\quad + \int_{(0,1]} \nu(dy) y(1-y) \{f(x(1-y) + y) - f(x)\} \\ &\quad + \int_{(0,1]} \nu(dy) y(1-y) \{f(x(1-y)) - f(x)\}. \end{aligned}$$

Our interest in [34] is in a *microscopic* understanding of the *macroscopic* conditioning on non-absorption. That is, we are interested in an individual-based explanation of the form of the generator $\tilde{\mathcal{G}}^{(\Lambda)} f(x)$.

We introduce a countable representation of the Λ -Fisher-Wright process, known as the look-down model, see [20]. In this model, the (countably many) individuals at any time $t \geq 0$ are characterized by a level in \mathbb{N} . A reproduction event with asymptotic frequency y arises at rate $\nu(dy)$, and, when such an event occurs, the individuals take part to the reproduction event independently and with equal probability y . The smallest level individual chosen is declared to be the parent, the others chosen individuals are declared to be the children: they receive the type of the parent. The rule for updating the type at the other levels is more complicated: we just indicate that other lineages are shifted upwards accordingly, and refer to the picture 1 for a precise description. If the individuals at time 0 receive type **a** or **b** in an exchangeable way, then the sequence of types

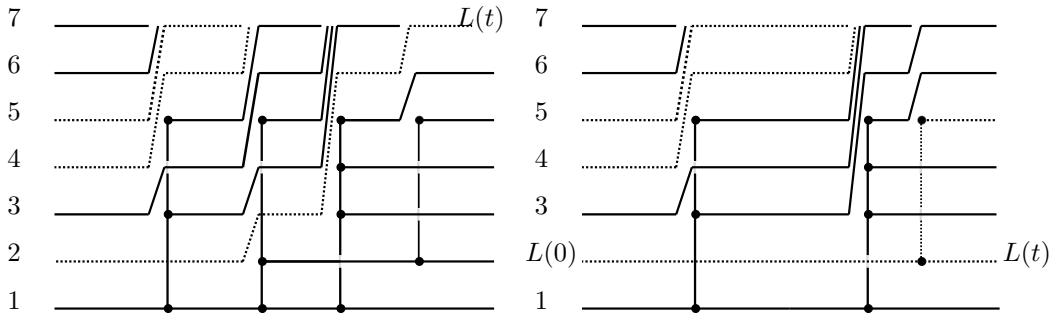


FIGURE 1. On the left, a look-down graph restricted to its first 7 levels. Type **a** corresponds to bold lines, type **b** to dashed ones. At the first reproduction event, 1 reproduces over 3, 5, ... On the right, the same look-down graph *conditioned* on non-absorption: reproduction events where 1 reproduces over 2 have been discarded. Consequently, $L(t)$ stays at 2.

at each further time is still exchangeable and the Λ -Fisher-Wright process with generator $\mathcal{G}^{(\Lambda)}$ is recovered in a pathwise manner: a.s.

$$X_t = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \text{Card} \{1 \leq i \leq n, \text{individual at level } i \text{ at time } t \text{ has type } \mathbf{a}\}.$$

An important quantity arising in connection with the conditioning problem is the first level $L(t)$:

$$L(t) = \inf \{i \in \mathbb{N}, \{\text{types of individuals at level } 1, \dots, i \text{ at time } t\} = \{\mathbf{a}, \mathbf{b}\}\}.$$

at which both types **a** and **b** are found. This is a Markov process on its own, integer-valued, non-decreasing, and with value greater or equal than 2. Under condition (4), the state ∞ is reached in finite time, at the moment of absorption, by the process L . Kingman's description of exchangeable sequences ensures that the two events $\{X_t \notin \{0, 1\}\}$ and $\{L(t) < \infty\}$ coincide a.s. We prove that conditioning $L(t)$ to be finite, and letting $t \rightarrow \infty$, amounts to force the process L to stay at 2 on any fixed time interval. This rigid conditioning is in turn equivalent to require that $L(0) = 2$, and that no reproduction event involves both levels 1 and 2. A *pathwise realization of the conditioned process is then achieved by deleting all the reproduction events which involve both levels 1 and 2*, see picture 1. The genealogical interpretation of the generator $\tilde{\mathcal{G}}^\Lambda$ then follows:

- (i) terms on the first two lines correspond to reproduction events for which levels 1 and 2 are not sampled: conditionally on the asymptotic frequency y of the reproduction event, this arises with probability $(1 - y)^2$, and, when the total size of the **a** population is x before the reproduction event, the type of the father is **a** with probability x , and **b** with probability $1 - x$.
- (ii) terms on the third and fourth line correspond to reproduction events which involve either level 1 but not level 2, or level 2 but not level 1: conditionally on the asymptotic frequency y , each of these events arises with probability $y(1 - y)$.
- (iii) the complementary term $y^2 = 1 - (1 - y)^2 - 2y(1 - y)$ corresponds to the probability of deleted reproduction events.

Additional details may be found in Section 2 of [34].

4. LINGLONG YUAN: THE EXTERNAL BRANCH LENGTH OF BETA n -COALESCENT [19]

This work is done in collaboration with J.-S. Dhersin. A. Siri-Jégousse and F. Freund.

4.1. Introduction of Beta n -coalescent and main result

We first introduce the Λ n -coalescent and then take Beta n -coalescent as the special case. A Λ n -coalescent $\Pi^{(n)} = (\Pi^{(n)}(t), t \geq 0)$ is a continuous time Markov process with state space \mathcal{P}_n being the set of partitions of $\{1, 2, \dots, n\}$ and the initial value $\Pi^{(n)}(0) = \{\{1\}, \{2\}, \dots, \{n\}\}$. The genealogical interpretation of the coalescent is as follow. There is a block A in $\Pi^{(n)}(t)$ if at time $-t$ (in the past) there is an individual whose descendants at time 0 (in the present) are the individuals with labels in A .

If $\pi \in \mathcal{P}$, then we denote by $|\pi|$ the number of blocks of the partition π . The evolving mechanism of $\Pi^{(n)}$ is simply determined by a finite measure Λ on $[0, 1]$: Assume that $2 \leq k \leq b \leq n$. If at time $t \geq 0$, $|\Pi^{(n)}(t)| = b$, then each group of k blocks will coalesce into a bigger block independently at rate $\lambda_{b,k} := \int_0^1 x^{k-2}(1-x)^{b-k} \Lambda(dx)$. The Beta n -coalescent corresponds to the particular case

$$\Lambda(dx) = \frac{x^{1-\alpha}(1-x)^{\alpha-1}}{\text{Beta}(2-\alpha, \alpha)} dx$$

with $0 < \alpha < 2$ and $\text{Beta}(\cdot, \cdot)$ is the Beta function.

The Λ n -coalescent was introduced independently by Pitman [50] and Sagitov [52] in 1999 and has become a standard tool to model the genealogical tree of n individuals. If $\Lambda = \delta_0$, which is the Dirac measure on 0, then we get the famous Kingman n -coalescent which only allows for binary coalescence [39]. Some other mostly studied Λ n -coalescent are the Beta n -coalescents. The Beta n -coalescents can be divided into three classes with $0 < \alpha < 1$, $\alpha = 1$, $1 < \alpha < 2$, depending on their different types of asymptotic tree shapes as n goes to infinity. These coalescents appear in context of the super-critical Galton-Watson process [54], of continuous state branching process [10] and of continuous random trees [7]. In particular, if $\alpha = 1$, we call $\Pi^{(n)}$ the Bolthausen-Sznitman n -coalescent; it appears in the field of spin glasses [12, 13] and is connected to random recursive trees [29]. It could be also a suitable model for a gene genealogy if selection is acting on the genome [8, 14, 49].

Let $T_i^{(n)} := \inf\{t \geq 0; \{i\} \notin \Pi^{(n)}(t)\}$ denote the external branch length of individual i . By exchangeability of individuals, all $T_i^{(n)}$ s are exchangeable. The study of the external branch length has first appeared in [16] for Kingman n -coalescent. The authors argued that one external branch length measures the uniqueness of the associated individual and helps to have an idea of the genetic diversity of the population. A survey on the external branch length is summarized as follows:

- Kingman n -coalescent: $nT_1^{(n)}$ is asymptotically distributed with density function $\frac{8}{(2+t)^3} \mathbb{1}_{t \geq 0}$; see [11, 16, 35].
- Bolthausen-Sznitman n -coalescent: $(\ln n)T_1^{(n)}$ converges in distribution to $\text{Exp}(1)$ which is a unit exponential variable; see [18, 24, 60].
- Beta n -coalescent with $0 < \alpha < 1$: $\left(\int_0^1 x^{-1} \Lambda(dx)\right) T_1^{(n)}$ converges in distribution to $\text{Exp}(1)$; see [28, 48].

The aim of this paper is to consider the external branch length for Beta n -coalescent with $1 < \alpha < 2$. The main result is as follows.

Theorem 4. *In the case of Beta n -coalescent with $1 < \alpha < 2$, $n^{\alpha-1}T_1^{(n)}$ is asymptotically distributed with density function:*

$$\frac{1}{(\alpha-1)\Gamma(\alpha)} \left(1 + \frac{t}{\alpha\Gamma(\alpha)}\right)^{-\alpha/(\alpha-1)-1} \mathbb{1}_{t \geq 0}.$$

4.2. Proof using the recursive construction

We first introduce the consistency property of the Λ n -coalescent. Let $2 \leq m \leq n$ and $\Pi^{(n)}$ be the Λ n -coalescent. Let ρ be a restriction from $\{1, 2, \dots, n\}$ to $\{1, 2, \dots, m\}$, then $\Pi^{(m)} \stackrel{(d)}{=} \rho \circ \Pi^{(n)}$, see [38, 50]. The

consistency property is also equivalent to the following identity, due to [50]:

$$\lambda_{b,k} = \lambda_{b+1,k+1} + \lambda_{b+1,k}, 2 \leq k \leq b.$$

The recursive construction is the opposite of the restriction. A natural question would be: *conditionally on the coalescent process formed by individuals from 2 to n , where should one add the individual 1 to get an n -coalescent?* Once we know how to do it, then we can add individuals more and more to get the whole family of Λ n -coalescents. Here are the details for one step recursive construction.

Let $\Pi^{(n,2)}$ be the coalescent process formed by individuals from 2 to n . Now we consider the individual 1. The lineage of this individual can be “connected” to $\Pi^{(n,2)}$

- either at any of its jump times, in which case block $\{1\}$ participates to a multiple merger implying at least 3 blocks.
- or at any other time to one of the present blocks and then participates to a binary collision.

From now on, our analysis is conditionally on $\Pi^{(n,2)}$. Between two successive jump times of $\Pi^{(n,2)}$, assuming that there are b blocks in $\Pi^{(n,2)}$ and $\{1\}$ has not coalesced before these two jump times, then $\{1\}$ will coalesce independently with one of the b blocks at rate $\lambda_{b+1,2}$. If $\{1\}$ remains unconnected just before a coalescence event implying k blocks among b , then it will participate to this event with probability $1 - \lambda_{b+1,k}/\lambda_{b,k}$. The above two coalescing mechanisms are deduced from the consistency property.

Now let $R_t^{(n,2)} = |\Pi^{(n,2)}(t)|$. Then according to the coalescing mechanism of $\{1\}$ to be connected to $\Pi^{(n,2)}$, we introduce:

- $T_c^{(n)}$ the first jump time of an inhomogeneous Poisson process $\eta_c^{(n)}$ with intensity $R_t^{(n,2)} \lambda_{R_t^{(n,2)}+1,2}$.
- $T_d^{(n)}$ the time of the first appearance of “Head” in the following coin flip, independent of $\eta_c^{(n)}$: at each jump time t of $R_t^{(n,2)}$, we toss a coin, and get “Head” with probability $1 - p_t$ and “Tail” with probability p_t , where:

$$p_t = \frac{\lambda_{R_{t-}^{(n,2)}+1, R_{t-}^{(n,2)} - R_t^{(n,2)} + 1}}{\lambda_{R_{t-}^{(n,2)}, R_{t-}^{(n,2)} - R_t^{(n,2)} + 1}}.$$

Then the recursive construction implies that conditionally on $\Pi^{(n,2)}$, $T_1^{(n)}$ is distributed as $T_c^{(n)} \wedge T_d^{(n)}$. The proof of Theorem 1 is based on this result and some technical results from [17].

5. PIERRE VALLOIS: UNE MODÉLISATION PAR CHAÎNES DE MARKOV DE LA TAILLE D’UNE TUMEUR TRAITÉE PAR RADIOTHÉRAPIE [5, 6]

Ce travail a été effectué en collaboration avec T. Bastogne et R. Keinj.

5.1. Introduction

On se place dans le cadre du traitement d’une tumeur cancéreuse par radiothérapie. Les rayons ionisants émis causent des lésions dans les tissus cancéreux et non-cancéreux et plus particulièrement dans l’ADN contenu dans les cellules. Notre but est de proposer un modèle quantitatif simple qui prenne en compte l’effet de la radiothérapie sur les cellules. Notre approche généralise les modèles de cible dans lesquels, ni la **réparation** des cellules entre deux séances de radiothérapie, ni l’**hétérogénéité des dommages** ne sont pris en compte.

5.2. Modélisation du comportement d’une cellule soumise à un traitement par radiothérapie

Les principales **hypothèses** du modèle sont les suivantes:

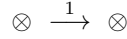
- (1) Les fractions de dose du traitement de radiothérapie sont administrées aux instants 1, 2, 3, ... Le temps est donc discret.
- (2) L’**hétérogénéité des dommages** est prise en compte en supposant qu’une cellule a m cibles.
- (3) La mort de la cellule provient lorsque ses m cibles sont désactivées.

On modélise l'effet du traitement par:

- (1) une cible active peut être désactivée avec probabilité q :



et une cible désactivée reste désactivée:



- (2) Toutes les cibles se comportent indépendamment.
 (3) On note $P(i, j)$ la probabilité pour qu'une cellule ait j cibles inactives, sachant qu'elle en avait i avant l'application de la fraction de dose. On déduit de ce qui précède :

$$P(i, j) = \binom{m-i}{j-i} q^{j-i} (1-q)^{m-j}, \quad 0 \leq i \leq j \leq m$$

et $P(i, j) = 0$ sinon.

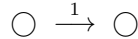
- (4) La probabilité q est reliée à la fraction de dose u_0 administrée via la relation :

$$q = (1 - e^{-\alpha u_0 - \beta u_0^2})^{\frac{1}{m}}, \quad (\alpha, \beta > 0).$$

Quant au **mécanisme de réparation**, on suppose que **si une cellule est encore en vie**, une cible endommagée de cette cellule peut être réparée entre l'application de deux traitements avec probabilité r :



et une cible active reste active:



On suppose aussi que toutes les cibles ont des comportements indépendants les uns des autres. On note $\mathbf{R}(i, j)$ la probabilité d'avoir j cibles inactives, sachant que i étaient inactives. On a:

$$R(i, j) = \binom{i}{j} r^{i-j} (1-r)^j, \quad 0 \leq j \leq i < m$$

$R(m, m) = 1$ et $R(i, j) = 0$ sinon.

On désigne par Z_k le nombre (aléatoire) de cibles désactivées d'une cellule au temps k . On a le résultat suivant.

Proposition 5. $(Z_k)_{k \in \mathbb{N}}$ est une chaîne de Markov à valeurs dans l'ensemble $\{0, 1, \dots, m\}$ et de probabilité de transition $\Pi = \mathbf{PR}$.

Par conséquent, si on suppose que $Z_0 = 0$ (i.e. toutes les cibles sont initialement actives), alors pour $0 \leq i \leq m$:

$$P(Z_k = i | Z_0 = 0) = \Pi^k(0, i),$$

où $\Pi^k = \underbrace{\Pi \times \dots \times \Pi}_{k \text{ fois}}$.

La **durée de vie** de la cellule est le premier instant (aléatoire) T où la cellule est tuée :

$$T = \inf\{i \geq 1; Z_i = m\}.$$

Il est clair que l'état m est absorbant. On peut aussi voir T comme le nombre minimal de fractions de dose à appliquer pour tuer la cellule. D'où son intérêt.

Proposition 6. *La fonction de répartition F de T s'exprime à l'aide de la matrice Π :*

$$F(k) = P(T \leq k) = \Pi^k(i_0, m), \quad (Z_0 = i_0).$$

Pour tout entier n , $E(T^n) < \infty$. De plus

$$E(T) = \sum_{k \geq 1} k(\Pi^k(i_0, m) - \Pi^{k-1}(i_0, m)).$$

5.3. Un modèle de tumeur

On suppose :

- (1) la tumeur est constituée de n cellules;
- (2) chaque cellule se comporte de manière indépendante et selon le modèle de dégradation-réparation précédent, avec la même valeur de q, r et m pour toutes les cellules;
- (3) toutes les cellules sont initialement dans l'état 0.

La **durée de vie de la tumeur** est le temps au delà duquel la tumeur est complètement détruite :

$$L_n = \max\{T^{(1)}, \dots, T^{(n)}\}, \quad \text{avec } T^{(j)} = \inf\{i \geq 1; Z_i^{(j)} = m\}.$$

où $T^{(j)}$ est la durée de vie de la cellule j .

On peut faire les remarques suivantes:

- (1) Les v.a. $T^{(1)}, \dots, T^{(n)}$ étant i.i.d., alors la fonction de répartition de L_n s'exprime aisément à l'aide Π :

$$P(L_n \leq k) = P(T^{(1)} \leq k, \dots, T^{(n)} \leq k) = (\Pi^k(0, m))^n.$$

- (2) La fonction $q \mapsto P(L_n \leq k)$ est croissante. Ce qui confirme le résultat attendu : plus q est grand (plus les doses de radiothérapie sont élevées) plus le traitement est efficace puisqu'il réduit la durée de vie de la tumeur.
- (3) Lorsque n n'est pas trop grand (i.e. $n \leq 100\,000$) et pour des valeurs fixées de q, r, m , $E(L_n)$ se calcule numériquement via MatLab.

Proposition 7. *Il existe n_0, a_0, a_1, b_0 et b_1 explicites tels que :*

$$a_0 \log(n) + b_0 \leq E(L_n) \leq a_1 \log(n) + b_1, \quad \forall n \geq n_0.$$

Supposons que les paramètres q, r et m prennent une valeur numérique fixée. On peut faire les remarques suivantes:

- (1) On observe numériquement que pour tout $n \leq 10^5$, $n \mapsto E(L_n)$ est approximativement une fonction linéaire de $\log(n)$.
- (2) On peut déterminer un intervalle de confiance $J =]\kappa_1, \kappa_2]$ de la durée de vie L_n , de niveau de confiance 95%, i.e. tel que $P(\kappa_1 \leq L_n \leq \kappa_2) = 95\%$.

Notre modèle de développement d'une tumeur est incomplet puisque nous n'avons pas pris en compte la prolifération des cellules. Il est possible de prendre en compte cette caractéristique essentielle, mais notre approche est compliquée et dépasse le cadre de cette note.

5.4. Applications

Notre modèle fournit un critère quantitatif qui permet de déterminer le nombre optimal de fractions de dose pour avoir un traitement efficace **et** limiter les effets négatifs du rayonnement sur les tissus sains avoisinant la tumeur. Dans la littérature deux paramètres sont couramment utilisés.

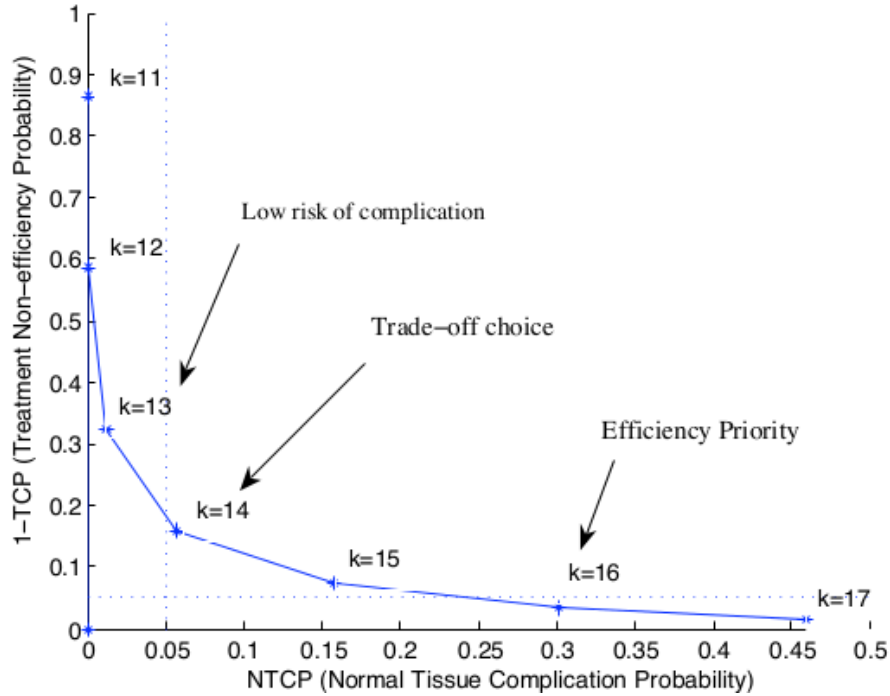


FIGURE 2. Courbe $k \mapsto (NTCP_k, 1 - TCP_k)$.

(1) Le Tumor Control Probability (TCP) est la probabilité de détruire la tumeur au temps k :

$$TCP_k = P(L_n \leq k)$$

L'objectif est donc d'avoir $1 - TCP_k \approx 0$.

(2) On peut définir d'une manière "analogue" le Normal Tissue Complication Probability, noté NTCP, qui est la probabilité qu'une complication apparaisse dans les tissus sains touchant la tumeur. Le but est d'avoir $NTCP_k \approx 0$.

On suppose que les cellules des tissus sains autour de la tumeur se comportent comme les cellules cancéreuses mais avec les paramètres \bar{q}, \bar{r} et \bar{m} . On choisit à titre d'exemple $m = \bar{m} = 3, q = 0.7, \bar{q} = 0.6, r = 0.3, \bar{r} = 0.5$ et on considère une tumeur (resp. des tissus sains) ayant $n = 10\ 000$ (resp. $\bar{n} = 10\ 000$) cellules.

Il est alors possible de tracer (voir la figure 2) la courbe $k \mapsto (NTCP_k, 1 - TCP_k)$. La lecture de ce graphique met en évidence trois possibilités pour trouver un k optimal noté k_{opt} . On peut en effet prendre:

- (1) $k_{opt} = 16$ est celui qui rend le traitement le plus efficace;
- (2) $k_{opt} = 13$ est celui qui minimise les effets secondaires
- (3) $k_{opt} = 14$ est le meilleur compromis.

REFERENCES

- [1] K. B. Athreya, S. Karlin. On branching processes with random environments I : Extinction probability. *Ann. Math. Stat.* 42. 1499-1520, 1971.
- [2] K. B. Athreya, S. Karlin. On branching processes with random environments II : Limit theorems. *Ann. Math. Stat.* 42. 1843-1858, 1971.
- [3] K. B. Athreya, P. E. Ney. *Branching processes*. Dover Publications, Inc., Mineola, NY, 2004.
- [4] V. Bansaye, F. Simatos. On the scaling limit of Galton Watson processes in varying environment. arXiv:1112.2547, 2011.

- [5] T. Bastogne, R. Keinl, P. Vallois. Multinomial model-based formulations of TCP and NTCP for radiotherapy treatment planning. *Journal of Theoretical Biology* 279, 55-62, 2011.
- [6] T. Bastogne, R. Keinl, P. Vallois. Tumor growth modeling based on cell and tumor lifespans. *Journal of Theoretical Biology* 312, 76-86, 2012.
- [7] J. Berestycki, N. Berestycki, and J. Schweinsberg. Beta-coalescents and continuous stable random trees. *Ann. Probab.*, 35(5):1835–1887, 2007.
- [8] J. Berestycki, N. Berestycki, and J. Schweinsberg. The genealogy of branching brownian motion with absorption. *The Annals of Probability*, 41(2):527–618, 2013.
- [9] J. Bertoin and J.-F. Le Gall. Stochastic flows associated to coalescent processes. *Probab. Theory Related Fields*, 126(2):261–288, 2003.
- [10] M. Birkner, J. Blath, M. Capaldo, A. Etheridge, M. Möhle, J. Schweinsberg, and A. Wakolbinger. Alpha-stable branching and beta-coalescents. *Electron. J. Probab.*, 10(9), 303–325 (electronic), 2005.
- [11] M. G. B. Blum and O. François. Minimal clade size and external branch length under the neutral coalescent. *Adv. in Appl. Probab.*, 37(3):647–662, 2005.
- [12] E. Bolthausen and A. Sznitman. On ruelle’s probability cascades and an abstract cavity method. *Communications in mathematical physics*, 197(2):247–276, 1998.
- [13] A. Bovier and I. Kurkova. Much ado about Derrida’s GREM. In *Spin glasses*, volume 1900 of *Lecture Notes in Math.*, pages 81–115. Springer, Berlin, 2007.
- [14] É. Brunet and B. Derrida. Genealogies in simple models of evolution. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2013(01):P01006, 2013.
- [15] M. E. Caballero, J. L. Peres Garmendia, G. Uribe Bravo. A Lamperti type representation of Continuous-State Branching Processes with Immigration. To appear in *Ann. Probab.*
- [16] A. Caliebe, R. Neininger, M. Krawczak, and U. Roesler. On the length distribution of external branches in coalescence trees: genetic diversity within species. *Theoretical Population Biology*, 72(2):245–252, 2007.
- [17] J.-F. Delmas, J.-S. Dhersin, and A. Siri-Jégousse. Asymptotic results on the length of coalescent trees. *Ann. Appl. Probab.*, 18(2):997–1025, 2008.
- [18] J.-S. Dhersin and M. Möhle. On the external branches of coalescents with multiple collisions. *Electron. J. Probab.*, 18:no. 40, 1–11, 2013.
- [19] J.-S. Dhersin, A. Siri-Jégousse, F. Freund, and L. Yuan. On the length of an external branch in the beta-coalescent. *Stochastic Process. Appl.*, 123:1691–1715, 2013.
- [20] P. Donnelly and T. G. Kurtz. Particle representations for measure-valued population models. *Ann. Probab.*, 27(1):166–205, 1999.
- [21] E. Dyakonova, V. Vatutin, S. Serik. Survival of branching processes in random environments. Available via arXiv:1110.6139, 2011.
- [22] E. B. Dynkin. Branching particle systems and superprocesses. *Ann. Probab.*, Vo. 19, No 3, 1157-1194, 1991.
- [23] N. El Karoui, S. Roelly. Propriétés de martingales, explosion et représentation de Lévy-Khintchine d’une classe de processus de branchement à valeurs mesure. *Stoch. Process. Appl.*, Vol. 38, No 2, 239-266, 1991.
- [24] F. Freund and M. Möhle. On the time back to the most recent common ancestor and the external branch length of the Bolthausen-Sznitman coalescent. *Markov Process. Related Fields*, 15(3):387–416, 2009.
- [25] Z. Fu, Z. Li. Stochastic equations of non-negative processes with jumps. *Stoch. Proc. Appl.*. Vol. 120, No 3, 306-330, 2010.
- [26] J. Geiger. Elementary new proofs of classical limit theorems for Galton-Watson processes. *J. Appl. Prob.* 36, 301-309, 1999.
- [27] J. Geiger, G. Kersting, V. A. Vatutin. Limit theorems for subcritical branching processes in random environment. *Ann. I. H. Poincaré* 39, no. 4. 593-620, 2003.
- [28] A. Gnedin, A. Iksanov, and M. Möhle. On asymptotics of exchangeable coalescents with multiple collisions. *J. Appl. Probab.*, 45(4):1186–1195, 2008.
- [29] C. Goldschmidt and J. B. Martin. Random recursive trees and the Bolthausen-Sznitman coalescent. *Electron. J. Probab.*, 10:no. 21, 718–745 (electronic), 2005.
- [30] Y. Guivarc’h, Q. Liu. Asymptotic properties of branching processes in random environment. *C.R. Acad. Sci. Paris, t.332, Série I.* 339-344, 2001.
- [31] A. Grimvall. On the convergence of sequences of branching processes. *Ann. Probability*, Vol 2, 1027-1045, 1974.
- [32] D. R. Grey. Asymptotic Behaviour of Continuous Time, Continuous State-Space Branching Processes. *Journal of Applied Probability*, Vol. 4, 669-677, 1974.
- [33] C. R. Heathcote, E. Seneta, D. Vere-Jones. A refinement of two theorems in the theory of branching processes. *Teor. Veroyatnost. i Primenen.* 12 341-346, 1967.
- [34] O. Hénard. Change of measure in the lookdown particle system. *Stochastic Process. Appl.*, 123(6):2054–2083, 2013.
- [35] S. Janson and G. Kersting. On the total external length of the kingman coalescent. *Electronic Journal of Probability*, 16:2203–2218, 2011.
- [36] N. Kaplan. Some Results about Multidimensional Branching Processes with Random Environments. *Ann. Probab.*, Vol. 2, No. 3., 441–455, 1974.

- [37] H. Kesten, B. Stigum. A limit theorem for multidimensional Galton Watson processes. *Ann. Math. Statist.* 37, 1211-1223, 1966.
- [38] J. Kingman. On the genealogy of large populations. *J. Appl. Probab.*, (Special Vol. 19A):27–43, 1982. Essays in statistical science.
- [39] J. F. Kingman. The coalescent. *Stochastic processes and their applications*, 13(3):235–248, 1982.
- [40] T. Kurtz, R. Lyons, R. Pemantle and Y. Peres (1997). A conceptual proof of the Kesten-Stigum theorem for multi-type branching processes. In *Classical and Modern Branching Processes*, ed. K. B. Athreya and P. Jagers. Springer, New York. 181-185.
- [41] T. Kurtz. Diffusion approximations for branching processes. *Adv. Probab. Related Topics* 198, Vol. 5, 269-292, 1978.
- [42] R. Lande, S. Engen, B-E Saether. *Stochastic Population Dynamics in Ecology and Conservation*. Oxford University Press, 2003.
- [43] A. Lambert. Population dynamics and random genealogies. *Stochastic Models*, 45-163, 2008.
- [44] J. Lamperti. The limit of a sequence of branching processes. *Z. Wahrscheinlichkeitstheorie und Verw. Gebiete*, 7.271-288, 1967.
- [45] J. Lamperti. Continuous state branching processes. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 73, 382-386, 1967.
- [46] R. Lyons, R. Pemantle, Y. Peres. Conceptual proofs of $L \log L$ criteria for mean behavior of branching processes. *Ann. Probab.* 23 (3), 1125-1138, 1995.
- [47] S. Méléard, D. Villemonais. Quasi-stationary distributions and population processes. *Prépublication*, available via arXiv:1112.4732, 2012.
- [48] M. Möhle. Asymptotic results for coalescent processes without proper frequencies and applications to the two-parameter poisson-dirichlet coalescent. *Stochastic Processes and their Applications*, 120(11):2159–2173, 2010.
- [49] R. A. Neher and O. Hallatschek. Genealogies of rapidly adapting populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(2):437–442, 2013.
- [50] J. Pitman. Coalescents with multiple collisions. *Ann. Probab.*, 27(4):1870–1902, 1999.
- [51] A. Rouault. Large deviations and branching processes. *Proceedings of the 9th International Summer School on Probability Theory and Mathematical Statistics* (Sozopol, 1997). Pliska Stud. Math. Bulgar. 13, 15-38, 2000.
- [52] S. Sagitov. The general coalescent with asynchronous mergers of ancestral lines. *J. Appl. Probab.*, 36(4):1116–1125, 1999.
- [53] J. Schweinsberg. A necessary and sufficient condition for the Λ -coalescent to come down from infinity. *Electron. Comm. Probab.*, 5:1–11 (electronic), 2000.
- [54] J. Schweinsberg. Coalescent processes obtained from supercritical Galton-Watson processes. *Stochastic Process. Appl.*, 106(1):107–139, 2003.
- [55] M. L. Silverstein. A new approach to local times. *J. Math. Mech.* Vol. 17, 1023-1054, 1967.
- [56] Z. Shi. *Random walks and trees*. Lecture notes, Guanajuato, Mexico, November 3-7, 2008.
- [57] W.L. Smith, W. Wilkinson. On branching processes in random environments. *Ann. Math. Stat.* 40, No 3, 814-827, 1969.
- [58] D. Tanny. A necessary and sufficient condition for a branching process in a random environment to grow like the product of its means. *Stochastic Process. Appl.* 28, no. 1, 123-139, 1988.
- [59] Y. Ye. Probabilité de survie d'un processus de branchement dans un environnement aléatoire Markovien. *Thèse*, Université F. Rabelais de Tours, 2011.
- [60] L. Yuan. On the measure division construction of Λ -coalescents. Preprint arXiv:1302.1083, 2013.