

GRANDES FLUCTUATIONS DANS UN MODÈLE MULTI-ÉCHELLES D'HÉMATOPOÏÈSE DE REPOS

Céline Bonnet ¹ & Sylvie Méléard ²

¹ *UMPA, ENS de Lyon, celine.bonnet@ens-lyon.fr*

² *CMAP, Ecole Polytechnique, CNRS, IP Paris, IUF, route de Saclay, 91128 Palaiseau Cedex-France. sylvie.meleard@polytechnique.edu*

Résumé. L'hématopoïèse est un phénomène biologique de production de cellules sanguines matures par différenciation cellulaire. Elle est basée sur des étapes d'amplification dues à un compromis entre les capacités de renouvellement et de différenciation des types cellulaires successifs, des cellules souches aux cellules sanguines matures. Nous étudierons ce mécanisme d'un point de vue stochastique afin d'expliquer les fluctuations surprenamment grandes du nombre de cellules sanguines matures, biologiquement observées dans une hématopoïèse dite de repos (steady-state). Nous considérerons trois types de cellules: les cellules souches, les progéniteurs et les cellules sanguines matures. Chaque type de cellule est caractérisé par ses propres paramètres dynamiques: son taux de division et ses probabilités de renouvellement et de différenciation à chaque événement de division. Nous modéliserons la dynamique globale de la population par un processus stochastique de branchement décomposable tridimensionnel. Nous montrerons que le mécanisme d'amplification est donné par l'inverse de la faible différence entre les probabilités de différenciation et de renouvellement. En introduisant un paramètre d'échelle K influençant simultanément la taille de la première composante, les probabilités de différenciation et de renouvellement et le taux de mortalité des cellules sanguines matures, nous décrirons le comportement asymptotique du processus pour de grandes valeurs de K . Nous montrerons que chaque type de cellule évolue selon sa propre échelle de taille et de temps. En nous concentrant sur la troisième composante, nous prouverons que la taille de la population de cellules sanguines matures, convenablement renormalisée (en temps et en taille), est amplifiée par un mécanisme induisant de grandes fluctuations. Les preuves sont basées sur une étude fine des différentes échelles impliquées dans le modèle et sur l'utilisation de techniques de convergence et de moyennisation.

Mots-clés. Processus de branchement décomposable, Approximation multi-échelle, Système dynamique lent-rapide, Grandes fluctuations, Hématopoïèse au repos, Mécanisme d'amplification.

1 Structure du texte long

Le travail résumé ici a été publié dans Journal of Mathematical Biology (cf Bonnet and Méléard 2021 en Bibliographie)

1.1 Un modèle multi-échelle

Afin de comprendre plus précisément la dynamique induite par le mécanisme d'amplification biologique observé en hématopoïèse de repos nous avons introduit un processus de branchement N^K de dimension 3. Le premier type cellulaire correspond aux cellules souches. Le deuxième représente un type de cellules intermédiaires. Le troisième type représente les globules rouges.

On suppose qu'une cellule de type 1 se divise à taux constant $\tau_1 > 0$ en deux cellules. Les deux cellules filles sont de type 1 avec probabilité $1/2$ ou de type 2 avec la même probabilité. Une cellule de type 2 se divise à taux constant $\tau_2 > 0$ en deux cellules filles. Les deux cellules filles sont de type 2 avec probabilité p_2^R (auto-renouvellement) ou de type 3 avec probabilité $p_2^D = 1 - p_2^R$ (différenciation). Une cellule de type 3 meurt à taux constant $d_3 > 0$.

On suppose de plus

- L'existence de $K \in \mathbb{R}^+$ un paramètre d'échelle tel que

$$N_1^K(0) \sim K;$$

- L'existence de $1 > \gamma_3 > \gamma_2 > 0$ et $\tau_3 > 0$ telles que

$$p_2^D - p_2^R = K^{-\gamma_2} \quad \text{et} \quad d_3 = \tau_3 K^{-\gamma_3}.$$

Nous avons montré qu'une telle dynamique traduisait bien un mécanisme d'amplification. Pour cela nous avons étudié la convergence en loi lorsque K tend vers l'infini du processus N^K renormalisé. Un premier résultat nous a permis de réaliser la nécessité d'étudier le processus sur une échelle de temps différente pour observer la dynamique des deux dernières composantes du processus. En effet nous avons montré que le processus N^K renormalisé en taille par K converge en loi, lorsque K tend vers l'infini, vers une fonction continue qui tend vers l'infini. Nous avons ensuite montré que lorsque le processus N^K est renormalisé en espace par les ordres de grandeurs qui semblent les plus appropriés celui-ci admet une limite dégénérée lorsque K tend vers l'infini.

Théorème 1 (i) *Supposons que la suite $\left(\frac{N_1^K(0)}{K}, \frac{N_2^K(0)}{K}, \frac{N_3^K(0)}{K}\right)_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi, lorsque K tend vers l'infini, vers un vecteur $(x_1, 0, 0) \in \mathbb{R}_+^3$ et que*

$$\sup_K \mathbb{E} \frac{N_1^K(0)}{K} < +\infty, \quad \sup_K \mathbb{E} \frac{N_2^K(0)}{K} < +\infty \quad \text{et} \quad \sup_K \mathbb{E} \frac{N_3^K(0)}{K} < +\infty.$$

Alors pour tout $T > 0$, la suite $\left(\left(\frac{N_1^K(t)}{K}, \frac{N_2^K(t)}{K}, \frac{N_3^K(t)}{K}\right), t \in [0, T]\right)_{K \in \mathbb{N}^}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+^3)$ vers $x_1(1, \tau_1 t, \frac{\tau_2}{2} t^2)$.*

(ii) Soit le processus de sauts X^K défini pour tout $t \geq 0$ par

$$X^K(t) = \left(\frac{N_1^K(t)}{K}, \frac{N_2^K(t)}{K^{1+\gamma_2}}, \frac{N_3^K(t)}{K^{1+\gamma_2+\gamma_3}} \right).$$

Supposons que la suite $\left(\frac{N_1^K(0)}{K}, \frac{N_2^K(0)}{K^{1+\gamma_2}}, \frac{N_3^K(0)}{K^{1+\gamma_2+\gamma_3}} \right)_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi, lorsque K tend vers l'infini, vers un vecteur $(x_1, 0, 0) \in \mathbb{R}_+^3$ et que

$$\sup_K \mathbb{E} \left[\frac{N_1^K(0)}{K} \right] < +\infty, \quad \sup_K \mathbb{E} \left[\frac{N_2^K(0)}{K^{1+\gamma_2}} \right] < +\infty \quad \text{et} \quad \sup_K \mathbb{E} \left[\frac{N_3^K(0)}{K^{1+\gamma_2+\gamma_3}} \right] < +\infty.$$

Alors pour tout $T > 0$, la suite $\left(\left(\frac{N_1^K(t)}{K}, \frac{N_2^K(t)}{K^{1+\gamma_2}}, \frac{N_3^K(t)}{K^{1+\gamma_2+\gamma_3}} \right), t \in [0, T] \right)_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+^3)$ vers $(x_1, 0, 0)$.

Nous avons ensuite montré que chaque composante du processus N^K évolue selon ces échelles de taille et de temps typiques.

Commençons par illustrer l'intégrité d'un changement d'échelle de temps à travers des simulations de la 2e composante (Figure 1). On observe sur ces simulations qu'à une

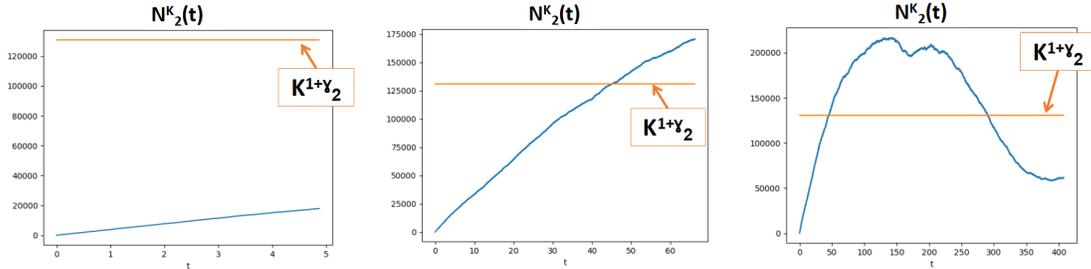


Figure 1: Une trajectoire du processus N_2^K sur différentes échelles de temps $t \in [0, T]$ avec $T = O(1)$, $T = O(K^{\gamma_2})$ puis $T = O(K^{\gamma_3})$. Les paramètres sont supposés égaux à 1 à l'exception de $K = 2000$, $\gamma_2 = 0.55$ et $\gamma_3 = 0.8$.

échelle de temps d'ordre 1 (image de gauche), le processus N_2^K est loin d'avoir atteint l'ordre de grandeur de sa valeur moyenne à l'équilibre. On observe également (image au centre) que l'échelle de temps K^{γ_2} semble correspondre à l'échelle de temps typique pour observer la dynamique du processus N_2^K . Sur l'image de droite on peut observer que les fluctuations du processus N_2^K autour de sa valeur moyenne à l'équilibre semblent très grandes (comparées à celles observés pour des processus stochastiques de naissance et mort classiques).

Nous avons montré que l'échelle de temps K^{γ_2} était adapté à l'observation de la dynamique du deuxième type cellulaire lorsque celui-ci est renormalisé en espace par $K^{1+\gamma_2}$. Dans mon exposé je me concentrerai sur l'étude de la dynamique de la 3e composante, détaillée ci-dessous.

1.2 Comportement asymptotique de la 3e composante

Nous nous sommes finalement intéressés à la dynamique de la troisième composante dont l'échelle de temps typique est donnée par K^{γ_3} et l'échelle de taille est donnée par $K^{1+\gamma_2+\gamma_3}$.

Soit le processus Z^K défini pour tout $t \geq 0$ par

$$Z^K(t) = \left(\frac{N_1^K(t K^{\gamma_3})}{K}, \frac{N_2^K(t K^{\gamma_3})}{K^{1+\gamma_2}}, \frac{N_3^K(t K^{\gamma_3})}{K^{1+\gamma_2+\gamma_3}} \right).$$

Nous avons montré que sous certaines hypothèses le processus Z^K admet la décomposition en semi-martingale suivante

$$\begin{aligned} Z_1^K(t) &= Z_1^K(0) + \widetilde{M}_1^K(t) \\ Z_2^K(t) &= Z_2^K(0) + \tau_1 K^{\gamma_3-\gamma_2} \int_0^t Z_1^K(s) ds - \tau_2 K^{\gamma_3-\gamma_2} \int_0^t Z_2^K(s) ds + \widetilde{M}_2^K(t) \\ Z_3^K(t) &= Z_3^K(0) + \left(1 + \frac{1}{K^{\gamma_2}}\right) \tau_2 \int_0^t Z_2^K(s) ds - \tau_3 \int_0^t Z_3^K(s) ds + \widetilde{M}_3^K(t) \end{aligned} \quad (1)$$

où \widetilde{M}^K est une martingale qui converge en loi vers 0 lorsque K tend vers l'infini.

On en a déduit à l'aide de la méthode de moyennisation développée par Thomas Kurtz le théorème suivant

Théorème 2 *Supposons l'existence d'un vecteur $(x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}_+^3$ vers lequel converge en loi la suite $(Z^K(0))_{K \in \mathbb{N}^*}$ lorsque K tend vers l'infini. Supposons de plus que*

$$\sup_K \mathbb{E}[Z_1^K(0)] < +\infty, \quad \sup_K \mathbb{E}[Z_2^K(0)] < +\infty \quad \text{et} \quad \sup_K \mathbb{E}[Z_3^K(0)] < +\infty.$$

Notons Γ_2^K la mesure d'occupation associée au processus Z_2^K ,

$$\Gamma_2^K([0, t] \times B) = \int_0^t \mathbf{1}_B(Z_2^K(s)) ds.$$

Alors pour tout $T > 0$, la suite $(Z_1^K, \Gamma_2^K, Z_3^K)_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+) \times l_m(\mathbb{R}_+) \times \mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+)$ vers $(z_1, \delta_{z_2^*}(dz_2) ds, z_3)$. Les fonctions continues z_1 et z_3 sont définies pour tout $t \leq T$ par

$$\begin{cases} z_1(t) &= x_1 \\ z_3(t) &= \frac{\tau_2}{\tau_3} z_2^* + \left(x_3 - \frac{\tau_2}{\tau_3} z_2^*\right) e^{-\tau_3 t} \end{cases}$$

et z_2^* est la valeur vers laquelle la fonction y_2 tend à l'infini :

$$z_2^* = \frac{\tau_1 x_1}{\tau_2}.$$

A la différence des résultats précédents le Théorème 2 introduit un système lent rapide et nécessite l'utilisation de la mesure d'occupation associée à la seconde coordonnée. En effet, dans une telle échelle de temps la deuxième composante du processus a déjà atteint son équilibre. De plus la suite $(Z_2^K)_K$ ne peut être suffisamment contrôlée (voir l'expression (1)) pour vérifier des critères de tension à la différence de sa mesure d'occupation Γ_2^K , qui nécessite un contrôle plus faible,

$$\forall t > 0, \quad \sup_K \mathbb{E} \left[\int_0^t Z_2^K(s) ds \right] < +\infty.$$

La preuve de ce théorème utilise des méthodes de moyennisation introduite par Thomas Kurtz (Kurtz 1992).

Néanmoins, les échelles apparues dans notre modèle sont différentes. Cette différence implique que les variables lentes et rapides de notre modèle jouent des rôles différents au niveau des fluctuations du processus N_3^K . Nous avons ainsi décrit le comportement asymptotique lorsque K tend vers l'infini des fluctuations associées au processus N_3^K .

La démonstration de ce résultat nécessite d'identifier au niveau de la dynamique de la troisième coordonnée les fluctuations de la première. Pour cela nous avons introduit le processus

$$V_2^K(t) = \frac{K^{(1-\gamma_3)/2}}{K^{\gamma_3-\gamma_2}} (Z_2^K(t) - Z_2^K(0)).$$

La preuve de la convergence uniforme dans \mathbb{L}^2 sur tout intervalle de temps fini du processus V_2^K vers 0, a permis d'établir le théorème principal de ce travail.

Théorème 3 *Soient*

$$\forall t \geq 0, \quad \begin{cases} V_1^K(t) = K^{(1-\gamma_3)/2} (Z_1^K(t) - x_1) \\ V_2^K(t) = \frac{K^{(1-\gamma_3)/2}}{K^{\gamma_3-\gamma_2}} (Z_2^K(t) - Z_2^K(0)) \\ V_3^K(t) = K^{(1-\gamma_3)/2} (Z_3^K(t) - z_3(t)) \end{cases} .$$

Supposons qu'il existe $V_0 = (V_0^{(1)}, V_0^{(3)})$ vecteur aléatoire de \mathbb{R}^2 vers lequel la suite $(V_1^K(0), V_3^K(0))_{K \in \mathbb{N}^}$ converge en loi. Supposons de plus que*

$$\sup_K \mathbb{E}[V_1^K(0)^4] < +\infty \quad ; \quad \sup_K \mathbb{E}[Z_2^K(0)^2] < +\infty.$$

$$\sup_K \mathbb{E}[|V_3^K(0)|] < +\infty.$$

Alors pour tout $T > 0$, la suite $(V_1^K, V_3^K)_{K \in \mathbb{N}^*}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], \mathbb{R}_+^2)$ vers les processus continus (V_1, V_3) tels que pour tout t ,

$$V_1(t) = V_0^{(1)} + \sqrt{\tau_1 x_1} W_1(t)$$

$$V_3(t) = V_0^{(3)} + \tau_1 \int_0^t V_1(s) ds - \tau_3 \int_0^t V_3(s) ds,$$

où W_1 est un mouvement brownien standard.

En supposant que le vecteur V_0 est nul, on peut écrire l'approximation du processus $N_3^K(t)$ pour tout t et pour K grand,

$$N_3^K(t) \sim K^{1+\gamma_2+\gamma_3} z_3(t K^{-\gamma_3}) + K^{(1+2\gamma_2+3\gamma_3)/2} V_3(t K^{-\gamma_3})$$

avec

$$\forall t, \quad V_3(t) = \tau_1 \sqrt{\tau_1 x_1} \int_0^t W_1(s) ds - \tau_3 \int_0^t V_3(s) ds$$

et W_1 un mouvement brownien standard.

Habituellement le théorème de la limite centrale décrit les fluctuations d'une population d'ordre $K^{1+\gamma_2+\gamma_3}$ comme étant d'ordre $K^{(1+\gamma_2+\gamma_3)/2}$. Ici les fluctuations de la première coordonnée sont prises dans le mécanisme d'amplification du processus et intègrent la dynamique de la troisième coordonnée par l'intermédiaire d'un terme d'ordre $K^{(1+2\gamma_2+3\gamma_3)/2} \gg K^{(1+\gamma_2+\gamma_3)/2}$.

Bibliographie

- Bonnet, C., Méléard, S. (2021), *Large fluctuations in multi-scale modeling for rest hematopoiesis*, J. Math. Biol. 82, 58.
- Kurtz, T. (1992). Averaging for martingale problems and stochastic approximation, *Applied Stochastic Analysis*, Springer, pp. 186-209.