

Modélisation probabiliste et éco-évolution d'une population diploïde

Camille Coron

▶ **To cite this version:**

Camille Coron. Modélisation probabiliste et éco-évolution d'une population diploïde. Probabilités [math.PR]. Ecole Polytechnique X, 2013. Français. NNT : . pastel-00918257

HAL Id: pastel-00918257
https://pastel.hal.science/pastel-00918257

Submitted on 13 Dec 2013

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

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

THÈSE

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : **Mathématiques Appliquées**

par

Camille Coron

Modélisation probabiliste et éco-évolution d'une population diploïde

---

Soutenue publiquement le 6 décembre 2013

Sylvain Billiard	Université Lille 1	Examinateur
Djalil Chafaï	Université Paris-Dauphine	Examinateur
Loïc Chaumont	Université d'Angers	Rapporteur
Jean-François Delmas	Ecole des Ponts ParisTech	Examinateur
Amaury Lambert	Université Pierre et Marie Curie	Président du jury
Sylvie Méléard	École Polytechnique	Directrice de thèse
Emmanuelle Porcher	Muséum national d'Histoire naturelle	Examinatrice
Anton Wakolbinger	Goethe Universität Frankfurt am Main	Rapporteur

Table des matières

Introduction **1**
1 Contexte, notions biologiques et modélisation mathématique 1
2 Résumé des résultats de la thèse 10

I Modélisation aléatoire et étude du vortex d'extinction démo-génétique **35**

1 Stochastic modeling of a density-dependent diploid population **37**
1.1 Introduction 38
1.2 Presentation of the model 39
1.3 Fixation probabilities 42
1.4 Proofs of Propositions 1.3.6 and 1.3.7 52
1.5 Mutational time scale 63
A Proof of Theorem 1.5.1 74
B Asymptotic behavior of $(K_N)_{N\geq 3}$ 75

2 Quantifying the mutational meltdown **79**
2.1 Introduction 80
2.2 General model and ecological time scale 82
2.3 The mutational time scale 85
2.4 Comparison with other models 94
2.5 Discussion 97
A Matrices 101
B Numerical calculations of Chapters 1 and 2 105
C Fixation probability 107
D The population size 108
E T as a function of b 108
F Harmonic mean population size 108

II Dynamiques stochastiques lentes-rapides et quasi-stationnarité des populations diploïdes **111**

3 Slow-fast stochastic diffusion dynamics and quasi-stationarity **113**
3.1 Introduction . . . 114
3.2 Model and deterministic limit . . . 115
3.3 Convergence toward a slow-fast stochastic dynamics . . . 120
3.4 New change of variable and quasi-stationarity . . . 131
3.5 Numerical results . . . 141
A Calculations in the general case . . . 143
B Numerical simulations . . . 147

4 Modèle multi-allélique de populations diploïdes **155**
4.1 Motivation . . . 156
4.2 Modèle et quantités importantes . . . 156
4.3 Dynamique lente-rapide . . . 160
4.4 Convergence vers un superprocessus de type Fleming-Viot . . . 169

Bibliographie **179**

Table des figures

2 Distribution de la taille de population 17

1.1 Mean fixation time of a deleterious mutation, as a function of demographic parameters 73

2.1 Fixation probability of a deleterious mutation 85
2.2 Population size distribution 87
2.3 Existence of a mutational meltdown 89
2.4 Mean fixation time and mean population size 90
2.5 Impact of the mutational meltdown 92
2.6 Strength of the mutational meltdown 93
2.7 Strength of the mutational meltdown and mean population size . . . 94
2.8 Mutational meltdown for the Wright-Fisher model 96
2.9 Mutational meltdown in a haploid population 97

3.1 Set of values taken by the diffusion S 133
3.2 Quasi-stationary distribution in a neutral competitive case 142
3.3 Quasi-stationary distribution in an overdominance case 143
3.4 Quasi-stationary distribution in a separate niches case 144
3.5 Convergence of Hardy-Weinberg deviation toward a deterministic function 150
3.6 Convergence of Hardy-Weinberg deviation toward 0 151
3.7 2-dimensional quasi-stationary distribution in a neutral case 152
3.8 2-dimensional quasi-stationary distribution in an overdominance case 152
3.9 2 dimensional quasi-stationary distribution in a separate niches case 153

Remerciements

Mon entière reconnaissance va tout naturellement à Sylvie Méléard qui m'a prodigué un encadrement d'une qualité exceptionnelle. Son incroyable disponibilité, son savoir, et ses remarques toujours justes m'ont permis de mener à bien ce travail. Je la remercie pour m'avoir proposé des sujets de recherche intéressants, originaux, et qui m'ont passionnée. Je lui dois en outre plusieurs relectures précises de l'intégralité de mon travail. La confiance qu'elle m'a accordée dès le début de ma thèse m'a permis d'apprendre énormément et de m'affirmer. J'admire son dynamisme et son enthousiasme, grâce auxquels nous avons notamment pu créer des liens forts avec plusieurs biologistes, et je suis extrêmement heureuse d'avoir pu faire mes premiers pas en recherche grâce à elle.

Emmanuelle Porcher a été pour moi un interlocuteur privilégié de la communauté des biologistes. Les discussions que nous avons eues avec elle ont été à la base de mon travail et je la remercie énormément pour tout le temps qu'elle m'a consacré. Je remercie aussi Alexandre Robert pour sa participation à nos discussions et la précision de ses réponses.

Je suis infiniment reconnaissante à Anton Wakolbinger et Loïc Chaumont qui ont accepté de rapporter ma thèse. Je suis consciente du travail et du temps qu'ils m'ont consacré à cette occasion et je les en remercie chaleureusement. Je les remercie par ailleurs tous deux pour leur participation à mon jury de thèse.

Je suis très heureuse que Sylvain Billiard, Djalil Chafaï, Jean-François Delmas, Amaury Lambert et Emmanuelle Porcher aient accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je remercie en particulier Djalil Chafaï et Jean-François Delmas pour l'intérêt qu'ils ont montré pour mon travail, Sylvain Billiard pour nos nombreuses discussions sur la modélisation mathématique et la biologie, et Amaury Lambert pour m'avoir fait découvrir les mathématiques appliquées à l'écologie lors de mon stage de M1.

Je suis aussi reconnaissante à Pierre Collet, Stéphane Gaubert et Carl Graham pour les discussions extrêmement enrichissantes que j'ai pu avoir avec chacun d'entre eux sur ma recherche.

Lors des diverses rencontres de l'ANR MANEGE et de la Chaire MMB, j'ai appris énormément et rencontré de nombreux chercheurs intéressés par les mêmes thèmes que moi, dans un cadre chaleureux. Je tiens donc à remercier Sylvie Méléard, Amaury Lambert et Etienne Pardoux pour le temps et l'énergie consacrés à l'ANR et Sylvie aussi pour la création de la Chaire. Je remercie aussi Nicolas Champagnat, Chi Tran, Denis Villemonais et Diala Abu Awad pour nos discussions et leurs encouragements.

J'ai passé d'excellentes années au CMAP. Je suis en particulier très heureuse d'avoir fait la connaissance de Soledad Aronna, Manon Costa, Emilie Fabre, Hélène

Leman, Charline Smadi, Khaled Jalalzai, Sylvie Detournay, Xavier Dupuis, Laurent Pfeiffer, Maxime Gazeau, Laetitia Giraldi, Francisco Silva et Zixian Jiang. Je les remercie tous pour leur présence et leur soutien, qui ont été très importants pour moi. Je remercie en particulier Laurent et Xavier pour leurs humours et leur bonne humeur, ainsi que Soledad, Manon et Emilie pour nos discussions. Je suis aussi reconnaissante à tous les autres doctorants et permanents du laboratoire, grâce auxquels mes années passées au CMAP se sont déroulées dans une ambiance très chaleureuse. Je remercie en outre Nassera, Alexandra et Sylvain pour leur aide précieuse et leur grande patience.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe Probabilités et Statistiques d'Orsay dont je fais maintenant partie, pour leur accueil chaleureux. Je suis en outre très heureuse de pouvoir m'initier aux statistiques avec Christophe Giraud.

Je remercie mes amis Agathe, Béatrice, Coralie, Elise, Narith, et les membres de ma belle-famille Clotilde, Danielle, Nicolas, Philippe et Wendy qui ont eu l'envie et le courage de venir à ma soutenance.

J'éprouve la plus grande gratitude pour mes parents et mes frère et soeurs Clotilde, Jennifer, Aliénor et Basile pour la merveilleuse vie de famille que j'ai vécu auprès d'eux et pour les après-midi de rires et de discussions qui ont jalonné ma thèse. J'exprime en particulier mon immense reconnaissance à mes parents qui, depuis toujours, m'ont encouragée, élevée et aimée. Durant toute ma thèse, ils ont su me montrer leur confiance et leur fierté de me voir avancer.

Mes remerciements les plus profonds vont à Clément, qui a partagé avec moi tous les doutes mais aussi les joies immenses apportées par la recherche en mathématiques. Clément, je te remercie pour toutes ces années passées ensembles et toutes les aventures qui nous attendent. Ton soutien infaillible, ton humour et ton amour pour moi m'aident chaque jour à me construire.

Introduction

Cette thèse porte sur la modélisation et l'étude probabiliste de l'évolution génétique de populations constituées d'individus diploïdes, qui se reproduisent de façon sexuée, et sont en interaction (compétition ou coopération) les uns avec les autres. Cette question est abordée du point de vue de la conservation des espèces, c'est-à-dire que nous nous intéressons à l'impact de la diploïdie, de l'hérédité mendélienne et des interactions sur l'évolution de populations vouées à l'extinction. Nous considérons une modélisation à temps continu, individu-centrée, et dans laquelle les individus sont caractérisés par leur génotype. Nos travaux s'appuient tous sur un même modèle de base, constitué d'un processus de naissance et mort non-linéaire qui est étudié sous différentes échelles de taille de population, de temps, de taux de mutations, et de taux de naissance et mort intrinsèque.

Cette introduction s'organise en deux parties. Dans la première, nous présentons et détaillons plusieurs notions biologiques essentielles pour bien comprendre notre travail, et nous introduisons le modèle de base considéré. Dans la deuxième, nous expliquons la structure de la thèse et énonçons et expliquons les principaux résultats obtenus dans chaque chapitre.

1 Contexte, notions biologiques, et modélisation mathématique

1.1 Motivations et point de vue adopté

Motivations

À l'origine de cette thèse se trouvent deux problématiques biologiques importantes et auxquelles aucune réponse satisfaisante n'avait été donnée.

Tout d'abord, les populations de petite taille, c'est-à-dire constituées de peu d'individus, sont soumises à certains phénomènes qui leur sont spécifiques et qui sont observés et étudiés depuis longtemps par les biologistes. Par exemple, les petites

populations (qui font l'objet du livre Soulé (1986)) présentent une plus grande variabilité génétique temporelle (Crow & Kimura (1970), pp. $327-339$), de la consanguinité (i.e. des croisements entre individus apparentés, Wright (1921)), ont une réaction différente aux changements environnementaux (Lande (1993)), une dynamique démographique particulière (Lande (1988)), etc... En d'autres termes et plus généralement, on sait qu'une population constituée de peu d'individus ne peut pas simplement être vue comme le modèle réduit d'une grande population. Mais finalement, peut-on vraiment répondre à la question "Qu'est-ce qu'une petite population ?" ? 10, 100, 10000 individus ? Comment définir une taille seuil au-delà de laquelle une population pourrait être considérée comme grande ? Est-ce seulement possible ? Pour répondre à ces questions il faut connaître les phénomènes spécifiques à l'évolution d'une petite population, puis déterminer à partir de combien d'individus ces phénomènes pourront être négligés.

Par ailleurs, une autre question essentielle, qui a préoccupé notamment Darwin [1], Fisher (Fisher (1930)), et qui continue à intriguer les biologistes de la conservation, est : "Comment la reproduction sexuée se maintient-elle ?" (voir Hartfield & Keightley (2012) et, pour une référence généraliste, les Chapitres 4 et 6 du livre Civard-Racinais & Gouyon (2009) (Giraud & Penet (2009) et Gouyon & Giraud (2009))). Ce mode de reproduction est en effet très coûteux puisqu'il suppose notamment la production d'un très grand nombre de gamètes, la rencontre et le choix d'un partenaire compatible, et une fécondation qui donne lieu à un nouvel individu qui soit lui-même fertile. La méiose (division cellulaire à l'origine des gamètes) implique en outre la perte de la moitié de l'information génétique lors de la reproduction. Chacune de ces étapes n'existe pas dans la reproduction clonale et présente un coût. Plusieurs explications au maintien de la reproduction sexuée ont alors été avancées (Maynard Smith (1978)), sans qu'aucune n'ait réellement été quantifiée mathématiquement. L'une d'entre elles est que le brassage génétique dont est issu chaque individu d'une population à reproduction sexuée permet une élimination plus efficace des mutations délétères (lutte contre le cliquet de Müller, phénomène au cours duquel une population à reproduction clonale souffre de l'accumulation irréversible de mutations délétères (Muller (1932))).

Nous avons donc cherché à étudier l'impact de la reproduction mendélienne sur la dynamique de la composition génétique d'une petite population. En particulier, puisque la théorie de l'évolution de Charles Darwin (Darwin & Royer (1862)) repose sur des invasions successives de mutations, nous nous sommes intéressées à

1. "We do not even in the least know the final cause of sexuality ; why new beings should be produced by the union of the two sexual elements, instead of by a process of parthenogenesis... The whole subject is as yet hidden in darkness", Darwin (1862)

l'influence de la diploïdie sur la probabilité d'invasion ou de disparition d'un allèle donné dans une population de taille finie. Nous étudions en outre le *vortex d'extinction démo-génétique*, un phénomène spécifique aux populations de petite taille, qui est caractérisé par des fixations de plus en plus fréquentes de mutations délétères, et qui contribue à accélérer l'extinction des populations.

Point de vue adopté

Dans cette thèse nous nous intéressons donc à l'évolution génétique de populations d'individus qui se reproduisent de façon mendélienne et sont en compétition les uns avec les autres. Nous nous intéressons en particulier (Chapitres 1 et 2) à l'évolution des populations de petite taille. La population considérée est modélisée par un processus de naissance et mort multi-type et non-linéaire, qui est étudié sous différentes échelles de temps, de taille de population, de taux de mutation, ou de paramètres démographiques. Plus précisément, nous faisons dépendre un ou plusieurs paramètres de la population (comme son taux individuel de mutation, sa taille initiale, etc...) d'un paramètre d'échelle K qui tendra vers l'infini. On s'intéresse donc à la convergence (dans un sens large) d'une suite de processus stochastiques markoviens indicée par ce paramètre d'échelle K, lorsque K tend vers l'infini, ainsi qu'au processus limite obtenu.

En particulier, une notion importante abordée dans cette thèse est celle d'échelle lente-rapide. Dans la première partie (Chapitres 1 et 2), l'apparition d'une mutation a lieu beaucoup plus rarement que les événements démographiques de naissance et mort. Dans la deuxième partie (Chapitres 3 et 4), la taille et la composition génétique de la population évoluent lentement tandis que la distance de la population à l'équilibre de Hardy-Weinberg évolue rapidement. Enfin, dans chacune des parties de cette thèse, l'échelle de temps considérée joue un rôle très important : dans la première partie, l'accélération du temps permet l'apparition de mutations rares, tandis que dans la deuxième partie, l'accélération des événements de naissances et morts naturelles permet une évolution aléatoire de la population sous une hypothèse de grande taille de population.

Notre démarche est originale par rapport aux études classiques de génétique des populations (voir Crow & Kimura (1970) pour une introduction complète), car nous considérons des populations dont la taille est non constante et évolue aléatoirement au cours du temps. Dans la première partie de cette thèse nous ne faisons pas non plus d'hypothèse de grande taille de population comme il est fait en dynamique adaptative (voir Metz et al. (1996), Champagnat (2006), Champagnat & Méléard (2007), Champagnat & Méléard (2007), ou Collet et al. (2013b) et Metz & Redig

(2013) pour des populations diploïdes). Nous insistons en particulier sur le fait que dans notre travail, comme la population est petite, les mutations désavantageuses peuvent finir par envahir la population, ce qui n'est pas le cas dans les populations de grande taille étudiées en dynamique adaptative. Sous une hypothèse de mutations rares, nous étudions en particulier le processus de "Trait Substitution Sequence" introduit dans Metz et al. (1996), qui montre en temps long les fixations successives de mutations rares dans la population. Cette asymptotique est étudiée dans Champagnat & Lambert (2007) pour une population haploïde, mais la diploïdie engendre ici des difficultés supplémentaires. Par ailleurs, les individus de la population sont en interaction (compétition ou coopération) les uns avec les autres ; les conditions de sélection dans la population évoluent donc au cours du temps puisqu'elles dépendent du nombre d'individus présents voire de la composition génétique de la population. Cette thèse s'inscrit donc dans le cadre de l'étude de l'éco-évolution des populations, c'est-à-dire l'étude de l'évolution simultanée d'une espèce et de l'environnement dans lequel elle se trouve (Pelletier et al. (2009)).

1.2 Quelques notions biologiques

Dans cette section nous rappelons quelques notions basiques concernant la génétique, la diploïdie et la reproduction sexuée.

Populations diploïdes, lois de Mendel et équilibre de Hardy-Weinberg

Dans tous les chapitres de cette thèse, nous considérons une population d'individus diplophasiques (nous dirons aussi diploïdes), hermaphrodites, auto-incompatibles et se reproduisant de façon mendélienne et panmictique. Ces termes sont maintenant expliqués et discutés.

Chaque être vivant ou individu est constitué d'une ou plusieurs cellules dans chacune desquelles se trouve une copie de son génome, présenté sous la forme d'une ou plusieurs molécules d'ADN. Ce matériel génétique est le support de l'hérédité, qui est assurée par le biais de la reproduction. On distingue alors deux types de reproduction : la multiplication asexuée donne naissance à un individu qui est un clone de son unique parent, tandis que la reproduction sexuée donne lieu à un individu dont le génome est issu d'un brassage génétique entre ses deux parents.

Par ailleurs, une cellule est caractérisée par son niveau de ploïdie, c'est-à-dire le nombre d'exemplaires de ses chromosomes : on s'intéressera ici uniquement aux cellules haploïdes et diploïdes qui possèdent respectivement une seule ou deux versions de chaque chromosome. Les gènes sont des portions de chromosomes qui influencent un caractère donné des individus. Une cellule diploïde possède donc deux versions de

chaque gène, appelées allèles. Les cellules constituant un individu ont toutes le même niveau de ploïdie. Un individu est alors dit diplophasique (resp. haplophasique) s'il passe la majeure partie de son cycle de vie avec des cellules diploïdes (resp. haploïdes). Par exemple l'humain et la plupart des animaux sont diplophasiques : leur phase haploïde correspond seulement à la période de formation des gamètes. Il est important de noter que la diplophasie n'est pas nécessairement liée à la reproduction sexuée : la plupart des plantes se reproduisent de façon sexuée, mais certaines sont diplophasiques tandis que d'autres sont haplophasiques.

Nous avons choisi de considérer des individus hermaphrodites, c'est-à-dire possédant à la fois les fonctions mâle et femelle ; cela permettra de nous concentrer uniquement sur les effets du brassage génétique qui a lieu lors de la reproduction sexuée, et d'éliminer ceux dus à la distinction des sexes (Maynard Smith (1978), chap. 6) : dans notre modèle, chaque individu peut se reproduire avec chaque autre individu. L'hypothèse de panmixie assure que les individus, lors de leur reproduction, choisissent leur partenaire uniformément au hasard. Cette hypothèse est souvent posée en génétique et dynamique des populations.

Dans une population d'individus diploïdes à reproduction sexuée, les règles de transmission du matériel génétique d'un couple de parents à leur enfant sont appelées "lois de Mendel" (Mendel (1901)). Ces règles peuvent se résumer de façon simple : considérons un locus (emplacement) donné du génome, auquel se situe un gène. Les lois de Mendel affirment alors que chacun des deux parents d'un enfant transmet l'un de ses deux allèles choisi uniformément au hasard, à cet enfant. Contrairement aux populations se reproduisant de façon clonale, le nombre moyen d'individus naissant avec un génotype donné n'est alors pas proportionnel au nombre d'individus dans la population portant ce même génotype, ce qui pose des difficultés mathématiques.

Une particularité importante des populations diploïdes est la notion d'équilibre de Hardy-Weinberg, introduite dans Hardy (1908) et Weinberg (1908) et présentée en détail dans Crow & Kimura (1970), pp. $34-40$ et Ewens (2004), pp. $3-6$. Cet équilibre assure que dans une population panmictique de taille infinie et à générations non-chevauchantes, en l'absence de sélection, de mutation et de migration, les fréquences alléliques restent constantes d'une génération à l'autre, à partir de la deuxième génération. De plus, lorsqu'une population satisfait cet équilibre, si l'on considère un locus donné du génome, alors la proportion d'individus portant un génotype donné est égale à la probabilité de tirer deux allèles formant ce génotype, si l'on tire deux allèles uniformément, avec remise et indépendamment, parmi l'ensemble des allèles présents dans la population. Par exemple pour deux allèles A et a de fréquences respectives p_A et p_a, la proportion d'individus ayant pour génotype AA (resp. Aa) est égale à $(p_A)^2$ (resp. $2p_Ap_a$). Cette relation entre fréquences alléliques et

génotypiques est appelée structure de Hardy-Weinberg. Par abus de langage, on dira dans cette thèse que la population considérée est à l'équilibre de Hardy-Weinberg si elle satisfait la structure de Hardy-Weinberg, même si les fréquences alléliques ne restent pas constantes au cours du temps.

Petites populations, mutations et vortex d'extinction

Dans cette thèse, nous modélisons, étudions et quantifions un phénomène appelé "vortex d'extinction demo-génétique", dans une population diploïde à reproduction sexuée. Avant de définir ce phénomène, nous avons besoin à nouveau de quelques notions biologiques. Tout d'abord, une mutation est une modification à un endroit donné du génome d'une cellule d'un individu. Chaque nouvel allèle est donc issu d'une mutation d'un allèle existant. Une mutation délétère est une mutation qui confère un désavantage sélectif à son porteur. On s'intéressera dans cette thèse aux mutations qui ont lieu dans la lignée germinale (i.e. dans une cellule qui va donner un gamète), qui seront donc transmises lors de la reproduction. Une notion importante chez les populations diploïdes est la notion de relation de dominance entre deux allèles : on dit qu'un allèle a est récessif par rapport à un allèle A lorsqu'il ne s'exprime pas chez l'individu de génotype hétérozygote Aa (i.e. les phénotypes des individus de génotypes AA et Aa sont les mêmes). L'allèle A est alors dit dominant par rapport à l'allèle a. Au contraire, on dit que les deux allèles sont codominants lorsqu'ils s'expriment tous les deux chez l'hétérozygote. En particulier, les effets d'un allèle a sont dits additifs si le phénotype (quantifiable) d'un individu hétérozygote Aa est égal à la moyenne des phénotypes des homozygotes AA et aa. On s'intéressera aussi à un cas appelé surdominance, dans lequel les individus de type Aa sont mieux adaptés que les homozygotes AA et aa. Par ailleurs, on dit qu'un allèle (ou une mutation, donc) à un gène donné se fixe lorsqu'il finit par remplacer, dans une population, le ou les autres allèles présents à ce gène. Un allèle qui s'est fixé est donc porté par tous les individus, en double exemplaire pour une population diploïde. On dira donc par exemple qu'un allèle a présent à un locus donné se fixe si au bout d'un moment tous les individus ont pour génotype aa à ce locus. Ici il est important de remarquer que lorsqu'une population d'individus haploïdes caractérisés par leur génotype à un seul locus bi-allélique ne contient plus qu'un seul individu, alors elle ne contient plus qu'un allèle pour ce locus. Il y a donc nécessairement fixation de l'un des deux allèles avant l'extinction de la population. Dans une population diploïde il peut ne jamais y avoir fixation d'un des deux allèles, si le dernier individu restant dans la population avant son extinction est hétérozygote pour ce locus (i.e. de génotype Aa où A et a sont les deux allèles possibles à ce locus).

Un "vortex" (ou tourbillon) d'extinction est un phénomène observé par les biologistes dans les petites populations, qui consiste en une décroissance de plus en plus rapide de la taille de population, jusqu'à l'extinction. Cette accélération de la décroissance de la taille de population est due à une combinaison de plusieurs facteurs qui se renforcent mutuellement (Stephens & Sutherland (1999)), et plusieurs types de vortex sont définis, en fonction des facteurs mis en jeu (voir Gilpin & Soulé (1986), pp. 25 – 34, pour plus de détail). Ici nous étudions le vortex d'extinction démo-génétique ("mutational meltdown" en anglais), au cours duquel la taille de population diminue de plus en plus rapidement suite à des fixations de plus en plus fréquentes de mutations délétères dans la population. Ce vortex est introduit dans l'article Lynch et al. (1995) et son fonctionnement, tel qu'il est décrit par les biologistes, est le suivant : plus une population est petite, plus les mutations délétères se fixent fréquemment (du fait de la dérive génétique, Drake et al. (1998) ou Lynch et al. (1999)), et par ailleurs, à chaque fois qu'une mutation délétère se fixe, la taille de population diminue. La combinaison de ces deux faits crée donc une accélération de la diminution de la taille de population et en parallèle des fixations de plus en plus rapides de mutations délétères.

1.3 Le modèle de base

Nous introduisons maintenant le modèle mathématique qui est à la base de nos travaux. Considérons une population d'individus diploïdes caractérisés par leur génotype à un locus pour lequel il existe deux allèles, A et a. Chaque individu a donc un des trois génotypes possibles,

$$AA, \quad Aa \quad \text{ou} \quad aa.$$

On parlera aussi de types

$$1, \quad 2 \quad \text{ou} \quad 3$$

pour plus de simplicité. La population est alors modélisée par un processus de naissance et mort à trois types

$$(Z_t)_{t\geq 0} = (k_t, m_t, n_t)_{t\geq 0}$$

qui donne à chaque temps $t \in \mathbb{R}_+$ les nombres respectifs d'individus de chaque génotype. On note

$$N_t = k_t + m_t + n_t$$

la taille de la population au temps t et nous détaillons maintenant les taux de naissance et mort du processus $(Z_t)_{t\geq 0}$. On suppose que chaque individu essaie de se

reproduire au taux $r > 0$. Lors de cette tentative, un individu choisit un partenaire de reproduction uniformément au hasard parmi les autres individus de la population (rappelons que les individus sont auto-incompatibles : ils ne peuvent pas se reproduire avec eux-même). Enfin, pour i et j dans $\{1, 2, 3\}$, on définit la valeur sélective associée à un couple d'individus de types respectifs i et j comme la probabilité $p_{i,j}$ que ce couple, lors d'une fécondation, produise un enfant. Cette probabilité peut par exemple dépendre du nombre moyen de gamètes produits par chaque génotype. En effet, si les individus de types 2 et 3 produisent deux fois moins de gamètes que ceux de type 1, on pourra supposer qu'un couple d'individus de types respectifs 2 et 3 a quatre fois moins de chance de se reproduire lors d'une rencontre, qu'un couple constitué de deux individus de type 1. Plus généralement, cette valeur sélective associée à chaque couple possible de génotypes traduit à la fois la capacité reproductive de chacun des deux génotypes impliqués, et leur compatibilité. Posons $b_{ij} = rp_{i,j}$ pour tous i, j. Alors si $Z_t = (k, m, n)$ et $N = k + m + n \geq 2$, la rencontre et la reproduction de deux individus de types 1 et 2 dans la population au temps t, a lieu au taux :

$$rNkm\frac{2}{N(N-1)}p_{1,2} = r\frac{2km}{N-1}p_{1,2} = b_{12}\frac{2km}{N-1}.$$

Pour un couple d'individus de même type, il faut de plus tenir compte du fait qu'un individu ne peut se reproduire avec lui-même. Par exemple, si $Z_t = (k, m, n)$ et $N = k+m+n \geq 2$, alors la rencontre et la reproduction de deux individus non-fixés de type 1 dans la population au temps t se produit au taux :

$$rN\frac{k(k-1)}{N(N-1)}p_{1,1} = b_{1,1}\frac{k(k-1)}{N-1}.$$

Le génotype du nouveau-né est le résultat d'une ségrégation (ou brassage génétique) et, d'après les lois de Mendel, un couple d'individus de types 1 et 2 par exemple (c'est-à-dire de génotypes AA et Aa), donne un individu de génotype AA ou Aa avec probabilités $1/2$ pour chacun. Inversement, un individu de type AA naît de la rencontre de deux individus qui sont soit de génotype AA tous les deux (cette rencontre donne un individu de type AA avec probabilité 1), soit de type Aa tous les deux (cette rencontre donne un individu de type AA avec probabilité $1/4$), soit de types Aa et AA (cette rencontre donne un individu de type AA avec probabilité $1/2$). Nous définissons enfin pour tout $i \in \{1, 2, 3\}$ la probabilité q_i pour qu'un individu de type i soit viable. Ainsi, si $Z_t = (k, m, n)$ et $N = k + m + n \geq 2$, alors pour tout $i \in \{1, 2, 3\}$, le taux $\lambda_i(k, m, n)$ auquel un individu de type i naît dans la population

au temps t, vaut :

$$\lambda_1(k,m,n) = q_1\left[b_{11}\frac{k(k-1)}{N-1} + b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)}\right],$$
$$\lambda_2(k,m,n) = q_2\left[b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{2(N-1)} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{13}\frac{2kn}{N-1}\right],$$
$$\lambda_3(k,m,n) = q_3\left[b_{33}\frac{n(n-1)}{N-1} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)}\right].$$

Les individus étant auto-incompatibles dans notre modèle, notons qu'il n'y a pas de naissance lorsqu'il ne reste plus qu'un individu dans la population. Celle-ci peut alors être considérée comme éteinte, ce qui n'est évidemment pas le cas pour une population à reproduction clonale. Ce phénomène en apparence anodin joue un rôle très important lorsque l'on s'intéresse à la fixation d'un allèle dans une population diploïde. En effet, comme nous l'avons mentionné dans la section précédente, si la population ne contient plus qu'un seul individu et que celui-ci est hétérozygote (i.e. de génotype Aa), alors aucun des deux allèles A et a ne se fixera. Dans le Chapitre 1, le nombre d'individus dans la population est artificiellement maintenu au-dessus de 2 afin d'éviter l'extinction de la population et de forcer la fixation d'un des deux allèles.

Nous introduisons maintenant une dimension écologique au modèle. Plus précisément, les individus peuvent mourir soit de façon naturelle, soit du fait de la compétition avec les autres. Dans le Chapitre 3, nous ajoutons aussi une possibilité de coopération entre les individus. Plus précisément, chaque individu peut soit aider soit pénaliser chaque autre individu, et ce en fonction de leurs génotypes respectifs. Lorsqu'un individu est aidé par un autre individu, son taux de mort est diminué. Pour tout $i \in \{1,2,3\}$, si $Z_t = (k,m,n)$, le taux $\mu_i(k,m,n)$ auquel la population au temps t perd un individu de type i est plus précisément défini par

$$\mu_1(k,m,n) = k(d_1 + (c_{11}k + c_{21}m + c_{31}n))^+,$$
$$\mu_2(k,m,n) = m(d_2 + (c_{12}k + c_{22}m + c_{32}n))^+,$$
$$\mu_3(k,m,n) = n(d_3 + (c_{13}k + c_{23}m + c_{33}n))^+.$$

où les paramètres démographiques d'interaction (compétition ou coopération) c_{ij} sont des nombres réels quelconques et $(x)^+ = max(x,0)$ pour tout $x \in \mathbb{R}$. Si $c_{ij} > 0$, alors les individus de type i ont un impact négatif sur les individus de type j alors que si $c_{ij} < 0$, ils les aident. Les paramètres démographiques $d_i \geq 0$ sont les taux de mort intrinsèque des individus de type i.

Cette forme très générale des taux de naissance et mort permet de considérer des populations à reproduction sexuée pour lesquelles le niveau d'adaptation de chaque

individu à l'environnement dépend de sa viabilité, de sa capacité reproductrice et de son espérance de vie dans la population qui l'entoure. On dit que le modèle est neutre lorsque les paramètres démographiques ne dépendent pas du type des individus, i.e. $b_{ij} = b$, $q_i = q$, $c_{ij} = c$, $d_i = d$ pour tous i et j dans $\{1, 2, 3\}$.

2 Résumé des résultats de la thèse

Cette thèse est constituée de deux parties : dans la première, nous étudions le vortex d'extinction démo-génétique, alors que dans la deuxième nous nous intéressons à la convergence vers une dynamique diffusive lente-rapide d'une population diploïde sous une échelle de grande taille de population et événements de naissance et mort intrinsèque fréquents. Chacune de ces deux parties est divisée en deux chapitres. Dans le premier chapitre, nous nous intéressons à la probabilité de fixation d'un allèle légèrement délétère dans une population de taille finie et, sous une échelle de mutations rares et après changement d'échelle de temps nous prouvons mathématiquement l'existence d'un vortex d'extinction. Le deuxième chapitre présente plusieurs résultats numériques associés au modèle et aux résultats du Chapitre 1 et fournit une analyse biologique des résultats obtenus, dans le but de comprendre comment quantifier le vortex d'extinction et l'impact de ce phénomène sur la dynamique de la taille de population. Dans le troisième chapitre, nous prouvons dans un premier temps la convergence vers une dynamique diffusive lente-rapide d'une population diploïde modélisée par un processus de naissance et mort non-linéaire à 3 types, sous une échelle de grande taille de population. Nous étudions dans un second temps le comportement quasi-stationnaire de cette population et nous nous intéressons en particulier à la possibilité de coexistence en temps long de deux allèles dans une population conditionnée à ne pas être éteinte. Enfin, dans le quatrième chapitre, nous commençons par généraliser le résultat de convergence vers une dynamique lente-rapide obtenu dans le Chapitre 3, pour une population dont les individus sont caractérisés par leur génotype à un locus présentant un nombre fini quelconque L d'allèles. Nous prouvons ensuite la convergence de la population lorsque L tend vers l'infini, vers un processus de Fleming-Viot généralisé avec taille de population non constante et sélection diploïde additive.

2.1 Chapitre 1 : étude probabiliste d'une population diploïde et densité-dépendante

Ce chapitre est constitué de l'article Coron (2013b), intitulé "Stochastic modeling of density-dependent populations and extinction vortex" qui est à paraître dans

Advances in Applied Probability, en Juin 2014.

Échelle de temps écologique

Dans ce chapitre nous commençons par étudier la probabilité de fixation de l'allèle a dans la population modélisée par le processus de naissance et mort $(Z_t = (k_t, m_t, n_t), t \geq 0)$ introduit dans la Section 1.3 dont nous rappelons ici les taux de naissance et mort si $Z_t = (k, m, n)$:

$$\lambda_1(k,m,n) = q_1 \left[b_{11}\frac{k(k-1)}{N-1} + b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)} \right],$$
$$\lambda_2(k,m,n) = q_2 \left[b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{2(N-1)} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{13}\frac{2kn}{N-1} \right],$$
$$\lambda_3(k,m,n) = q_3 \left[b_{33}\frac{n(n-1)}{N-1} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)} \right], \quad \text{et}$$

$$\mu_1(k,m,n) = k(d_1 + (c_{11}k + c_{21}m + c_{31}n))^+,$$
$$\mu_2(k,m,n) = m(d_2 + (c_{12}k + c_{22}m + c_{32}n))^+,$$
$$\mu_3(k,m,n) = n(d_3 + (c_{13}k + c_{23}m + c_{33}n))^+.$$

Nous considérons plus précisément un cas particulier où les effets distincts de l'allèle a par rapport à ceux de l'allèle A n'influent que sur les taux de mort naturelle, i.e. $b_{ij} = b > 0$, $q_i = 1$, $c_{ij} = c > 0$, pour tous i, j, et $d_1 = d$, $d_2 = d+\delta$ et $d_3 = d+\delta'$. Les taux de naissance et mort du processus $(Z_t = (k_t, m_t, n_t), t \geq 0)$ deviennent alors :

$$\lambda_1(k,m,n) = b \left[\frac{k(k-1)}{N-1} + \frac{km}{N-1} + \frac{m(m-1)}{4(N-1)} \right],$$
$$\lambda_2(k,m,n) = b \left[\frac{km}{N-1} + \frac{m(m-1)}{2(N-1)} + \frac{mn}{N-1} + \frac{2kn}{N-1} \right],$$
$$\lambda_3(k,m,n) = b \left[\frac{n(n-1)}{N-1} + \frac{mn}{N-1} + \frac{m(m-1)}{4(N-1)} \right], \quad \text{et}$$

$$\mu_1(k,m,n) = k(d + c(k+m+n)),$$
$$\mu_2(k,m,n) = m(d + \delta + c(k+m+n)),$$
$$\mu_3(k,m,n) = n(d + \delta' + c(k+m+n)).$$

Notons que si $\delta > 0$ et $\delta' > 0$ (resp. $\delta < 0$ et $\delta' < 0$), alors l'allèle a est délétère (resp. avantageux). Par ailleurs, si $\delta = 0$, alors l'allèle a est récessif, et si $\delta' = 2\delta$, il est additif.

Comme nous l'avons précisé dans la Section 1.3 de cette introduction, le processus $(Z_t, t \geq 0)$ peut s'éteindre avant même que l'un des deux allèles A ou a ne se soit

fixé. Pour éviter ce phénomène, nous empêchons donc artificiellement la population de mourir en imposant, pour tout $(k,m,n) \in (\mathbb{Z}_+)^3$ tel que $k+m+n=2$:

$$\mu_1(k,m,n) = \mu_2(k,m,n) = \mu_3(k,m,n) = 0.$$

Pour tout $t \geq 0$, on a donc $Z_t \in \mathbb{N}_{**}^3 = (\mathbb{Z}_+)^3 \setminus \{(0,0,0),(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1)\}$ et le processus $(Z_t)_{t\geq 0}$ admet alors un espace d'états absorbants $\Gamma = \Gamma_a \cup \Gamma_A$, avec :

- $\Gamma_a = \{(0,0,n), n \geq 2\}$ est l'ensemble des états pour lesquels l'allèle a s'est fixé et l'allèle A a disparu.
- $\Gamma_A = \{(k,0,0), k \geq 2\}$ est l'ensemble des états pour lesquels l'allèle A s'est fixé et l'allèle a a disparu.

Nous prouvons alors que le temps d'atteinte de l'ensemble Γ par le processus markovien de saut $(Z_t)_{t\geq 0}$ est fini presque sûrement et nous obtenons même le résultat suivant, pour le temps $\mathcal{T}_\Gamma$ d'atteinte de Γ par la chaîne de Markov incluse associée au processus $(Z_t)_{t\geq 0}$:

Lemme 1 (1.4.8). *Pour tout $(k,m,n) \in \mathbb{N}_{**}^3$, il existe un réel strictement positif ρ tel que $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_\Gamma}) < \infty$.*

Ce lemme joue un rôle important à plusieurs reprises dans notre travail et sa preuve s'appuie sur un premier résultat obtenu à la Proposition 1.2.1 : nous prouvons que le temps $\mathcal{T}_{\{2\}}$ de retour en $\{(k,m,n)|k+m+n=2\}$ de la chaîne incluse associée au processus $(Z_t)_{t\geq 0}$ satisfait $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_{\{2\}}}) < \infty$ pour un ρ assez petit (Proposition 1.2.1). Ce résultat est obtenu en utilisant des arguments d'existence de distributions quasi-stationnaires développés dans Collet et al. (2013a).

Nous étudions donc la probabilité $u((k,m,n),\delta,\delta')$ de fixation de l'allèle a sachant que $Z_0 = (k,m,n)$, i.e. la probabilité pour que le processus $(Z_t, t \geq 0)$ avec $Z_0 = (k,m,n)$ soit absorbé en Γ_a et non en Γ_A (cette probabilité dépend aussi des paramètres démographiques b, d et c). Tout d'abord dans le cas neutre où $\delta = \delta' = 0$, le processus stochastique donnant la proportion d'allèles a est une martingale (Proposition 1.3.2). La probabilité $u((k,m,n),0,0)$ de fixation de l'allèle a si la population part de l'état (k,m,n) est alors simplement égale à la proportion initiale d'allèle a :

$$u((k,m,n),0,0) = \frac{m+2n}{2(k+m+n)}.$$

On suppose ensuite que les paramètres δ et δ' sont proches de 0 (i.e. la mutation qui change l'allèle A en allèle a est de petite taille). Nous obtenons le résultat suivant :

Théorème 2 (1.3.4). *Pour tout (k,m,n) dans $\mathbb{N}_{**}^3$, la fonction*

$$(\delta,\delta') \mapsto u((k,m,n),\delta,\delta')$$

est une fonction analytique de (δ, δ') *au voisinage de* $(0,0)$. *De plus si nous posons* $N = k+m+n$, *alors*

$$u((k,m,n),\delta,\delta') = \frac{2n+m}{2(k+m+n)} - \delta v(k,m,n) - \delta' w(k,m,n) + o(|\delta| + |\delta'|),$$

avec

$$v(k,m,n) = (k-n)\left[\frac{m}{N}x_N + \frac{N^2-(k-n)^2}{N^2}y_N\right],$$
$$w(k,m,n) = \frac{n(2k+m)}{N}x_N + mx'_N + (2k+m)(2n+m)\left(\frac{y'_N}{N} - \frac{2k+m}{2N^2}y_N\right).$$

Les suites réelles $(x_N)_{N\geq 3}$, $(y_N)_{N\geq 3}$, $(x'_N)_{N\geq 3}$, *et* $(y'_N)_{N\geq 3}$ *sont définies comme étant les uniques solutions bornées d'équations de récurrences de degré* 2 *à coefficients non-constants (Propositions 1.3.6 et 1.3.7).*

Ce théorème nous permet alors d'approximer numériquement les valeurs de la probabilité de fixation $u((k,m,n),\delta,\delta')$ pour tout $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$. On s'intéresse en particulier aux états de la forme $(k,m,n) = (N-1,1,0)$ pour $N \geq 2$, car on considère classiquement que l'allèle a est apparu dans la population par mutation d'un seul brin d'ADN d'un seul individu. La population est donc à ce moment (à partir duquel on étudie la population) passée d'un état homozygote $(N,0,0)$ à l'état $(N-1,1,0)$. On trace dans la Figure 1 la probabilité de fixation $u((N-1,1,0),\delta,\delta')$ en fonction de N pour différents cas de dominance (récessivité et additivité).

Idées de la preuve : Tout d'abord, pour montrer l'analyticité de u, nous utilisons le fait que $u((k,m,n),\delta,\delta')$ se décompose comme la somme, sur l'ensemble $S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}$ de tous les chemins partant de (k,m,n) et arrivant en un point de fixation de l'allèle a, de la probabilité de ces chemins, en suivant une idée de Champagnat & Lambert (2007) :

$$u((k,m,n),\delta,\delta') = \sum_{(i_1,..i_l)\in S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}} \pi^{\delta,\delta'}_{i_1 i_2}...\pi^{\delta,\delta'}_{i_{l-1}i_l}. \quad (1)$$

Chacun des termes de la somme est une fonction analytique en (δ,δ') au voisinage de $(0,0)$. Nous prolongeons la fonction $(\delta,\delta') \mapsto u((k,m,n),\delta,\delta')$ sur un ouvert de $\mathbb{C}^2$ approprié et grâce au Lemme 1, nous montrons qu'elle est analytique sur cet ouvert. Puis, nous notons $L^{\delta,\delta'}$ le générateur infinitésimal du processus $(Z_t, t \geq 0)$. Le processus $(u(Z_t,\delta,\delta'))_{t\geq 0}$ est une martingale, donc $L^{\delta,\delta'}u(.,\delta,\delta')(k,m,n) = 0$ pour tout $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$ (Proposition 1.3.3) ce qui nous donne que les dérivées partielles $(v(k,m,n))_{(k,m,n)\in\mathbb{N}^3_{**}}$ sont solutions de l'équation

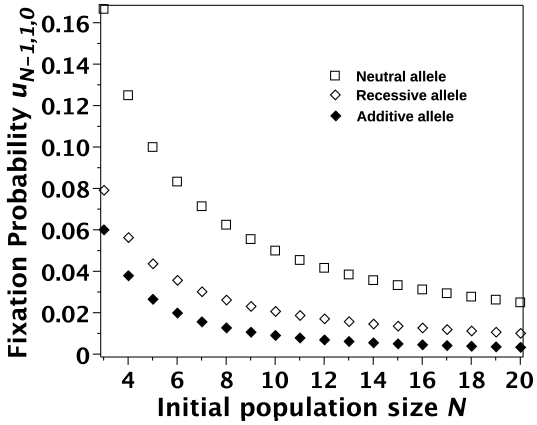


FIGURE 1 – Probabilité de fixation $u^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0}$ d'une mutation délétère additive ($\delta = \delta'/2$, losanges pleins), recessive ($\delta = 0$, losanges vides), ou neutre ($\delta = \delta' = 0$, carrés), en fonction de la taille initiale de population N. Les paramètres demographiques sont $b = 10$, $d = 1$, $c = 0.1$, et $\delta' = 0.2$.

$$\begin{cases} (Lv)(k,m,n) = \frac{m(n-k)}{2N(N-1)} \quad \forall (k,m,n) | k+m+n \geq 3 \\ (Lv)(k,m,n) = 0 \quad \forall (k,m,n) | k+m+n = 2 \\ v(2,0,0) = v(0,0,2) = 0, \end{cases} \tag{2}$$

où $L = L^{0,0}$. Cette équation est une équation de récurrence d'ordre 2 à 3 indices, du fait que L est le générateur d'un processus de naissance et mort à 3 types. Nous prouvons (Proposition 1.3.5) par un argument probabiliste et en utilisant la décomposition (1) que v est en fait l'unique solution sous-linéaire (i.e. telle qu'il existe une constante $C > 0$ telle que $|v(k,m,n)| \leq C(k+m+n)$ pour tout $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$) de (2). La forme de $v(k,m,n)$ en fonction de k, m et n est enfin intuitée. Nous montrons en effet que

$$v(k,m,n) = (k-n)\left[\frac{m}{N}x_N + \frac{N^2-(k-n)^2}{N^2}y_N\right]$$

si et seulement si $(z_N)_{N\geq 3} = \begin{pmatrix} x_N \\ y_N \end{pmatrix}_{N\geq 3}$ est l'unique solution bornée d'une équation de récurrence de degré 2 à un seul indice accompagnée d'une condition initiale, de la forme :

$$\begin{aligned} B_N z_{N+1} &= C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N \qquad \text{for all } N \geq 4 \\ B_3 z_4 &= \tilde{C}_3 z_3 + f_3, \end{aligned} \tag{3}$$

où les matrices carrées de taille 2 B_N, C_N, D_N, et $\tilde{C}_3$ et les vecteurs de taille 2 f_N sont explicités. Enfin, si b est assez petit devant c, on montre en étudiant en détail

l'équation de récurrence (3) qu'une telle solution existe. Le Théorème 2 est donc vrai si b est assez petit. Pour finir, nous montrons comme au début de cette preuve, que v est une fonction analytique de b ce qui nous permet d'étendre le résultat à toute valeur strictement positive du paramètre de naissance b. Le même travail est fait séparément pour w. ■

Échelle de temps mutationnelle

Afin d'observer des fixations successives de mutations délétères et d'étudier le vortex d'extinction, dans la dernière section de ce chapitre (Section 1.5 du Chapitre 1), nous ajoutons des mutations rares au modèle considéré. Plus précisément, en plus des événements de naissance et mort, chaque individu a maintenant la possibilité de muter au cours de sa vie, au taux $2\mu/K$ où K est un paramètre d'échelle qui tend vers l'infini. Quand K tend vers l'infini, on retrouve alors le processus de naissance et mort sans mutation étudié précédemment. Nous changeons donc d'échelle de temps en considérant la population au temps Kt avant de faire tendre K vers l'infini, ce qui laisse aux mutations le temps d'apparaître : c'est ce que l'on appelle l'échelle mutationnelle. Chaque individu est maintenant caractérisé par son génotype $x \in \mathbf{G} := \{\{\mathcal{A},\mathcal{C},\mathcal{G},\mathcal{T}\}^G\}^2$, où G est la taille du génome et $\mathcal{A}$, $\mathcal{C}$, $\mathcal{G}$ et $\mathcal{T}$ sont les 4 nucléotides qui composent l'ADN. La population au temps Kt est alors notée

$$(Z^K_{Kt})_{t>0} := \left(\sum_{i=1}^{N^K_{Kt}} \delta_{x^{i,K}_{Kt}}\right)_{t>0},$$

où δ_x est la mesure de Dirac au point x, N^K_{Kt} est la taille de la population au temps Kt, et $x^{i,K}_{Kt} \in \mathbf{G}$ est le génotype du i-ème individu dans la population Z^K_{Kt}. Les événements de naissance et mort ont alors lieu infiniment rapidement, et par le Lemme 1, chaque nouvelle mutation qui apparait est éliminée ou se fixe, et ce de façon instantanée : la population est donc monomorphe à chaque instant. En particulier tous les individus ont les mêmes paramètres démographiques à chaque instant. Lorsque les individus ont pour paramètres démographiques $b > 0$, $d \geq 0$ et $c > 0$, on note $l(.,b,d,c)$ la loi stationnaire de la taille de population. Nous obtenons alors (Théorème 1.5.1) un résultat de convergence qui est l'analogue diploïde du Théorème 3.1 de Champagnat & Lambert (2007) :

- Pour tous temps $0 < t_1 < ... < t_n$, le n-tuple $(Z^K_{Kt_1}, ..., Z^K_{Kt_n})$ converge en loi vers la variable aléatoire $(N_{t_1}\delta_{S_{t_1}}, ..., N_{t_n}\delta_{S_{t_n}})$ où $(S_t)_{t>0}$ est un processus markovien de saut qui saute d'un génotype homozygote $x^{(1)} = (x_1, x_1)$ vers un autre génotype homozygote $x^{(2)} = (x_2, x_2)$ où x_1 et x_2 sont dans $\{\mathcal{A},\mathcal{C},\mathcal{G},\mathcal{T}\}^G$.

- Conditionnellement à $(S_{t_1}, ..., S_{t_n}) = (x^{(1)}, ..., x^{(n)})$, les variables aléatoires N_{t_1}, ... , N_{t_n} sont indépendantes les unes des autres et pour tout i, N_{t_i} a pour loi $l(., b(x^{(i)}), d(x^{(i)}), c(x^{(i)}))$, si $b(x^{(i)})$, $d(x^{(i)})$ et $c(x^{(i)})$ sont les paramètres démographiques d'une population constituée d'individus ayant pour génotype $x^{(i)}$.
- Dans le cas particulier où les mutations ont toutes le même effet qu'étudié précédemment (i.e. si les individus de génotype $x^{(1)}$ ont pour paramètres démographiques b, d et c alors les individus de génotype (x_1, x_2) (resp. $x^{(2)}$) ont pour paramètres démographiques b, $d + \delta$ (resp. $d + \delta'$) et c), alors le taux $\tau(b, d, c, \delta, \delta')$ auquel le processus de saut $(S_t, t \geq 0)$ saute d'un génotype ayant pour taux de mort intrinsèque d (vers un génotype ayant pour taux de mort intrinsèque $d + \delta'$) vaut :

$$\tau(b, d, c, \delta, \delta') = 2\mu \sum_{N=2}^{\infty} Nu((N-1, 1, 0), \delta, \delta')l(N, b, d, c),$$

où u a été étudiée précédemment (Théorème 2) et dépend aussi des paramètres démographiques b, d et c.

Le processus $(N_t \delta_{S_t})_{t \geq 0}$ est appelé "Trait Substitution Sequence" (Metz et al. (1996)) : à chaque fixation d'une nouvelle mutation, le processus $(S_t)_{t \geq 0}$ saute d'un génotype à l'autre et la taille de population N_t change de loi. Dans le cas où toutes les mutations sont délétères, l'espérance de N_t diminue légèrement à chaque fixation (l'évolution de la loi de la taille de population à chaque fixation d'une mutation délétère est plus précisément illustrée dans la Figure 2).

Nous prouvons alors le résultat suivant qui prouve l'existence d'un vortex d'extinction.

Théorème 3 (1.5.2). *Fixons le paramètre de compétition c et supposons que $\mathbb{E}(N_0^2) < \infty$. Si $\delta > 0$ et $\delta' > \delta$, et si b est assez petit, alors le temps moyen de saut de S, $T(b, d, c, \delta, \delta') = 1/\tau(b, d, c, \delta, \delta')$ est une fonction décroissante du taux de mort intrinsèque d des individus.*

Pour la preuve de ce dernier résultat, nous soulignons la dépendance de la probabilité de fixation $u((k, m, n), \delta, \delta')$ en le taux de mort intrinsèque en la notant $u((k, m, n), d, \delta, \delta')$, quand les individus ont pour taux de mort intrinsèque d. La preuve consiste alors à montrer d'une part que la fonction

$$N \mapsto Nu((N-1, 1, 0), d, \delta, \delta')$$

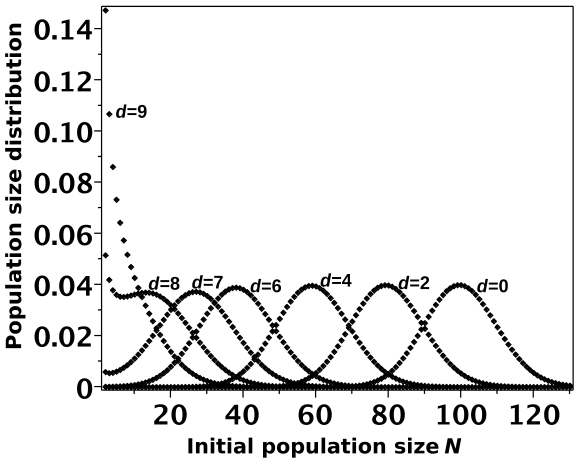


FIGURE 2 – Distribution de la taille de population pour différentes valeurs du taux de mort intrinsèque d. Dans cette figure, $b = 10$ et $c = 0.1$.

est décroissante, et d'autre part que pour tout $N \geq 2$, la fonction

$$d' \mapsto u((N-1,1,0), d', \delta, \delta')$$

est croissante. Nous prouvons par ailleurs que si $d' > d$, alors il existe $N_0 \geq 2$ tel que pour tout $N \leq N_0$, $l(N, b, d', c) \geq l(N, b, d, c)$, et pour tout $N > N_0$, $l(N, b, d', c) < l(N, b, d, c)$, comme illustré dans la Figure 2 ($l(., b, c, d)$ a été définie précédemment comme la loi de la taille de population lorsque les individus ont pour paramètres démographiques b, d et c).

À chaque fois qu'une mutation délétère se fixe, le taux de mort intrinsèque des individus est augmenté et d'après le théorème précédent, le taux de fixation des mutations délétères augmente (i.e. le temps moyen de fixation diminue), ce qui prouve l'existence d'un vortex : on peut observer des fixations de plus en plus fréquentes (en moyenne) de mutations délétères.

2.2 Chapitre 2 : étude quantitative du vortex d'extinction démo-génétique

Le deuxième chapitre est constitué de l'article Coron et al. (2013), effectué en collaboration avec Sylvie Méléard, Emmanuelle Porcher et Alexandre Robert, intitulé "Quantifying the mutational meltdown in diploid populations" et paru dans *The American Naturalist*, en Mai 2013.

Dans ce chapitre, nous approfondissons les résultats mathématiques obtenus dans le Chapitre 1 en fournissant un cadre biologique détaillé, des résultats numériques

quantitatifs ainsi qu'une analyse écologique de ces résultats. Les calculs numériques ont été effectués grâce au logiciel Maple et aux équations établies dans le Chapitre 1. Plus précisément nous estimons numériquement les valeurs prises par la suite $(z_N)_{N\geq 3}$ définie par l'équation de récurrence (3) (le même travail est fait pour les suites $(x'_N)_{N\geq 3}$ et $(y'_N)_{N\geq 3}$ introduites au Théorème 2), ce qui nous permet d'estimer toutes les grandeurs qui nous intéressent.

Nous illustrons tout d'abord le résultat établi au Théorème 3 et qui donne l'existence d'un vortex d'extinction. Nous traçons pour cela (Figure 3) le temps moyen de fixation d'une mutation délétère en fonction du taux de mort intrinsèque des individus qui constituent la population, ce qui donne bien une fonction décroissante. Les résultats numériques que nous obtenons suggèrent d'ailleurs que le Théorème 3 reste vrai tant que $\delta >\geq 0$, $\delta' \geq 0$, et $\delta + \delta' > 0$, sans qu'il soit nécessaire en particulier de supposer que $\delta' > \delta$.

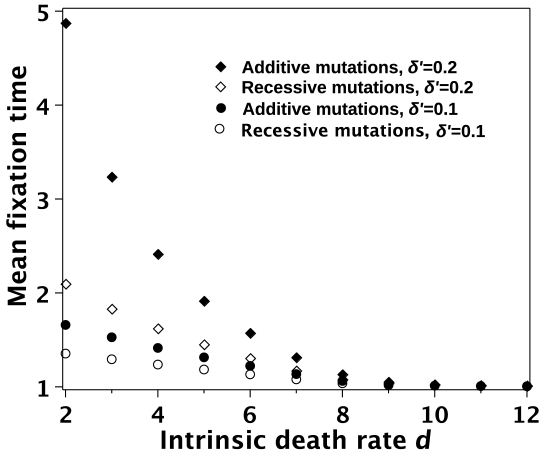


FIGURE 3 – Relation entre T, le temps moyen de fixation d'une mutation délétère et le taux de mort intrinsèque des individus d, pour différentes valeurs des paramètres démographiques et différents cas de dominance. Symboles vides : mutation récessive $(\delta = 0)$; symboles remplis : mutation additive ; $(\delta = \delta'/2)$; cercles : $\delta' = 0.1$; losanges : $\delta' = 0.2$.

Rappelons que la justification de l'existence du vortex d'extinction démo-génétique s'appuie communément sur l'affirmation "plus la taille d'une population est petite, plus la fréquence de fixation des mutations délétères est élevée" (Drake et al. (1998)). Nous traçons donc le temps moyen de fixation d'une mutation délétère en fonction de la taille moyenne de population (Figure 4), pour différentes valeurs du taux de naissance b. En cohérence avec le résultat précédent, le temps moyen de fixation

d'une mutation délétère croît bien avec la taille moyenne de population, le paramètre de naissance b étant fixé. Cependant, nous insistons fortement sur le fait que cette taille moyenne, qui est souvent utilisée par les biologistes comme critère de viabilité d'une population, n'est pas un paramètre suffisant pour déterminer le risque d'extinction rapide d'une population soumise à des fixations de mutations délétères. Seule la connaissance des paramètres démographiques de la population nous permet d'estimer correctement ce risque. Pour illustrer ce point, nous montrons dans la figure 4 que si l'on compare deux populations, la population ayant la plus grande taille moyenne peut être soumise à des fixations plus fréquentes de mutations délétères.

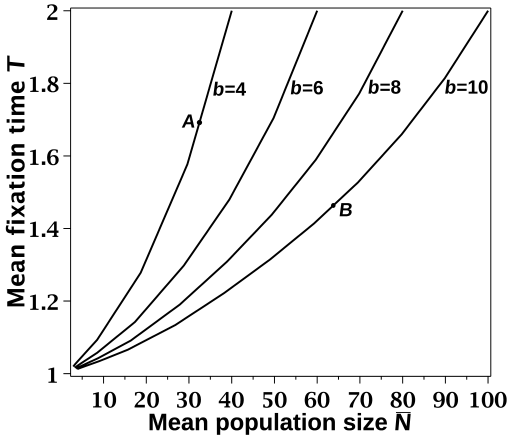


FIGURE 4 – Relation entre T, le temps moyen de fixation d'une mutation délétère et la taille moyenne de population $\overline{N}$. Chaque courbe correspond à une valeur fixée de b. Les autres paramètres démographiques sont $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, $c = 0.1$ et $m = 1$. Les points A et B donnent un exemple pour lequel une population de plus grande taille (point B) subit des fixations plus fréquentes de mutations délétères.

Nous cherchons ensuite à visualiser l'impact de ce vortex d'extinction sur la dynamique de la taille moyenne de population. Nous comparons cette dynamique à celle d'une population fictive pour laquelle le vortex est négligé. Rappelons que le vortex d'extinction est défini par des fixations de plus en plus fréquentes de mutations délétères. Négliger le vortex d'extinction revient donc à négliger la décroissance à chaque fixation du temps moyen de fixation de la prochaine mutation délétère et donc à supposer que le temps moyen de fixation d'une mutation délétère est constant. Dans la Figure 5, nous traçons la dynamique moyenne de la taille moyenne de population. Plus précisément, si la population a pour paramètres démographiques initiaux b, d et c alors le temps moyen de fixation d'une mutation délétère de paramètres δ et

δ' est $T(b,d,c,\delta,\delta')$ et la taille moyenne de population est $\overline{N}(b,d,c)$. Au bout de ce temps moyen, le taux de mort intrinsèque des individus devient donc $d+\delta'$ et la taille moyenne de population devient $\overline{N}(b,d+\delta',c)$. On recommence l'opération avec ces nouvelles conditions initiales. Nous observons dans la Figure 5 un impact particulièrement important du vortex d'extinction démo-génétique sur la dynamique de population, mais cet impact est très fortement dépendant des paramètres démographiques de la population. C'est pourquoi nous cherchons à quantifier la force de

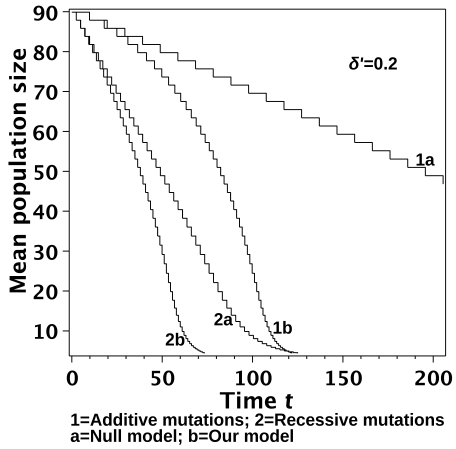


FIGURE 5 – Décroissance au cours du temps de la taille moyenne de population. Dans cette figure, $b=10$, $c=0.1$, $m=1$, $\delta'=0.2$ et le taux de mort intrinsèque initial des individus est $D_0=1$. Nous traçons un cas additif ($\delta=\delta'/2$) et un cas complètement récessif ($\delta=0$). Dans chaque cas, nous traçons aussi la dynamique moyenne au cours du temps de la taille moyenne de population correspondant à un modèle dans lequel le vortex est négligé (null model).

ce phénomène. Nous choisissons de quantifier ce phénomène par la différence relative entre le temps moyen de fixation de la première mutation et celui de la deuxième mutation, soit la quantité

$$S(b,d,c,\delta,\delta') := \frac{T(b,d,c,\delta,\delta') - T(b,d+\delta',c,\delta,\delta')}{T(b,d,c,\delta,\delta')},$$

où b, d et c sont les paramètres démographiques de la population initiale. Nous observons alors en comparant des populations ayant un même temps moyen de fixation de la première mutation délétère, que la force du vortex d'extinction démo-génétique est une fonction décroissante de la taille moyenne de population. Ceci permet de définir une taille minimum de population pour que celle-ci soit viable et de définir

une notion de "petite population" : une grande population est alors une population pour laquelle la force du vortex d'extinction est en-dessous d'un seuil donné.

2.3 Chapitre 3 : Modèle de diffusion diploïde et quasi-stationnarité

Dans ce chapitre et le suivant nous considérons le processus de naissance et mort $(Z_t, t \geq 0)$ introduit au début de cette introduction (Section 1.3) sous une asymptotique de taille infinie de population. Plus précisément, nous supposons que les nombres d'individus de chaque génotype dans la population initiale Z_0 sont de l'ordre de K, où K est un paramètre d'échelle qui tend vers l'infini, et nous considérons la suite de processus renormalisés

$$Z^K = (Z^{1,K}, Z^{2,K}, Z^{3,K}) = \frac{Z}{K}$$

qui donne les nombres respectifs d'individus de chaque génotype, renormalisés par $1/K$. Les paramètres démographiques de la population dépendent de K et si l'on note $e_1 = (1,0,0)$, $e_2 = (0,1,0)$ et $e_3 = (0,0,1)$, alors pour tous $i \in \{1,2,3\}$, le taux $\lambda_i^K(Z)$ (resp. $\mu_i^K(z)$) auquel le processus stochastique Z^K saute de $z = (z_1, z_2, z_3) \in \left(\frac{\mathbb{Z}_+}{K}\right)^3$ à $z + e_i/K$ (resp. $z - e_i/K$) satisfait, tant que $z_1 + z_2 + z_3 = n \neq 0$:

$$\begin{aligned}
\lambda_1^K(z) &= \frac{Kb_1^K}{n}\left(z_1 + \frac{z_2}{2}\right)^2, \\
\lambda_2^K(z) &= \frac{Kb_2^K}{n} 2\left(z_1 + \frac{z_2}{2}\right)\left(z_3 + \frac{z_2}{2}\right), \\
\lambda_3^K(z) &= \frac{Kb_3^K}{n}\left(z_3 + \frac{z_2}{2}\right)^2, \quad \text{et} \\
\mu_1^K(z) &= Kz_1(d_1^K + K(c_{11}^K z_1 + c_{21}^K z_2 + c_{31}^K z_3))^+, \\
\mu_2^K(z) &= Kz_2(d_2^K + K(c_{12}^K z_1 + c_{22}^K z_2 + c_{32}^K z_3))^+, \\
\mu_3^K(z) &= Kz_3(d_3^K + K(c_{13}^K z_1 + c_{23}^K z_2 + c_{33}^K z_3))^+.
\end{aligned}$$

Notons que pour ce chapitre nous supposons donc que tous les couples d'individus qui se rencontrent ont la même probabilité de se reproduire (la Section 1.3 de cette introduction propose un modèle de base plus général).

Dans ce chapitre, nous introduisons le processus suivant :

$$Y_t^K = \frac{4Z_t^{1,K} Z_t^{3,K} - (Z_t^{2,K})^2}{4N_t^K}.$$

Nous notons alors que

$$Y_t^K = \left(p_t^{AA,K} - (p_t^{A,K})^2\right) N_t^K = \left(p_t^{aa,K} - (p_t^{a,K})^2\right) N_t^K = \left(2p_t^{A,K} p_t^{a,K} - p_t^{Aa,K}\right) N_t^K$$

si $p_t^{A,K}$ (resp. $p_t^{a,K}$, resp. $p_t^{AA,K}$, resp. $p_t^{Aa,K}$, resp. $p_t^{aa,K}$) est la proportion d'allèles A (resp. a, resp. génotype AA, resp. génotype Aa, resp. génotype aa) dans la population Z_t^K. Donc Y_t^K est appelée la déviation de la population Z_t^K par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg (Section 1.2 de cette introduction).

Le changement de variable bijectif suivant joue alors un rôle majeur :

$$\begin{aligned}(\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\} &\to \{(n,x,y) \in \mathbb{R}_+^* \times [0,1] \times \mathbb{R} : -n\min(x^2,(1-x)^2) \leq y \leq nx(1-x)\} \\ (Z_t^{1,K}, Z_t^{2,K}, Z_t^{3,K}) &\mapsto (N_t^K, X_t^K, Y_t^K)\end{aligned}$$

où

- $N_t^K = Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K} + Z_t^{3,K}$ est la taille de population au temps t divisée par K,
- $X_t^K = \frac{2Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K}}{2N_t^K}$ est la proportion d'allèle A au temps t,
- $Y_t^K = \frac{4Z_t^{1,K} Z_t^{3,K} - (Z_t^{2,K})^2}{4N_t^K}$ est la déviation de la population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg au temps t.

Dynamique lente-rapide

Nous considérons cette population dans une échelle diffusive, dans laquelle nous accélérons les événements de naissance et mort intrinsèque. Plus précisément les paramètres démographiques du modèle satisfont désormais :

$$\begin{aligned}b^{i,K} &= \gamma K + \beta_i \in [0,\infty[\\ d^{i,K} &= \gamma K + \delta_i \in [0,\infty[\\ c_{ij}^K &= \frac{\alpha_{ij}}{K} \in \mathbb{R}\end{aligned}$$

Cette renormalisation peut être interprétée de la façon suivante : on considère un système de grande taille, présentant une quantité de ressources limitée et constitué de petits individus qui se reproduisent et meurent très vite (Champagnat et al. (2006)). Des conditions sur les paramètres d'interaction α_{ij} sont alors nécessaires pour assurer une propriété de propagation des contrôles de moments de la taille de population. Ces conditions imposent que la coopération entre les individus ne soit pas trop forte ou soit contrebalancée par de la compétition. Lorsque la taille de population est contrôlée, nous obtenons la convergence de la suite de processus $(Z_t^K, t \in [0,T])$ vers une dynamique lente-rapide. En effet, la déviation $(Y_t^K, t \geq 0)$ de la population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg est une variable rapide qui va tendre vers 0, tandis que la taille de population $(N_t^K, t \geq 0)$ et la proportion

d'allèles A $(X_t^K, t \geq 0)$ sont des variables lentes qui vont converger vers un processus de diffusion. Ce comportement est établi dans deux résultats. Tout d'abord nous obtenons la

Proposition 4 (**3.3.2**). *Sous des hypothèses appropriées permettant le contrôle des moments de la taille de population, pour tous temps* $s, t > 0$, $\sup_{t \leq u \leq t+s} \mathbb{E}((Y_u^K)^2)$ *tend vers* 0 *lorsque* K *tend vers l'infini.*

Ce résultat justifie donc l'hypothèse d'équilibre de Hardy-Weinberg qui est souvent faite (Depperschmidt et al. (2012), Remarque 2.1), et ce même pour des populations de taille variable. Cependant, comme nous l'expliquerons plus tard, cet équilibre n'induit pas nécessairement que la dynamique de la composition génétique d'une population diploïde puisse être réduite à celle des nombres respectifs d'occurrences de chacun des allèles qu'elle contient.

La preuve de la Proposition 4 s'appuie sur l'équation de Kolmogorov-forward. En effet, nous prouvons qu'il existe une constante C telle que pour tout temps $t \geq 0$,

$$\frac{d\mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right)}{dt} \leq -2\gamma K \mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right) + C.$$

Grâce à ce résultat nous prouvons la convergence de la suite de processus $(2Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K}, 2Z_t^{3,K} + Z_t^{2,K})_{t \geq 0}$ qui donne les nombres respectifs d'allèles A et a vers un processus de diffusion et nous en déduisons le résultat qui nous intéresse :

Théorème 5 (**Corollary 3.3.4**). *Pour tout* $\epsilon > 0$ *et* $T > 0$, *posons* $T_\epsilon^K = \inf\{t \in [0,T] : N_t^K \leq \epsilon\}$. *Si la suite de variables aléatoires* $(N_0^K, X_0^K) \in [\epsilon, +\infty[\times[0,1]$ *converge en loi vers une variable aléatoire* $(N_0, X_0) \in]\epsilon, +\infty[\times[0,1]$ *lorsque* K *tend vers l'infini, alors la suite de processus stochastiques* $\{(N^K, X^K)_{\cdot \wedge T_\epsilon^K}\}_{K \geq 1}$ *converge en loi dans* $\mathbb{D}([0,T], [\epsilon, \infty[\times[0,1])$ *lorsque* K *tend vers l'infini, vers le processus de diffusion arrêté* $(N, X)_{\cdot \wedge T_\epsilon}$ *(*$T_\epsilon = \inf\{t \in [0,T] : N_t = \epsilon\}$*), partant de* (N_0, X_0) *et satisfaisant l'équation de diffusion :*

$$
\begin{aligned}
dN_t =& \sqrt{2\gamma N_t} dB_t^1 \\
&+ N_t \left[X_t^2 \left(\beta_1 - \delta_1 - \left(\alpha_{11} N_t X_t^2 + \alpha_{21} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{31} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \right. \\
&\quad + 2 X_t (1 - X_t) \left(\beta_2 - \delta_2 - \left(\alpha_{12} N_t X_t^2 + \alpha_{22} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{32} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \\
&\quad \left. + (1 - X_t)^2 \left(\beta_3 - \delta_3 - \left(\alpha_{13} N_t X_t^2 + \alpha_{23} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{33} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \right] dt \\
dX_t =& \sqrt{\frac{\gamma X_t (1 - X_t)}{N_t}} dB_t^2 \\
&+ (1 - X_t) X_t^2 [(\beta_1 - \delta_1) - (\beta_2 - \delta_2) \\
&\quad - N_t ((\alpha_{11} - \alpha_{12}) X_t^2 + (\alpha_{21} - \alpha_{22}) 2 X_t (1 - X_t) + (\alpha_{31} - \alpha_{32}) (1 - X_t)^2)] dt \\
&+ X_t (1 - X_t)^2 [(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_3 - \delta_3) \\
&\quad - N_t ((\alpha_{12} - \alpha_{13}) X_t^2 + (\alpha_{22} - \alpha_{23}) 2 X_t (1 - X_t) + (\alpha_{32} - \alpha_{33}) (1 - X_t)^2)] dt,
\end{aligned}
\tag{4}
$$

où $((B_t^1, B_t^2), t \geq 0)$ *est un mouvement brownien bi-dimensionnel.*

La preuve de ce résultat suit d'abord un schéma assez classique, comme expliqué dans Joffe & Métivier (1986) : nous prouvons, grâce aux critères d'Aldous et Rebolledo, la tension dans $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^2)$ de la suite de processus $(2Z^{1,K} + Z^{2,K}, 2Z^{3,K} + Z^{2,K})$ qui donne les nombres respectifs d'allèles A et a, et nous caractérisons la limite de cette suite de processus comme étant l'unique solution $(N_t^A, N_t^a)_{t \in [0,T]}$ à trajectoires presque sûrement continues d'un problème de martingale. Le processus $(N_t^A, N_t^a)_{t \in [0,T]}$ est un processus de diffusion dont l'équation de diffusion est explicitée. Nous prouvons ensuite la convergence de la suite de processus arrêtés $(2Z^{1,K} + Z^{2,K}, 2Z^{3,K} + Z^{2,K})_{.\wedge T_\epsilon^K}$ vers le processus limite $(N^A, N^a)_{.\wedge T_\epsilon}$ arrêté lorsque $N_t^A + N_t^a = 2N_t = 2\epsilon$. Enfin, la fonction $(n^A, n^a) \mapsto \left(\frac{n^A + n^a}{2}, \frac{n^A}{n^A + n^a} \right)$ étant lipschitzienne sur $\{(n^A, n^a) \in (\mathbb{R}_+)^2 : n^A + n^a \geq 2\epsilon\}$, nous en déduisons le résultat voulu.

Dans le cas neutre où $\beta_i = \beta$, $\delta_i = \delta$ et $\alpha_{ij} = \alpha$ pour tous i, j, la diffusion limite (N, X) satisfait l'équation de diffusion :

$$
\begin{aligned}
dN_t &= \sqrt{2\gamma N_t} dB_t^1 + N_t (\beta - \delta - \alpha N_t) dt \\
dX_t &= \sqrt{\frac{\gamma X_t (1 - X_t)}{N_t}} dB_t^2.
\end{aligned}
$$

Cette diffusion peut-être définie comme la généralisation d'une diffusion de Wright-Fisher diploïde (Ethier & Kurtz (1986) p. 411), pour laquelle la taille de population évolue aléatoirement au cours du temps, selon une diffusion logistique. Nous comparons cette diffusion à celle obtenue pour une population haploïde à partir des travaux de Cattiaux & Méléard (2010), qui est :

$$dN_t^h = \sqrt{2\gamma N_t^h} dB_t^1 + N_t^h(\beta - \delta - \alpha N_t^h)dt$$
$$dX_t^h = \sqrt{\frac{2\gamma X_t^h(1-X_t^h)}{N_t^h}} dB_t^2.$$

Dans le cas neutre, les différences entre populations diploïde et haploïde résident donc simplement dans une variation de la proportion d'allèle A divisée par $\sqrt{2}$ dans la population diploïde. Cette différence en apparence anodine implique que les évolutions des nombres respectifs d'allèles A et a sont dirigées par des mouvements browniens corrélés dans une population diploïde, ce qui n'est pas le cas pour une population haploïde. Cette corrélation engendre des difficultés importantes dans le reste de notre travail. Dans le cas non-neutre, la forme générale du drift de l'équation de diffusion (4) nous permet de considérer des cas très généraux de sélection diploïde. Dans tous les cas, cette diffusion limite est très intéressante en terme d'étude de l'évolution darwinienne et de la conservation des espèces. En effet la population s'éteint presque sûrement et nous prouvons même que le temps d'atteinte de 0 par le processus limite $(N_t, t \geq 0)$ admet un moment exponentiel.

Comportement quasi-stationnaire

Le comportement en temps long de cette diffusion $(N_t, X_t)_{t\geq 0}$ est donc trivial et nous cherchons dans un deuxième temps à étudier le comportement quasi-stationnaire de cette diffusion, c'est-à-dire à étudier la loi $\mathbb{P}((N_t, X_t) \in .|N_t > 0)$ et plus précisément sa limite lorsque t tend vers l'infini. De telles études ont été menées dans Cattiaux et al. (2009) et Cattiaux & Méléard (2010) pour des diffusions dites de Kolmogorov, c'est-à-dire des diffusions dont l'équation de diffusion s'écrit sous la forme $dS_t = dW_t - \nabla Q(S_t)dt$. Nous utilisons alors le changement de variables bijectif suivant :

$$S_t^1 = \sqrt{\frac{2N_t}{\gamma}} \cos\left(\frac{\arccos(2X_t - 1)}{\sqrt{2}}\right)$$
$$S_t^2 = \sqrt{\frac{2N_t}{\gamma}} \sin\left(\frac{\arccos(2X_t - 1)}{\sqrt{2}}\right).$$

Grâce à la formule d'Itô nous obtenons en effet aisément que dans le cas d'interactions symétriques où $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$ pour tous i, j, le processus de diffusion $S = (S^1, S^2)$ satisfait l'équation :

$$dS_t = dW_t - \nabla Q(S_t)dt,$$

où la fonction de deux variables et à valeurs réelles Q est explicitée. Pour tout temps t, S_t appartient à un sous-espace $\mathcal{D}$ de $\mathbb{R}^2$ qui est délimité par deux demi-droites,

comme représenté dans la Figure 6. La demi-droite ouverte **a** (resp. **A**) correspond à l'ensemble des points pour lesquels l'allèle a (resp. A) s'est fixé, et le point **0** correspond à l'extinction de la population.

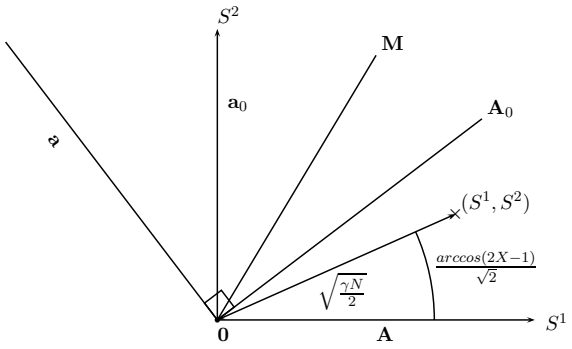


FIGURE 6 – Ensemble $\mathcal{D}$ des valeurs prises par $S_t = (S_t^1, S_t^2)$, pour $t \geq 0$.

Le processus de diffusion $(S_t)_{t\geq 0}$ admet 4 ensemble absorbants : **0**, $\mathbf{A} \cup \mathbf{0}$, $\mathbf{a} \cup \mathbf{0}$, et $\mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$. Nous prouvons en utilisant une extension du Théorème de Girsanov et un argument de martingale, que le processus $(S_t, t \geq 0)$ atteint presque sûrement **A** ou **a** avant **0**. Pour tout processus stochastique Y on note $\mathbb{P}_y^Y$ la loi de Y issu de l'état y. En utilisant les résultats développés dans Cattiaux & Méléard (2010), nous obtenons le résultat suivant :

Théorème 6. *Il existe une unique mesure de probabilité ν_0 sur $\mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$ telle que pour tout $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$ et pour tout $E \subset \mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$,*

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{P}_s^S(S_t \in E | T_{\mathbf{0}} > t) = \nu_0(E), \tag{5}$$

*où $T_{\mathbf{0}}$ est le temps d'atteinte de **0** par le processus $(S_t)_{t\geq 0}$.*

Nous nous intéressons alors à la distribution ν_0 et en particulier nous nous demandons si $\nu_0(\mathcal{D}\setminus\partial\mathcal{D}) = 0$ ou non. En effet, si $\nu_0(\mathcal{D}\setminus\partial\mathcal{D}) \neq 0$, nous pouvons observer une coexistence en temps long des deux allèles dans la population conditionnée à ne pas être éteinte alors que si $\nu_0(\mathcal{D}\setminus\partial\mathcal{D}) = 0$, une telle coexistence n'est pas possible. Pour observer ce phénomène nous présentons plusieurs résultats numériques permettant d'approximer la distribution ν_0 dans différents cas biologiquement intéressants. Pour cela nous utilisons l'algorithme fondé sur le modèle de Fleming-Viot introduit dans

Burdzy et al. (1996), présenté dans Méléard & Villemonais (2012), section 6, et justifié rigoureusement dans Villemonais (2013). Cette approche consiste à approximer la distribution conditionnée $\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t)$ par la distribution empirique d'un système de particules en interaction. Plus précisément, nous considérons un grand nombre k de particules, qui partent toutes d'un point $(n, x) \in \mathbb{R}^*_+ \times]0, 1[$ et évoluent indépendamment les unes des autres selon la loi de la diffusion (N, X), jusqu'à ce que l'une d'entre elles touche $N = 0$. À ce moment-là, la particule absorbée saute à la position de l'une des $k - 1$ particules restantes, choisie uniformément au hasard, et se met à évoluer suivant la loi de la diffusion (N, X) indépendamment des autres. On réitère la procédure. Le Théorème 1 de Villemonais (2013) donne la convergence lorsque k tend vers l'infini de la distribution empirique de ces k particules au temps t vers la distribution conditionnée $\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t)$. Grâce à cet algorithme nous donnons donc une approximation de la loi limite ν_X qui nous intéresse :

$$\nu_X(.) = \lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}(X_t \in .|T_0 > t). \tag{6}$$

Notons que la mesure ν_X est bien définie mathématiquement, puisque c'est la mesure image de ν_0 par une transformation connue. Nous montrons une approximation de cette distribution ν_X dans 3 cas biologiquement intéressants : un cas neutre où les individus sont échangeables, un cas de surdominance où les hétérozygotes sont favorisés par rapport aux homozygotes, et un cas où chaque individu n'est en compétition qu'avec les individus ayant le même génotype que lui. Le comportement le plus intéressant que nous présentons dans nos simulations est celui de la surdominance (Figure 7) : chaque individu est également en compétition avec chaque autre individu, mais les hétérozygotes sont favorisés car ils ont un taux de naissance plus élevé que les autres. Dans ce cas, on constate que la distribution quasi-stationnaire ν_X charge seulement $]0, 1[$, c'est-à-dire que les allèles A et a coexistent en temps long avec probabilité 1, lorsque la population est conditionnée à la non-extinction. Ce phénomène est tout à fait spécifique à la reproduction mendélienne : en effet dans l'article Cattiaux & Méléard (2010), les auteurs prouvent que dans une population à reproduction clonale, deux allèles qui sont en compétition ne peuvent pas coexister en temps long lorsque la population est conditionnée à ne pas s'éteindre. Ici la surdominance permet à la population de passer plus de temps dans la phase de coexistence des deux allèles que dans la phase où seulement un des allèles a survecu.

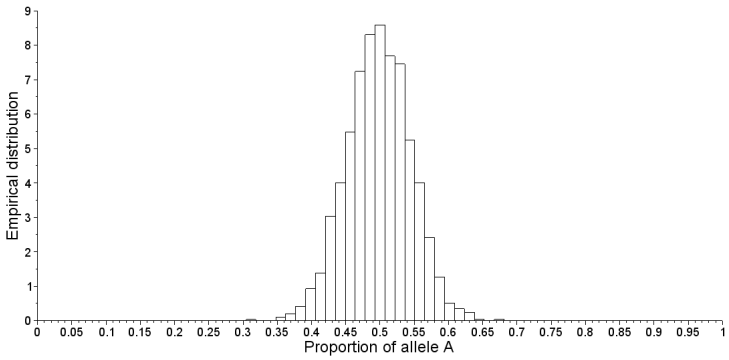


FIGURE 7 – Approximation de la distribution quasi-stationnaire ν_X, de la proportion X d'allèles A (Équation (6)), dans un cas de surdominance. Dans cette figure, $\beta_i = 1$ pour tout $i \neq 2$, $\beta_2 = 5$, $\delta_i = 0$ pour tout i, $\alpha_{ij} = 0.1$ pour tout (i, j), et $T = 100$.

2.4 Chapitre 4 : Modèle de population avec un nombre fini et une infinité d'allèles

Dans ce chapitre, qui est un travail en cours effectué en collaboration avec Sylvie Méléard, nous généralisons d'abord les résultats obtenus dans le chapitre précédent à une population d'individus caractérisés par leur génotype à un locus qui présente un nombre fini quelconque L d'allèles. Nous modélisons la population par un processus à valeur mesures. En renormalisant l'espace des allèles, nous faisons tendre L vers l'infini de façon à modéliser la composition génétique de la population sur un continuum d'allèles. La population converge alors dans un cas de sélection additive vers un superprocessus de type Fleming-Viot diploïde, avec taille de population variable.

Modèle et dynamique lente-rapide

La population est maintenant modélisée par un processus de naissance et mort avec $L(L+1)/2$ types, où L est le nombre d'allèles possibles. Les individus peuvent donc avoir pour génotype ij pour tous i, et j dans $[\![1, L]\!]$. Sous une hypothèse de grande taille de population, la population est donc représentée à tout temps t par une matrice symétrique de taille L dont les coefficients sont dans $\mathbb{N}$:

$$\mathbf{X}^K(t) = (x_{ij}^K(t))_{1 \leq i,j \leq L}.$$

Pour tout $i \in [\![1, L]\!]$, $x_{ii}^K(t) \in \mathbb{N}$ est le nombre divisé par K d'individus de génotype ii au temps t et pour tout $i \neq j \in [\![1, L]\!]$,

$$x_{ij}^K(t) + x_{ji}^K(t) = 2x_{ij}^K(t) \in \mathbb{N}$$

est le nombre divisé par K d'individus ayant pour génotype ij au temps t. On suppose que la population suit un processus de naissance et mort non-linéaire dont les taux de mort suivent un modèle avec compétition logistique, et les taux de naissance $\lambda_{ij}^K(\mathbf{x})$ constituent pour $1 \leq i \leq j \leq L$ une généralisation des taux de naissance du processus Z introduit dans la Section 1.3, à un plus grand nombre d'allèles :

$$\lambda_{ij}^K(\mathbf{x}) = Kb_{ij}^K 2\frac{\left(\sum_{k=1}^L x_{ik}\right)\left(\sum_{l=1}^L x_{jl}\right)}{\sum_{i,j} x_{ij}},$$
$$\lambda_{ii}^K(\mathbf{x}) = Kb_{ii}^K \frac{\left(\sum_{k=1}^L x_{ik}\right)^2}{\sum_{i,j} x_{ij}},$$

avec $b_{ij}^K \in \mathbb{R}_+^*$ pour tous $i \leq j \in [\![1, L]\!]$.

Sous la même échelle de taux de naissance et mort intrinsèque des individus que dans le Chapitre 3, la population $\mathbf{X}^K$ converge vers une dynamique stochastique lente-rapide lorsque le paramètre d'échelle K tend vers l'infini. On représente en effet la déviation de la population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg au temps t par $L(L-1)/2$ quantités $(\epsilon_{ij}^K(t))_{1\leq i<j\leq L}$ qui vérifient la propriété suivante :

Proposition 7 (4.3.1). *Sous des hypothèses appropriées permettant le contrôle de moments de la taille de population, pour tous temps $s, t > 0$, et pour tous $i, j \in [\![1, L]\!]$, $\sup_{t\leq u\leq t+s} \mathbb{E}((\epsilon_{ij}^K(u))^2)$ tend vers 0 quand K tend vers l'infini.*

Alors nous prouvons la convergence lorsque K tend vers l'infini de la suite de processus stochastiques $\{(N^K(t), p_2^K(t), ..., p_L^K(t))_{t\geq 0}\}_{K\geq 1}$ donnant respectivement la taille renormalisée de population, et les proportions d'allèles 2, 3, ..., et L dans la population :

Théorème 2.1 (Corollaire 4.3.3). *Pour tout $\epsilon > 0$ et $T > 0$, définissons $T_\epsilon^K = \inf\{t \in [0, T] : N^K(t) \leq \epsilon\}$. Si la suite $(N^K(0), p_2^K(0), p_3^K(0), ...p_L^K(0))$ de variables aléatoires à valeurs dans $[\epsilon, +\infty[\times[0, 1]^{L-1}$ converge en loi vers un vecteur aléatoire $(N(0), p_2(0), p_3(0), ...p_L(0)) \in]\epsilon, +\infty[\times[0, 1]^{L-1}$ quand K tend vers l'infini, alors la suite de processus stochastiques $\{(N^K(.), p_2^K(.), p_3^K(.), ..., p_L^K(.))_{.\wedge T_\epsilon^K}\}_{K\geq 1}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0, T], [\epsilon, \infty[\times[0, 1]^{L-1})$ quand K tend vers l'infini, vers un processus de diffusion arrêté $(N(.), p_2(.), ..., p_L(.))_{.\wedge T_\epsilon}$ ($T_\epsilon = \inf\{t \in [0, T] : N_t = \epsilon\}$), partant de $(N(0), p_2(0), p_3(0), ...p_L(0))$ et ayant pour générateur infinitésimal $\mathcal{L}_1$ défini pour toute fonction $f \in \mathcal{C}_b^2([\epsilon, \infty[\times[0, 1]^{L-1}, \mathbb{R})$ par*

$$\begin{aligned}\mathcal{L}_1 f = n &\left(\sum_{1\leq i,j\leq L} \left(\beta_{ij} - \delta_{ij} - \sum_{1\leq k,l\leq L} \alpha_{kl,ij} n p_k p_l \right) p_i p_j \right) \frac{\partial f}{\partial n} + \gamma n \frac{\partial^2 f}{\partial n^2} \\ &+ \sum_{i=2}^{L} p_i \left[\sum_{j=1}^{L} p_j \left(\beta_{ij} - \delta_{ij} - \sum_{1\leq k,l\leq L} \alpha_{kl,ij} n p_k p_l \right) \right. \\ &\qquad \left. - \sum_{1\leq m,n\leq L} p_m p_n \left(\beta_{mn} - \delta_{mn} - \sum_{1\leq k,l\leq L} \alpha_{kl,mn} n p_k p_l \right) \right] \frac{\partial f}{\partial p_i} \\ &+ \sum_{i=2}^{L} \gamma \frac{p_i(1-p_i)}{2n} \frac{\partial^2 f}{\partial p_i^2} - \sum_{i\neq j\in[\![2,N]\!]} \gamma \frac{p_i p_j}{2n} \frac{\partial^2 f}{\partial p_i \partial p_j}\end{aligned}$$

Cette diffusion peut à nouveau être vue comme la généralisation d'une diffusion de Wright-Fisher à L types (Ethier & Kurtz (1986), pp. 435 et plus), pour une population diploïde dont la taille évolue aléatoirement au cours du temps et avec une sélection diploïde de forme très générale (Remarque 4.3.4). Par ailleurs, nous notons (Remarque 4.3.5) qu'en cas d'additivité des effets des allèles sur le phénotype des individus, nous obtenons la généralisation d'une diffusion de Wright-Fisher haploïde avec sélection et taille de population variable. Cependant, comme nous l'avons remarqué dans le chapitre 3, les nombres respectifs d'allèles d'une population diploïde sont dirigés par des mouvements browniens corrélés, ce qui n'est pas le cas pour une population haploïde à reproduction clonale. Par ailleurs, l'équation de diffusion que nous obtenons permet de prendre en compte d'autres cas intéressants de dominance, comme la récessivité et la surdominance.

Modélisation par un processus à valeurs mesures, et convergence vers un superprocessus de type Fleming-Viot à taille de population variable

Nous souhaitons décrire la dynamique de la composition génétique d'une population diploïde sur un continuum d'allèles, donc nous faisons tendre le nombre possible d'allèles vers l'infini tout en renormalisant convenablement l'espace des allèles. Nous représentons plus précisément la population à tout temps t par un couple constitué d'une variable aléatoire positive donnant la taille de population et d'un processus à valeurs mesures donnant la composition génétique de la population :

$$\zeta_t^L = \left(N_t^L, \sum_{i=1}^{L} p_i^L(t) \delta_{\frac{i}{L}} \right),$$

où $\delta_{\frac{i}{L}}$ est la mesure de Dirac en $\frac{i}{L}$. On considère deux fonctions $G \in \mathcal{C}_b([0,1],\mathbb{R})$ et $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}, \mathbb{R})$ et l'on pose

$$H(n,p) = f(n, \langle p, G\rangle)$$

pour tout $n \in \mathbb{R}_+$ et pour toute mesure de probabilité p sur $[0,1]$. On note par ailleurs pour tous $i,j \in \{1,2\}$, $\partial_i f(x_1,x_2)$ (resp. $\partial^2_{ij} f(x_1,x_2)$) la dérivée partielle (resp. la dérivée partielle seconde) de la fonction f au point (x_1,x_2), par rapport à la i-ème coordonnée (resp. par rapport aux coordonnées i et j). On note enfin $T^L_\epsilon = \inf\{t : N^L(t) \geq \epsilon\}$ pour tout $\epsilon > 0$. Alors nous obtenons sous une hypothèse d'additivité des allèles et sous des hypothèses de continuité des taux de naissance et mort de la population, le résultat suivant :

Théorème 2.2. *Pour tout $T > 0$ et tout $\epsilon > 0$, si la suite de variables aléatoires ζ_0^L converge en loi vers une variable aléatoire $\zeta_0 \in]\epsilon, \infty[\times \mathcal{P}([0,1])$ lorsque L tend vers l'infini, alors la suite de processus arrêtés $(\zeta^L_{t\wedge T^L_\epsilon}, t \geq 0)$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T], \mathbb{R}_+ \times \mathcal{P}([0,1]))$ vers l'unique (en loi) processus arrêté $(\zeta_{t\wedge T_\epsilon}, t \geq 0) = ((N_{t\wedge T_\epsilon}, p_{t\wedge T_\epsilon}), t \geq 0)$ ($T_\epsilon = \inf\{t \geq 0 : N_t \leq \epsilon\}$) tel que*

$$\sup_{t\in[0,T]} \mathbb{E}(N^3_{t\wedge T_\epsilon}) < +\infty \tag{7}$$

et qui est solution du problème de martingale suivant

$$\begin{aligned}
H(N_t,p_t) &= H(N_0,p_0) + M^H_t \\
&+ \int_0^t N_s \left(\int_0^1 \int_0^1 \beta_{xy} - \delta_{xy} \right. \\
&\quad \left. - \left(\int_0^1 \int_0^1 \alpha_{uv,xy} N_s dp_s(u) dp_s(v) \right) dp_s(x) dp_s(y) \right) \partial_1 f(N_s, \langle p_s, G\rangle) ds \\
&+ \int_0^t \gamma N_s \partial^2_{11} f(N_s, \langle p_s, G\rangle) ds \\
&+ \int_0^t \int_0^1 G(x) \left[\int_0^1 \int_0^1 \Big((\beta_{xz} - \beta_{yz}) - (\delta_{xz} - \delta_{yz}) \right. \\
&\qquad \left. - \int_0^1 \int_0^1 (\alpha_{uv,xz} - \alpha_{uv,yz}) N_s \right) dp_s(u) dp_s(v) \Big] \\
&\qquad \times dp_s(y) dp_s(z) dp_s(x) \partial_2 f(N_s, \langle p_s, G\rangle) \\
&+ \frac{\gamma}{N_s} \left(\langle p_s, G^2\rangle - \langle p_s, G\rangle^2 \right) \partial^2_{22} f(N_s, \langle p_s, G\rangle),
\end{aligned} \tag{8}$$

où M^H est une martingale continue, pour toutes fonctions $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}, \mathbb{R})$ et $G \in \mathcal{C}_b([0,1],\mathbb{R})$ telles que $H(n,p) = f(n, \langle p, G\rangle)$.

La principale difficulté de la preuve de ce théorème réside dans la preuve de l'unicité (en loi) de la solution du problème de martingale donné par (8), et satisfaisant (7). Nous prouvons d'abord cette unicité dans le cas neutre où $\beta_{xy} = \beta \geq 0$, $\delta_{xy} = \delta \geq 0$ et $\alpha_{xy,uv} = \alpha \geq 0$ en considérant d'abord la loi de $(N_t, t \geq 0)$ puis celle de $(\langle p_t, G\rangle, t \geq 0)$ sachant $(N_t, t \geq 0)$. Nous utilisons en particulier le Théorème 5.7.1 de Dawson (1993) qui donne l'unicité de la solution du problème de martingale satisfait par un processus de Fleming-Viot dont l'intensité de mélange dépend du temps. La preuve de l'unicité dans le cas général (sous l'hypothèse d'additivité des allèles) fait appel à une extension du théorème de Cameron-Martin-Girsanov (Dawson (1993), p. 122) analogue à celle présentée dans Evans & Perkins (1994).

Le processus $(\zeta_t)_{t\geq 0}$ peut alors être défini comme un superprocessus de type Fleming-Viot, pour une population avec taille de population variable, interaction, et sélection diploïde additive. Le superprocessus de Fleming-Viot, introduit dans Fleming & Viot (1979), modélise l'évolution de la composition génétique d'une population haploïde, sans interaction, sans sélection et de taille constante. Ce processus et sa généralisation à un cas avec sélection haploïde est présenté et étudié de façon complète dans Dawson (1993). L'article Dawson & Greven (1999) étudie des superprocessus de type Fleming-Viot avec sélection haploïde, mutation et migration. La modélisation de populations haploïdes et sans interactions par des processus à valeurs mesures et leur convergence vers des superprocessus de type Fleming-Viot à taille de population variable sont étudiées en détail dans Donnelly & Kurtz (1999). Dans Depperschmidt et al. (2012), est étudié un superprocessus de type Fleming-Viot avec sélection et mutation, pour une population haploïde ou diploïde à taille constante. Le superprocessus que nous obtenons présente beaucoup de nouveautés par rapport aux superprocessus de type Fleming-Viot classiquement étudiés. Tout d'abord, la taille de population évolue aléatoirement au cours du temps et la population finit par s'éteindre, ce qui permet d'étudier et de prendre en compte l'extinction des populations et le rôle de la démographie dans l'évolution darwinienne. Ensuite, l'interaction entre les individus est prise en compte et joue aussi un rôle dans la dynamique de la population, ce qui permet de considérer l'évolution démo-génétique, ou l'éco-évolution d'une population. Par ailleurs, nous étudions une population d'individus diploïdes se reproduisant de façon sexuée telle que, même en l'absence de compétition, la population considérée n'est pas un processus de branchement. Nous souhaitons généraliser le Théorème (2.2) à des formes plus générales de sélection diploïde et comparer le résultat obtenu à celui que l'on pourrait obtenir de façon analogue pour une population haploïde.

2.5 Résultats numériques

Les trois premiers chapitres de cette thèse sont agrémentés de résultats numériques et de simulations qui ont été obtenus grâce à Maple (Chapitres 1 et 2), Scilab (Chapitre 3) et C++ (Chapitre 3). En appendice des chapitres concernés, on peut trouver le code Maple grâce auquel nous avons établi les résultats numériques du Chapitre 2 (Chapitre 2, Appendice B), le code Scilab permettant d'observer la convergence de la suite de processus donnant la déviation d'une population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg considérée dans le Chapitre 3 et présentée dans la Section 2.3 de cette introduction (Chapitre 3, Appendice B.1), ainsi qu'un programme Maple permettant de tracer des histogrammes de variables aléatoires de dimension 2, utilisé dans le Chapitre 3 (Chapitre 3, Appendice B.2).

Modélisation aléatoire et étude du vortex d'extinction démo-génétique

Dans cette partie, nous cherchons à comprendre l'impact de la diploïdie sur la probabilité de fixation d'un allèle légèrement délétère. En particulier, nous nous intéressons au *vortex d'extinction démo-génétique*, qui est un phénomène observé par les biologistes dans les populations de petite taille. Ce phénomène se caractérise par des fixations de plus en plus fréquentes de mutations délétères et, en parallèle, une diminution de plus en plus rapide de la taille de population. Nous étudions pour cela un processus de naissance et mort avec mutations rares, sous deux échelles de temps: l'échelle écologique à laquelle les mutations n'ont pas le temps d'apparaître, et l'échelle mutationnelle à laquelle les mutations ont le temps d'apparaître. Cette partie est constituée de deux chapitres. Dans le premier nous donnons, à l'échelle de temps écologique, une formule pour la probabilité de fixation d'un allèle délétère en fonction de la composition génétique initiale de la population, et nous prouvons mathématiquement l'existence d'un vortex d'extinction à l'échelle de temps mutationnelle. Dans le deuxième chapitre nous présentons le contexte biologique et donnons un certain nombre de résultats numériques destinés à mieux comprendre ce phénomène. En particulier nous observons l'impact du vortex sur la dynamique de la taille moyenne de population, et nous expliquons comment quantifier ce phénomène.

1

Stochastic modeling of a density-dependent diploid population and extinction vortex

Ce chapitre est constitué de l'article Coron (2013b), intitulé "Stochastic modeling of density-dependent populations and extinction vortex", à paraître dans le journal *Advances in applied probability* en Juin 2014, auquel nous avons ajouté un paragraphe de perspectives.

ABSTRACT: We model and study the genetic evolution and conservation of a population of diploid hermaphroditic organisms, evolving continuously in time and subject to resource competition. In the absence of mutations, the population follows a 3-type nonlinear birth-and-death process, in which birth rates are designed to integrate Mendelian reproduction. We are interested in the long term genetic behaviour of the population (adaptive dynamics), and in particular we compute the fixation probability of a slightly non-neutral allele in the absence of mutations, which involves finding the unique sub-polynomial solution of a nonlinear 3-dimensional recurrence relationship. This equation is simplified to a 1-order relationship which is proved to admit exactly one bounded solution. Adding rare mutations and rescaling time, we study the successive mutation fixations in the population, which are given by the jumps of a limiting Markov process on the genotypes space. At this time scale, we prove that the fixation rate of deleterious mutations increases with the number of already fixed mutations, which creates a vicious circle called the extinction vortex.

Keywords: Population genetics; diploid population; nonlinear birth-and-death process; fixation probability; Dirichlet problem; multidimensional nonlinear recur-

rence equations; extinction vortex; mutational meltdown; mildly deleterious mutations.

1.1 Introduction

Our goal is to model a finite population with diploid reproduction and competition. We specially want to understand the role of diploidy and Mendelian reproduction on mutation fixation probabilities and on the genetic evolution of a population. We are interested in studying the progressive accumulation of small deleterious mutations which generates an extinction vortex in small populations (see Gilpin & Soulé (1986); Lynch & Gabriel (1990) and Coron et al. (2013) for more biological context and analyses).
The population follows a birth-and-death process in which each individual has a natural death rate that depends on its genotype (Section 1.2). Birth rates are designed to model the Mendelian reproduction, and individuals are competing against each other. First, in the absence of mutation, we focus on one gene and compute the fixation probability of an allele a competing against a resident allele A (Sections 1.3 and 1.4) as done in Champagnat & Lambert (2007) for the simpler haploid case. We first consider the neutral case, where individuals all have same birth, natural death and competition death rates (i.e. alleles A and a are exchangeable). Here a martingale argument proves that the fixation probability of allele a is simply equal to the initial proportion of this allele in the population. We next consider the case where allele a is slightly non-neutral, i.e. natural death rates slightly deviate from the neutral case. Here we prove that the fixation probability of allele a is differentiable in the parameters of deviation from the neutral case and that its partial derivatives are the unique subpolynomial solutions of Dirichlet problems. These equations consist in 3-dimensional nonlinear double recurrence relationships which we manage to simplify to a 1-dimensional double recurrence admitting a unique bounded solution. In Section 1.5, we add rare mutations and rescale time in order to observe mutation apparitions. At this time scale, mutations get fixed or disappear instantaneously, and the successive fixations of mutations are given by the jumps of a Markov process S on the genotypes space, called the "Trait Substitution Sequence", introduced by Metz et al. (1996) and studied notably in Champagnat (2006) and, in the diploid case, in Collet et al. (2013b). Here the population size remains finite, and we do not use any deterministic approximation. We finally get interested in the successive jump rates of S in the particular case of deleterious mutations (Section 1.5.3). Indeed we prove that when every mutation is deleterious and if the birth rate is small enough, the Markov process S jumps more and more rapidly. This means that the fixation

rate of a deleterious mutation increases with the number of already fixed mutations, which creates a vicious circle called the extinction vortex (see Coron et al. (2013) for biological interpretations and numerical results).

1.2 Presentation of the model

We consider a population of diploid hermaphroditic self-incompatible organisms, characterized by their genotypes. Building on works of Champagnat et al. (2006); Champagnat (2006) and Collet et al. (2013b), we consider a birth and death process with mutation, selection and competition under different time scales and we add diploidy. Each individual is characterized by its genotype $x \in \mathbf{G} := \{\{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^G\}^2$ where G is the genome size and $\mathcal{A}$, $\mathcal{C}$, $\mathcal{G}$, and $\mathcal{T}$ are the four nucleotides that compose DNA. Genotype $x = (x_1, x_2)$ is in fact composed with two DNA strands x_1 and x_2 in $\{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^G$. In Sections 1.2 to 1.4, we consider the case without mutation and assume that the population is initially composed with individuals that only differ from each other on one gene. For this gene, there are two possible alleles, denoted by A and a in $\{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^{G'}$ where $G' \leq G$. The genotypes of individuals are thus denoted AA, Aa, and aa, and we represent the population dynamics by the Markov process:

$$Z : t \mapsto Z_t = (k_t, m_t, n_t),$$

that gives the respective numbers of individuals with genotype AA, Aa, and aa at time t. For more simplicity, we will also refer to these genotypes as types 1, 2, and 3. We assume that the process Z is a birth-and-death process with competition on $(\mathbb{Z}_+)^3$, and we now detail the birth and death rates of individuals of each genotype. The population has maximum fecundity rate r. More precisely, if the population contains N individuals, rN is the rate at which two distinct individuals of the population encounter, and the maximum total birth rate. These two individuals are chosen uniformly randomly in the population, and their encounter gives rise to a birth with a probability p_{ij} ($p_{ij} = p_{ji}$) that depends on their two genotypes i and j. p_{ij} can be defined biologically as the selective value associated with the couple of genotypes i and j, and represents both the degree of adaptation with respect to reproduction of types i and j and their compatibility. Finally the new-born individual results from a segregation (genetic melting between the genotypes of its parents), satisfying Mendel's laws of heredity. Then in the population $Z = (k, m, n)$ such that $k + m + n \geq 2$, if we define $b_{ij} := rp_{ij}$, the rate $b_i(Z)$ at which an individual of type $i \in \{1, 2, 3\}$ arises is:

$$
\begin{aligned}
b_1(Z) &= b_{11}\frac{k(k-1)}{N-1} + b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)},\\
b_2(Z) &= b_{12}\frac{km}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{2(N-1)} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{13}\frac{2kn}{N-1},\\
b_3(Z) &= b_{33}\frac{n(n-1)}{N-1} + b_{23}\frac{mn}{N-1} + b_{22}\frac{m(m-1)}{4(N-1)}.
\end{aligned}
\tag{1.1}
$$

Note that if the population Z has size N,

$$
b_1(Z) + b_2(Z) + b_3(Z) \leq rN. \tag{1.2}
$$

We assume self-incompatibility, which implies that when the population size reaches 1, no birth can occur anymore and the population can be considered as extinct. Now individuals can die either naturally or due to competition with others. We denote by d_i the natural death rate of individuals with type i and c_{ij} the competition rate of i against j, i.e. the rate at which a fixed individual of type i makes a fixed individual of type j die. We assume

$$
c_{ij} > 0 \qquad \forall i,j \in \{1,2,3\}, \quad \text{i.e.} \quad \underline{c} = \inf_{i,j\in\{1,2,3\}} c_{ij} > 0 \tag{1.3}
$$

and that when the population size reaches 2, no death can occur, hence the population cannot get extinct. We then denote the state space of Z by $\mathbb{N}^3_{**} = (\mathbb{Z}_+)^3 \setminus \{(0,0,0),(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1)\}$. In the population $Z = (k,m,n)$ such that $k+m+n \geq 3$, the rate $d^{(i)}(Z)$ at which the population loses any individual of type i then is:

$$
\begin{aligned}
d^{(1)}(Z) &= (d_1 + c_{11}(k-1) + c_{21}m + c_{31}n)k,\\
d^{(2)}(Z) &= (d_2 + c_{12}k + c_{22}(m-1) + c_{32}n)m,\\
d^{(3)}(Z) &= (d_3 + c_{13}k + c_{23}m + c_{33}(n-1))n,
\end{aligned}
\tag{1.4}
$$

and if $k+m+n = 2$,

$$
d^{(1)}(Z) = d^{(2)}(Z) = d^{(3)}(Z) = 0. \tag{1.5}
$$

From (1.2), (1.3), and Theorem 2.7.1 in Norris (1997), the process Z does not explode. Then Z_t is defined for all $t > 0$.

Notation: We denote by $\mathbb{P}_{(k,m,n)}$ the law of Z starting from state (k,m,n), $\mathbb{E}_{(k,m,n)}$ the associated expectation, $(\mathcal{Z}_l)_{l\in\mathbb{Z}_+}$ the embedded Markov chain, and $(\mathcal{F}_l)_{l\in\mathbb{Z}_+}$ (resp. $(\mathcal{F}_t)_{t\in\mathbb{R}_+}$) the filtration generated by $\mathcal{Z}$ (resp. Z). For every other process X, $\mathbb{P}^X_{X_0}$ is the law of X starting from X_0, and $\mathbb{E}^X_{X_0}$ is the associated expectation. If X is a continuous-time (resp. discrete time) process, we denote T^X_x (resp. $\mathcal{T}^X_x$) the reaching time of x by X.

In the following, the population size process will play a main role; we define $N : t \mapsto N_t = (k_t + m_t + n_t)$ where $Z_t = (k_t, m_t, n_t)$, for every time $t > 0$ and $(\mathcal{N}_l)_{l\in\mathbb{Z}_+}$ the embedded Markov chain. N is stochastically dominated by the logistic birth-and-death process Y with transition rates:

$$a_{ij} = \begin{cases} rj & \text{if } j = i+1, \\ \underline{c}j(j-1) & \text{if } j = i-1 \text{ and } i \neq 2, \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \tag{1.6}$$

We define $\mathcal{Y}$ the embedded Markov chain of the birth-and-death process Y.

Proposition 1.2.1. *For all $N \in \mathbb{Z}_+^* \setminus \{1\}$, there exists $\rho > 0$ such that $\mathbb{E}_N((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}}) < \infty$.*

Proof. Let N_0 be such that $b < (d + c(N_0 - 1))$. We assume that $N > N_0$, without loss of generality since $\mathbb{E}_{N'}((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}}) < \mathbb{E}_N((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}})$ if $N' < N$. Note that it suffices to prove that for every integer $n \in [3, N]$, there exists $\rho_n > 0$ such that

$$\mathbb{E}_n\left((1+\rho_n)^{\mathcal{T}_{n-1}^{\mathcal{Y}}}\right) < \infty. \tag{1.7}$$

Indeed, by strong Markov property, $\mathbb{E}_N((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}}) = \prod_{j=3}^{N} \mathbb{E}_j((1+\rho)^{\mathcal{T}_{j-1}^{\mathcal{Y}}} < \infty$ if $\rho \leq \inf_{i\leq N} \rho_i$. Now, from Seneta & Vere-Jones (1966) p. 428, (1.7) is true for $n = N$, since $N > N_0$. Now, following the proof of Lemma 5.11 of Collet et al. (2013a), let us prove by induction that if (1.7) is true for $n+1$ then it is also true for n. We assume that (1.7) is true for $n+1$ and that $Y_0 = n$, and we define M the random number of returns in n before going to $n-1$. Since $\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}} < \infty$ a.s., M follows a geometrical law with parameter $p = b/(b + d + c(n-1))$. Then

$$\mathcal{T}_{n-1}^{\mathcal{Y}} = M + 1 + \sum_{i=1}^{M} \mathcal{T}_{n,i}$$

where the $\mathcal{T}_{n,i}$ are independent and distributed as $\mathcal{T}_n^{\mathcal{Y}}$ knowing that $\mathcal{Y}_0 = n+1$, for all i. Then by strong Markov Property in the stopping times $\mathcal{T}_{n,i}$, we obtain

$$\mathbb{E}_n((1+\rho)^{\mathcal{T}_{n-1}^{\mathcal{Y}}}) \leq \sum_{m=0}^{\infty} \left(\mathbb{E}_{n+1}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_n^{\mathcal{Y}}+2}\right)\right)^m (1-p)p^m.$$

Finally, since (1.7) is true for $n+1$, from the Dominated Convergence Theorem, $\mathbb{E}_{n+1}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_n^{\mathcal{Y}}+2}\right)$ goes to 1 when ρ goes to 0, hence there exists ρ_{n-1} such that $\mathbb{E}_{n+1}\left((1+\rho_{n-1})^{\mathcal{T}_n^{\mathcal{Y}}+2}\right) < 1/p$ which gives the result. □

Proposition 1.2.2. *For all $p \geq 1$, if $\mathbb{E}(N_0^p) < \infty$ then $\sup_{t\geq 0} \mathbb{E}(N_t^p) < \infty$.*

Proof. We set $Y_0 = N_0$. It suffices to prove that $\sup_t \mathbb{E}(Y_t^p) < \infty$. $(Y_t)_{t>0}$ is a recurrent, irreducible, and ergodic Markov process on $\mathbb{N} \setminus \{1\}$, with stationary law l (see Equation (1.40) for a more general case), and we can easily check that $E_p := \sum_{j=2}^{\infty} l(j) j^p < \infty$ if $\mathbb{E}(Y_0^p) < \infty$. Now let us define the Markov process $(Y_t, Z_t)_{t\geq 0}$ such that Y and Z have same transition rates, are independent, and Z_0 has law l. We define $(\mathcal{Y}_n, \mathcal{Z}_n)_{n\in\mathbb{Z}_+}$ the associated Markov chain, and $\mathcal{T} = \inf\{n | \mathcal{Y}_n = \mathcal{Z}_n\}$. Following the proof of Theorem 6.6.4 in Durrett (2010) p. 308, we have

$$\begin{aligned}
|\mathbb{E}(\mathcal{Y}_n^p) - E_p| = |\mathbb{E}(\mathcal{Y}_n^p) - \mathbb{E}(\mathcal{Z}_n^p)| &\leq \sum_{z\geq 2} z^p |\mathbb{P}(\mathcal{Y}_n = z) - \mathbb{P}(\mathcal{Z}_n = z)| \\
&\leq \sum_{z\geq 2} z^p (\mathbb{P}(\mathcal{Y}_n = z, \mathcal{T} > n) + \mathbb{P}(\mathcal{Z}_n = z, \mathcal{T} > n)) \\
&= \mathbb{E}((\mathcal{Y}_n^p + \mathcal{Z}_n^p)\mathbf{1}_{\mathcal{T}>n}) \\
&\leq 2\mathbb{E}(\mathcal{Y}_n^p \mathbf{1}_{\mathcal{T}>n}\mathbf{1}_{Y_0>Z_0}) + 2\mathbb{E}(\mathcal{Z}_n^p \mathbf{1}_{\mathcal{T}>n}\mathbf{1}_{Z_0>Y_0}) \\
&\leq 2\mathbb{E}(\mathcal{Y}_n^p \mathbf{1}_{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}>n}) + 2\mathbb{E}(\mathcal{Z}_n^p \mathbf{1}_{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Z}}>n}).
\end{aligned}$$

Now

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}(\mathcal{Y}_n^p \mathbf{1}_{\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}}>n}) &\leq \sum_{z\geq 2} (z+n)^p \mathbb{P}(\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}} > n; Y_0 = z) \\
&\leq 2^p \left(\sum_{z\geq n} z^p \mathbb{P}(Y_0 = z) \right) + 2^p \left(\sum_{2\leq z<n} n^p \mathbb{P}(\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}} \geq n; Y_0 = z) \right) \\
&\leq 2^p \left(\sum_{z\geq n} z^p \mathbb{P}(Y_0 = z) \right) + 2^p n^p \mathbb{P}(\mathcal{T}_2^{\mathcal{Y}} \geq n).
\end{aligned}$$

From Proposition 1.2.1, and since $\mathbb{E}(Y_0^p) < \infty$, $n^p \mathbb{P}(\mathcal{T}_2^Y \geq n)$ and $\sum_{z\geq n} z^p \mathbb{P}(Y_0 = z)$ converge to 0. Then $\mathbb{E}(Y_n^p)$ converges to E_p when n goes to infinity. Since Y does not explode and $\mathbb{E}(Y_0^p) < \infty$, we have $\sup_t \mathbb{E}(Y_t^p) < \infty$. □

1.3 Fixation probabilities

1.3.1 Absorbing states

The birth and death process Z admits the following absorbing states sets:

- $\Gamma_a = \{(0,0,n), n \geq 2\}$ is the set of states for which allele a is fixed and allele A has disappeared.
- $\Gamma_A = \{(k,0,0), k \geq 2\}$ is the set of states for which allele A is fixed and allele a has disappeared.
- $\Gamma := \Gamma_a \cup \Gamma_A$

We are interested in computing the probability that allele a goes to fixation (i.e. Z reaches Γ_a), when Z starts from any state (k,m,n). We now define $\mathcal{T}_\Omega$ the (discrete) reaching time of set Ω by $\mathcal{Z}$ for all $\Omega \subset \mathbb{N}^3_{**}$. The following result is an adaptation of Proposition 6.1. in Champagnat & Lambert (2007) to the diploid case (for which the set $\{(k,m,n) \in \mathbb{N}^3 | k+m+n = 2\} \not\subset \Gamma$.

Proposition 1.3.1. *There exists a constant C such that for any initial state (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$, $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma) \leq C(k+m+n)$ and $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma^2) \leq C(k+m+n)^2$.*

Proof. Let $\mathcal{T}_{\{2\}}$ be the first time where the Markov chain $\mathcal{N}$ reaches 2 (or returns to 2 if $\mathcal{N}_0 = 2$), and define

$$\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} := \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma).$$

Then $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma) \leq \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) + \overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma}$, and $\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma}$ is independent of (k,m,n). We prove first that $\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} < \infty$ and second that there exists a constant C_1 such that $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) < C_1(k+m+n)$ for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$. Now,

$$\begin{aligned}
\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} &= \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}\left(\mathcal{T}_\Gamma \mathbf{1}_{\{\mathcal{T}_{\{2\}} \geq \mathcal{T}_\Gamma\}} + \mathcal{T}_\Gamma \mathbf{1}_{\{\mathcal{T}_{\{2\}} < \mathcal{T}_\Gamma\}}\right) \\
&\leq \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) + \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}\left((\mathcal{T}_\Gamma - \mathcal{T}_{\{2\}})\mathbf{1}_{\{\mathcal{T}_{\{2\}} < \mathcal{T}_\Gamma\}}\right) \\
&\leq \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) \\
&+ \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \sum_{\substack{(k',m',n')| \\ k'+m'+n'=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}\left((\mathcal{T}_\Gamma - \mathcal{T}_{\{2\}})\mathbf{1}_{\{\mathcal{T}_{\{2\}} < \mathcal{T}_\Gamma\}} \mathbf{1}_{Z_{T_{\{2\}}} = (k',m',n')}\right) \\
&\leq \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) + \overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} \sup_{\substack{(k,m,n)| \\ k+m+n=2}} \mathbb{P}_{(k,m,n)}(\{\mathcal{T}_{\{2\}} < \mathcal{T}_\Gamma\}),
\end{aligned} \tag{1.8}$$

where the last inequality is obtained using the strong Markov property in $\mathcal{T}_{\{2\}}$. Defining

$$\overline{p} = \sup_{(k,m,n)|k+m+n=2} \mathbb{P}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}} < \mathcal{T}_\Gamma) \quad \text{and}$$
$$\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\{2\}} = \sup_{(k,m,n)|k+m+n=2} \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}),$$

we have $\overline{p} < 1$, since for every (k,m,n) such that $k+m+n=2$, there exists a path for Z starting from (k,m,n) and reaching Γ before reaching the set $\{N=2\}$. Besides, $\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\{2\}}$ is bounded by the expectation of the mean time of coming back in $\{N=2\}$ for the embedded Markov chain $\mathcal{Y}$ defined by Equation (1.6). So $\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\{2\}} < \infty$, from Theorem 3.3.3 of Norris (1997). Finally, from (1.8), $(1-\overline{p})\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} \leq \overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\{2\}}$, then $\overline{\mathcal{T}}_{\{2\}\to\Gamma} < \infty$. Now, let us consider the Markov chain $(\mathcal{Y}_n)_{n\in\mathbb{Z}_+}$ on $\mathbb{N}\setminus\{1\}$, associated with Y. $\mathcal{N}$ being stochastically dominated by $\mathcal{Y}$, if $N = k+m+n$, $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_{\{2\}}) \leq \mathbb{E}^{\mathcal{Y}}_N(\inf\{n|\mathcal{Y}_n = 2\})$. Define $S_{N,i} = \mathbb{E}^{\mathcal{Y}}_N(\inf\{n|\mathcal{Y}_n = i\})$ and let $N_0 \geq 2$ be a natural integer such that $\frac{\overline{b}}{\overline{b}+\underline{c}N_0} \leq \frac{1}{3}$. If $N \geq N_0$ then $S_{N,2} = S_{N,N_0} + S_{N_0,2}$. Moreover, since $\frac{\overline{b}}{\overline{b}+\underline{c}N} \leq \frac{1}{3}$ for all $N \geq N_0$, $S_{N,N_0} \leq \mathbb{E}(U_{N,N_0})$ where $U_{N,i}$ is the first reaching time of i, for the discrete time random walk on $\mathbb{Z}$ starting from N and having probability $1/3$ to jump one step on the right and $2/3$ to jump one step on the left, for every state. We know that $\mathbb{E}(U_{N,N_0}) = 3(N-N_0)$ Norris (1997), pp. $21-22$. So if $N \geq N_0$, $S_{N,2} \leq S_{N_0,2} + 3(N-N_0)$ and $S_{N_0,2} < \infty$ from Proposition 1.2.1. Then there exists a constant $C_1 > 0$ such that $S_{N,2} < C_1 N$ for all $N \geq 2$. Similarly, as $\mathbb{E}(U^2_{N,N_0}) = 3(N-N_0)(3(N-N_0)+8)$ (Norris (1997), pp. $21-22$), we prove that $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma) \leq C(k+m+n)^2$. □

We now consider the fixation probabilities of allele a as a function of the initial state of the population. We define $F_a = \{(Z_t)_{t>0} \text{ reaches } \Gamma_a\}$ and $u(Z) = \mathbb{E}_Z(\mathbf{1}_{F_a})$ is the fixation probability of allele a knowing that the population starts from state Z. u also depends on the demographic parameters of the population, and this dependence will be explicitely written down when necessary. Note that $(u(Z_t))_{t>0}$ is a martingale since

$$u(Z_t) = u(k_t, m_t, n_t) = \mathbb{E}_{Z_t}(\mathbf{1}_{F_a}) = \mathbb{E}(\mathbf{1}_{F_a}|\mathcal{F}_t). \tag{1.9}$$

In the neutral case (Section 1.3.2), a martingale argument gives us the value of u, and in the non-neutral case with small mutation assumption (Section 1.3.3), we prove that u admits a Taylor expansion in the parameters of deviation from the neutral case.

1.3.2 Neutral case

We now consider the neutral case when ecological parameters do not depend on genotypes, i.e. when $b_{ij} = b$, $c_{ij} = c$, and $d_i = d$ for all i and j in $\{1,2,3\}$. We first

prove the

Proposition 1.3.2. *In the neutral case, for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$ and for all ecological parameters b, d and c,*

$$u(k,m,n) = \frac{m+2n}{2(k+m+n)}.$$

Proof. Let us define the function $p : (k,m,n) \mapsto (m+2n)/2(k+m+n)$ and denote by T_l the l-th jump time of the population (i.e. the time at which occurs the l-th event, birth or death). The Markov chain $(p(\mathcal{Z}_l))_{l\in\mathbb{Z}_+}$ gives the successive proportions of allele a in the population. We now prove that $(p(\mathcal{Z}_l))_{l\in\mathbb{Z}_+}$ is a $\mathcal{F}_l$-bounded martingale. To this aim, we distinguish two types of states: those where the population size is greater or equal to 3 and those where it is equal to 2. For $\mathcal{Z}_l = (k_l, m_l, n_l)$ such that $\mathcal{N}_l \geq 3$, one can compute $\mathbb{E}(p(\mathcal{Z}_{l+1})|\mathcal{Z}_l)$ by decomposing it according to the nature of the $l+1$-th event:

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}(p(\mathcal{Z}_{l+1})|\mathcal{Z}_l) &= \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l) - 2}{2\mathcal{N}_l - 2}\mathbb{P}(death\ of\ aa) + \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l) - 1}{2\mathcal{N}_l - 2}\mathbb{P}(death\ of\ Aa) \\
&+ \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l)}{2\mathcal{N}_l - 2}\mathbb{P}(death\ of\ AA) + \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l) + 2}{2\mathcal{N}_l + 2}\mathbb{P}(birth\ of\ aa) \\
&+ \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l) + 1}{2\mathcal{N}_l + 2}\mathbb{P}(birth\ of\ Aa) + \frac{2\mathcal{N}_l p(\mathcal{Z}_l)}{2\mathcal{N}_l + 2}\mathbb{P}(birth\ of\ AA) \\
&= p(\mathcal{Z}_l).
\end{aligned}$$

The same result can be easily proved for $N_l = 2$. From Doob's stopping time theorem

applied to the bounded martingale $(p(\mathcal{Z}_l))_l$ and to the stopping time $\mathcal{T}_\Gamma$ (a.s. finite, from Proposition 1.3.1), we get:

$$\mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})) = \frac{2n+m}{2(k+m+n)}.$$

Now

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})) &= \mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})\mathbf{1}_{T_{\Gamma_a} < T_{\Gamma_A}}) + \mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})\mathbf{1}_{T_{\Gamma_a} > T_{\Gamma_A}}) \\
&= \mathbb{P}_{k,m,n}(T_{\Gamma_a} < T_{\Gamma_A}) = u(k,m,n)
\end{aligned}$$

since $\mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})|T_{\Gamma_a} < T_{\Gamma_A}) = 1$ and $\mathbb{E}_{k,m,n}(p(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})|T_{\Gamma_a} > T_{\Gamma_A}) = 0$. □

When the mutation is not neutral, we do not obtain any closed formula for $p(Z)$ as previously. We instead consider the Dirichlet problem satisfied by u.

1.3.3 Deviation from the neutral case

1.3.3.1 A Dirichlet Problem

We now arbitrarily assume that allele a is slightly deleterious, i.e. the demographic parameters $(b_{ij})_{i,j}$, $(c_{ij})_{i,j}$, and $(d_i)_i$ are less advantageous for genotypes Aa and aa than for genotype AA, and slightly deviate from the neutral case. This latter assumption (small mutation sizes) is justified in biology papers such as Orr (1998, 1999) which show that species evolution is partly due to the fixation of a large number of small mutations. Besides, we assume that carrying allele a only influences the natural death rate of individuals. More precisely, we set

$$\begin{aligned} b_{ij} &= b \quad \forall i,j, \\ c_{ij} &= c, \quad \forall i,j, \text{ whereas} \\ d_1 = d, \quad d_2 &= d+\delta \quad \text{and} \quad d_3 = d+\delta', \end{aligned} \tag{1.10}$$

where δ and δ' are close to 0. Note that if δ' is positive and δ is equal to 0, then allele a is deleterious. The effect of δ is more intricate because it affects heterozygous individuals, with the same apparent effect on both alleles. It simply represents a more or less important adaptation of heterozygotes compared to AA homozygotes and as we will see later (aim of Subsection 1.3.3.2), its role in the deleterious or positive effect of allele a depends on the initial genetic repartition of the population. We denote by $L^{\delta,\delta'}$ the infinitesimal generator of Z with assumptions (1.10), and by $u((k,m,n),\delta,\delta')$ the fixation probability of allele a, knowing that Z starts from (k,m,n), for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$. We then have for all real bounded function f on $\mathbb{N}^3_{**}$:

$$\begin{aligned} (L^{\delta,\delta'}f)(k,m,n) = {} & b_1(Z)f(k+1,m,n) + b_2(Z)f(k,m+1,n) \\ & + b_3(Z)f(k,m,n+1) + d^{(1)}(Z)f(k-1,m,n) \\ & + d^{(2)}(Z)f(k,m-1,n) + d^{(3)}(Z)f(k,m,n-1) \\ & - (bN + (d+c(N-1))N + \delta m + \delta' n)f(k,m,n). \end{aligned}$$

We define from (1.1), (1.4), and (1.5), the infinitesimal generator

$$
\begin{aligned}
(Lv)(k,m,n) &= (L^{0,0}v)(k,m,n)\\
&= \frac{b}{N-1}\left[\left(k(k-1)+km+\frac{m(m-1)}{4}\right)v(k+1,m,n)\right.\\
&\qquad +\left(km+\frac{m(m-1)}{2}+mn+2kn\right)v(k,m+1,n)\\
&\qquad \left.+\left(n(n-1)+mn+\frac{m(m-1)}{4}\right)v(k,m,n+1)\right]\\
&\quad +(d+c(N-1))[kv(k-1,m,n)+mv(k,m-1,n)\\
&\qquad\qquad +nv(k,m,n-1)] \qquad (1.11)\\
&\quad -(bN+dN+cN(N-1))v(k,m,n) \qquad \text{if } k+m+n\geq 3,\\
(Lv)(k,m,n) &= \frac{b}{N-1}\left[\left(k(k-1)+km+\frac{m(m-1)}{4}\right)v(k+1,m,n)\right.\\
&\qquad +\left(km+\frac{m(m-1)}{2}+mn+2kn\right)v(k,m+1,n)\\
&\qquad \left.+\left(n(n-1)+mn+\frac{m(m-1)}{4}\right)v(k,m,n+1)\right]\\
&\quad -bNv(k,m,n) \qquad \text{if } k+m+n=N=2.
\end{aligned}
$$

Using that $(u(Z_t,\delta,\delta'))_{t\leq 0}$ is a bounded martingale if Z has infinitesimal generator $L^{\delta,\delta'}$ (Equation (1.9)), we obtain the

Proposition 1.3.3. *$u(.,\delta,\delta')$ satisfies:*

$$
\begin{cases}
(L^{\delta,\delta'}u(.,\delta,\delta'))(k,m,n)=0 \quad \forall (k,m,n)|N=k+m+n\geq 2\\
u((0,0,n),\delta,\delta')=1 \quad \forall n\geq 2\\
u((k,0,0),\delta,\delta')=0 \quad \forall k\geq 2
\end{cases} \qquad (1.12)
$$

Our main result in this section is the following theorem studying in detail the deviation of u from the neutral case.

Theorem 1.3.4. *For all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$, the function $(\delta,\delta')\mapsto u((k,m,n),\delta,\delta')$ is an analytic function of (δ,δ') in the neighborhood of $(0,0)$. Moreover, if we set $N_A=2k+m$,*

$$u((k,m,n),\delta,\delta')=p(k,m,n)-\delta v(k,m,n)-\delta' w(k,m,n)+o(|\delta|+|\delta'|),$$

where

$$
\begin{aligned}
v(k,m,n) &= (k-n)\left[\frac{m}{N}x_N+\frac{N^2-(k-n)^2}{N^2}y_N\right], \qquad (1.13)\\
w(k,m,n) &= \frac{nN_A}{N}x_N+mx'_N+N_A(2N-N_A)\left(\frac{y'_N}{N}-\frac{N_A}{2N^2}y_N\right). \qquad (1.14)
\end{aligned}
$$

The sequences x_N, y_N, x'_N, and y'_N are defined as the unique bounded solutions of 2-order recurrence equations (Propositions 1.3.6 and 1.3.7).

The proof of this theorem is decomposed in several parts: the existence and formula of the two partial derivatives are obtained in Sections 1.3.3.2 and 1.3.3.3 and the analyticity of u is in Section 1.4.5. In the following subsections, we consider separately the cases where $\delta = 0$ and $\delta' = 0$.

1.3.3.2 The dependence of u in δ

To simplify notations, we define: $u((k,m,n),\delta) = u((k,m,n),\delta,0)$. We will show that the derivative of u at $\delta = 0$ is the unique sub-polynomial (i.e. lower than a polynomial function in $N = k+m+n$) solution of a nonlinear recurrence equation in (k,m,n). Such result has been obtained in Champagnat & Lambert (2007) for the haploid case. Here, the nonlinearity due to both competition and diploid segregation terms generates new mathematical difficulties. We will use some arguments developped in Champagnat & Lambert (2007) and will here focus on the difficulties brought by diploidy. We say that a function f on $(\mathbb{Z}_+)^3$ is sublinear if there exists a constant C such that $|f(k,m,n)| \leq C(k+m+n)$ for every (k,m,n).

Proposition 1.3.5. *For all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$, $u((k,m,n),.)$ is differentiable at 0. Its derivative $v(k,m,n)$ is the unique sublinear solution of the system of equations*

$$\begin{cases} (Lv)(k,m,n) = \frac{m(n-k)}{2N(N-1)} \quad \forall (k,m,n) | k+m+n \geq 3 \\ (Lv)(k,m,n) = 0 \quad \forall (k,m,n) | k+m+n = 2 \\ v(2,0,0) = v(0,0,2) = 0 \end{cases} \tag{1.15}$$

Proof. The differentiability is implied by the analiticity of u, claimed in Theorem 1.3.4 and proved in Subsection 1.4.5. For the sublinearity of the derivative, as in the simplest case of haploid populations, we introduce paths of Z, i.e. the sequence of states visited by this process. Indeed the fixation probability of the mutant allele a if the population Z starts from state (k,m,n) can be written as the sum of the probabilities of every path starting from (k,m,n) and reaching a state $(0,0,n')$ with $n' \geq 2$. We then denote by $S_{(k,m,n)\to\Omega}$ the set of paths linking $(k,m,n) \notin \Gamma$ to Ω without reaching Γ before Ω, and $(i_1, i_2, ..., i_l)$ a path, i_j being the j-th state of the path. We finally denote by $\pi^\delta_{i_j i_{j+1}}$ the transition probability from state i_j to state i_{j+1} for Z. Then

$$u((k,m,n),\delta) = \sum_{(i_1,...,i_l)\in S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}} \pi^\delta_{i_1 i_2} ... \pi^\delta_{i_{l-1} i_l}.$$

Now $\pi^{\delta}_{i_j i_{j+1}}$ is a differentiable function of δ and the absolute value of its derivative at $\delta = 0$ is bounded independently of (k,m,n) by a constant denoted by C_1. To prove this latter assertion, we consider separately the different possible transitions for the population in state (k,m,n). For instance the transition probability from state (k,m,n) to state $(k+1,m,n)$ is

$$\pi^{\delta}_{(k,m,n),(k+1,m,n)} = \frac{b(k(k-1)+km+m(m-1)/4)}{(N-1)(bN+dN+\delta m+cN(N-1))}.$$

Then $\pi^{\delta}_{(k,m,n),(k+1,m,n)}$ is differentiable with respect to δ at 0, and:

$$\begin{aligned}\left|\frac{\partial \pi^{\delta}_{(k,m,n)(k+1,m,n)}}{\partial \delta}\bigg|_{\delta=0}\right| &= \frac{mb(k(k-1)+km+m(m-1)/4)}{(N-1)(bN+dN+cN(N-1))^2} \\ &\leq \frac{m}{bN+dN+cN(N-1)} \leq \frac{2}{b+d+2c}.\end{aligned}$$

Similar computations are made for other possible transitions. Then $u^{\delta}_{(k,m,n)}$ is differentiable with respect to δ at $\delta = 0$ (Theorem 1.3.4) and

$$\begin{aligned}\left|\frac{\partial u((k,m,n),\delta)}{\partial \delta}\bigg|_{\delta=0}\right| &= \sum_{\substack{(i_1,..i_l)\in \\ S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}}} \sum_{l'=1}^{l-1} \pi^0_{i_1 i_2}...\pi^0_{i_{l'-1}i'_l} \left.\frac{\partial \pi^{\delta}_{i_{l'}i_{l'+1}}}{\partial \delta}\right|_{\delta=0} \pi^0_{i_{1'+1}i_{l'+2}}...\pi^0_{i_{l-1}i_l} \\ &\leq C_1 \sum_{l'\geq 1} \sum_{(k',m',n')\in \mathbb{N}^3_{**}\setminus\Gamma} \sum_{\substack{(i_1,...,i_{l'})\in \\ S_{(k,m,n)\to(k',m',n')}}} \pi^0_{i_1 i_2}...\pi^0_{i_{l'-1}i'_l} \\ &\quad \times \sum_{\epsilon\in\mathbb{Z}^3,\|\epsilon\|=1} \sum_{\substack{l''\geq 0,(j_1,...,j_{l''})\in \\ S_{(k',m',n')+\epsilon\to\Gamma_a}}} \pi^0_{j_1 j_2}...\pi^0_{j_{l''-1}j_{l''}}.\end{aligned}$$

Then,

$$\begin{aligned}|v(k,m,n)| &\leq C_1 \sum_{l'\geq 1} \sum_{(k',m',n')\in\mathbb{N}^3_{**}\setminus\Gamma} \sum_{(i_1,...,i_{l'})\in S_{(k,m,n)\to(k',m',n')}} \pi^0_{i_1 i_2}...\pi^0_{i_{l'-1}i'_l} \\ &\quad \times \sum_{\epsilon\in\mathbb{Z}^3,\|\epsilon\|=1} \mathbb{P}_{(k',m',n')+\epsilon}(T_{\Gamma_a} < T_{\Gamma_A}) \\ &\leq 6C_1 \sum_{l'\geq 1} \mathbb{P}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma > l') \quad \text{the latter sum being lower than 6.} \\ &= 6C_1 \mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma - 1).\end{aligned}$$

From Proposition 1.3.1, $\mathbb{E}_{(k,m,n)}(\mathcal{T}_\Gamma) < C_2(k+m+n)$ for a constant C_2, which gives that $u((k,m,n),.)$ is differentiable with respect to δ and that its derivative at 0, $v(k,m,n)$, is sublinear.

Now, identifying the first order terms in δ in (1.12), we see that v satisfies for all $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$:

$$\begin{cases} (Lv)(k,m,n) = \frac{m(n-k)}{2N(N-1)} \quad \forall (k,m,n) | k+m+n \geq 3 \\ (Lv)(k,m,n) = 0 \quad \forall (k,m,n) | k+m+n = 2 \\ v(2,0,0) = v(0,0,2) = 0 \end{cases}$$

It remains to prove that the System of equations (1.15) admits a unique sub-polynomial solution. Let h be a sub-polynomial solution of the equation $Lh = 0$ such that $h(2,0,0) = h(0,0,2) = 0$. Then $(h(\mathcal{Z}_l))_{l \in \mathbb{Z}_+}$ is a $\mathcal{F}_l$-martingale if $\mathcal{Z}$ is the neutral Markov chain associated to the birth-and-death process with generator L. On Γ_A, the equation $Lh(k,m,n) = 0$ gives for all $k \geq 3$,

$$bk(h(k+1,0,0) - h(k,0,0)) = (dk + ck(k-1))(h(k,0,0) - h(k-1,0,0)),$$
$$i.e. \quad \alpha_{k+1} = \frac{dk + ck(k-1)}{bk} \alpha_k$$

if $\alpha_k = h(k,0,0) - h(k-1,0,0)$ for all $k \geq 3$. Since h is sub-polynomial, necessarily $\alpha_3 = 0$, and therefore, since $h(2,0,0) = 0$, $h \equiv 0$ on Γ_A. Similarly, $h \equiv 0$ on Γ_a. Besides, there exists a positive integer q such that

$$\sup_t \mathbb{E}_{k,m,n}(|h(Z_t)|^2) \leq \sup_t \mathbb{E}_{k,m,n}(C|k_t + m_t + n_t|^{2q}).$$

Moreover, from Proposition 1.2.2, $\sup_t \mathbb{E}_{k,m,n}(|k_t + m_t + n_t|^{2q}) < +\infty$ for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$. Then the martingale $(h(\mathcal{Z}_l))_{l \in \mathbb{Z}_+}$ is uniformly integrable. From Doob's stopping time theorem applied in the stopping time $\mathcal{T}_\Gamma$, we then have $0 = \mathbb{E}_{k,m,n}(h(\mathcal{Z}_{\mathcal{T}_\Gamma})) = h(k,m,n)$. □

Let us now state the following proposition whose proof will be the aim of Section 1.4.

Proposition 1.3.6. *For all (k,m,n) such that $k+m+n \geq 2$,*

$$v(k,m,n) = (k-n)\left[\frac{m}{N} x_N + \frac{N^2 - (k-n)^2}{N^2} y_N\right] \tag{1.16}$$

where the sequence of vectors $(z_N)_{N \geq 3} = \begin{pmatrix} x_N \\ y_N \end{pmatrix}_{N \geq 3}$ is the unique subpolynomial solution of the following system of equations:

$$B_N z_{N+1} = C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N \qquad \text{for all } N \geq 4 \tag{1.17}$$
$$B_3 z_4 = \tilde{C}_3 z_3 + f_3, \tag{1.18}$$

with

$$
\begin{aligned}
B_N &:= \frac{b}{2(N-1)(N+1)} \begin{pmatrix} 1 & \frac{2N^2+4N-3}{N+1} \\ 2N^2-3 & \frac{-3}{N+1} \end{pmatrix}, \\
C_N &:= (b+d+c(N-1)) \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{N} \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \\
\tilde{C_3} &:= \begin{pmatrix} 0 & \frac{b+d+2c}{3} \\ b+\frac{d+2c}{3} & -(d+2c) \end{pmatrix} = C_3 - \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{2}{3}(d+2c) & (d+2c) \end{pmatrix}, \\
D_N &:= -\frac{d+c(N-1)}{N-1} \begin{pmatrix} 0 & \frac{N-3}{N-1} \\ N-2 & \frac{3}{N-1} \end{pmatrix}, \quad \textit{and} \\
f_N &:= \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{-1}{2N(N-1)} \end{pmatrix}.
\end{aligned}
\tag{1.19}
$$

Note here that $v(k,m,n) = -v(n,m,k)$ and that the comparison between the proportions of genotypes AA and aa play a particular role in the value and sign of v.

1.3.3.3 The dependence of u in δ'

For this section we set $\delta = 0$, i.e. a is a recessive allele, and deleterious when $\delta' > 0$. As in the previous section (Proposition 1.3.5) $u^{0,\cdot}_{k,m,n} : \delta' \mapsto u^{0,\delta'}$ is differentiable and $(\frac{\partial u^{0,\delta'}}{\partial \delta'}((k,m,n),0,0))_{\{}(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}\}$ is the unique sublinear solution of the system

$$
\begin{cases}
Lw(k,m,n) = \frac{-nN_A}{2N(N-1)} & \forall (k,m,n) | k+m+n \geq 3 \\
Lw(k,m,n) = 0 & \forall (k,m,n) | k+m+n = 2 \\
w(2,0,0) = w(0,0,2) = 0
\end{cases}
\tag{1.20}
$$

where $N_A = 2k+m$ is the number of A alleles in the population (k,m,n). The following proposition, proved in Subsection 1.4.4, gives a formula for $w(k,m,n)$:

Proposition 1.3.7.

$$
w(k,m,n) := \frac{nN_A}{N} x_N + m x'_N + N_A(2N - N_A)\left(\frac{y'_N}{N} - \frac{N_A}{2N^2} y_N\right) \tag{1.21}
$$

where x_N and y_N are defined in Proposition 1.3.6, and the sequence of vectors $z'_N = \begin{pmatrix} x'_N \\ y'_N \end{pmatrix}$ is the unique subpolynomial solution of the following system of equa-

tions:

$$B'_N z'_{N+1} = C'_N z'_N + D'_N z'_{N-1} + f'_N \qquad \text{for all } N \geq 3 \tag{1.22}$$

$$\tilde{B'}_2 z'_3 = \tilde{C'}_2 z'_2 + \tilde{f'}_2, \tag{1.23}$$

with

$$B'_N := \frac{b}{N-1} \begin{pmatrix} 2N^2-2N-1 & \frac{-1}{N+1} \\ \frac{1}{2} & \frac{N^2+N-3/2}{N+1} \end{pmatrix},$$

$$\tilde{B}'_2 := \begin{pmatrix} 1 & 3 \\ 3 & \frac{13}{3} \end{pmatrix},$$

$$C'_N := (bN + dN + cN(N-1)) \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & \frac{1}{N} \end{pmatrix},$$

$$\tilde{C}'_2 := \begin{pmatrix} 0 & 2 \\ 2 & 3 \end{pmatrix},$$

$$D'_N := -(d + c(N-1)) \begin{pmatrix} 2N-2 & \frac{2}{N-1} \\ 0 & \frac{N-2}{N-1} \end{pmatrix},$$

$$f'_N := \begin{pmatrix} \frac{b}{N-1}(2N-1)\frac{y_{N+1}}{2(N+1)^2} - (d+c(N-1))(4N+2)\frac{y_{N-1}}{2(N-1)^2} \\ \frac{b}{N-1}\left(2N^3+3N^2-4N-\frac{3}{2}\right)\frac{y_{N+1}}{2(N+1)^2} \\ \quad - (bN+dN+cN(N-1))(2N-1)\frac{y_N}{2N^2} \\ \quad + (d+c(N-1))(2N^2-7N+8)\frac{y_{N-1}}{2(N-1)^2} \end{pmatrix},$$

$$\tilde{f}'_2 := \begin{pmatrix} x_2 - y_2 - x_3 + \frac{3}{2}y_3 \\ \frac{19}{6}y_3 - \frac{9}{4}y_2 \end{pmatrix}.$$

We now prove Propositions 1.3.6 and 1.3.7. In both cases, the proof is shared in two parts: we first prove the result when the fecundity b is small enough compared to the competition parameter c, and then we generalize the result to all possible demographic parameters b, d, and c.

1.4 Proofs of Propositions 1.3.6 and 1.3.7

1.4.1 Proof of Proposition 1.3.6 for small b

To begin with, calculations give the following lemma:

Lemma 1.4.1. *(i) If Equation (1.13) is true, then v satisfies (1.15) if and only if $(z_N)_{N\geq 3}$ satisfies (1.17), (1.18) and $x_2 + \frac{3}{2}y_2 = \frac{4}{3}x_3 + 2y_3$.*

(ii) $(v(k,m,n))_{(k,m,n)\in\mathbb{N}^3_{**}}$ is sublinear if and only if $(z_N)_{N\geq 3}$ is bounded.

Proof. *(ii)* is easy to see from Equation (1.13). For *(i)*, if v satisfies (1.13) then from the second equation of (1.15) we easily obtain that $x_2 + \frac{3}{2}y_2 = \frac{4}{3}x_3 + 2y_3$. Now to derive Equation (1.17) from the first equation of (1.15), we have to write the birth and death rates given in Equations (1.1) and (1.4) as functions of the variables m, $k-n$ and N. Then, we separate terms with x_N, y_N, x_{N+1}, y_{N+1}, x_{N-1} and y_{N-1}. Each of these terms is in factor of the sum of two polynomial functions, one of the form $m(k-n)P(N)$ and one of the form $(k-n)(N^2-(k-n)^2)Q(N)$ where P and Q are polynomial functions. The total term that multiplies the polynomial function $(k-n)(N^2-(k-n)^2)$ must be equal to 0 while the one that multiplies the polynomial function $m(k-n)$ must be equal to $-1/2N(N-1)$ from Equation (1.15). We deduce from this that Equation (1.17) is in fact true for all $N \geq 3$. Finally, the initial condition (1.18) is obtained by combining Equation (1.17) for all $N = 3$ and the relation $x_2 + \frac{3}{2}y_2 = \frac{4}{3}x_3 + 2y_3$. Conversely, if $(z_N)_{N\geq 3}$ satisfies (1.17), (1.18) and $x_2 + \frac{3}{2}y_2 = \frac{4}{3}x_3 + 2y_3 + \frac{1}{4b}$ then v defined by Equation (1.13) satisfies (1.15). □

Notice that the equations of Proposition 1.3.6 are not enough to characterize the vector z_2; the only equation relating x_2 and y_2 is $v(1,1,0) = -v(0,1,1) = \frac{1}{2}x_2 + \frac{3}{4}y_2$.

We then only have to prove that there exists a bounded solution $(z_N)_{N\geq 3}$ to the System of equations (1.17) and (1.18). Notice that if z_3 is fixed then for all N, z_N is fixed, recursively. Finding a bounded solution of this system of equations is then equivalent to finding an initial condition z (necessarily unique by Proposition 1.3.5) such that if $z_3 = z$ then $(z_N)_{N\geq 3}$ is bounded.

1.4.1.1 The one-order recurrence relationship satisfied by $(z_N)_N$

We change the two-order recurrence system of Equations (1.17) and (1.18) into a one-order recurrence relationship, so that we can express easily z_N as a function of z_3 and conversely. We easily find that z_N satisfies the following recurrence relationship:

$$B_N z_{N+1} = (C_N + K_N)z_N + \sum_{k=3}^{N}(-1)^{N-k}E(k,N)f_k \quad \text{for all } N \geq 3. \tag{1.24}$$

More precisely, (1.24) is satisfied for $N = 3$ if $K_3 = \tilde{C}_3 - C_3$ and $E(3,3) = I_2$. Moreover, if it is true for a given $N \geq 3$ then it is true for $N+1$ as long as $K_{N+1} = D_{N+1}(C_N+K_N)^{-1}B_N$, $E(N+1,N+1) = I_2$ and $E(k,N+1) = D_{N+1}(C_N+$

$K_N)^{-1}E(k,N)$ for all $k \in [3,N]$. Then the recurrence relationship (1.24) is satisfied for every N as soon as we can define two sequences of matrices $(K_N)_{N\geq 3}$ and $(E(k,N))_{N\geq 3, 2\leq k\leq N}$ such that:

$$\begin{cases} K_N = D_N(C_{N-1}+K_{N-1})^{-1}B_{N-1} & \forall N \geq 4 \\ K_3 = \tilde{C}_3 - C_3 & \\ E(k,N) = D_N(C_{N-1}+K_{N-1})^{-1}E(k,N-1) & \forall k \in [3,N-1] \\ E(k,k) = I_2 \qquad \forall k \geq 3 & \end{cases}$$

We then have to prove recursively that $F_N := K_N + C_N$ is invertible for all $N \geq 3$. We first prove it when c is large enough compared to b.

1.4.1.2 Proof of the invertibility of $K_N + C_N$

Let us define

$$V_N := \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{N} \\ 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Then $F_N = (b+d+c(N-1))V_N + K_N$. We now define the matrix $G_N := V_N + \frac{1}{b}K_N$. Then

$$\begin{aligned} F_N &= (d+c(N-1))V_N + bG_N \\ &= (d+c(N-1))V_N \left(I_2 + \frac{b}{d+c(N-1)} V_N^{-1} G_N \right). \end{aligned}$$

Using the matricial norm $\|M\| = \sup_{i\in\{1,2\}}(|M_{i,1}| + |M_{i,2}|)$, note that $\|V_N^{-1}\| = N$.

Lemma 1.4.2. *If $b \leq \frac{c}{24}$, then F_N is invertible and $\|G_N\| \leq 9$ for all $N \geq 4$.*

This result will be generalized in Subsection 1.4.2 to all possible parameters b, d, and c.

Proof. (of Lemma 1.4.2) We prove it recursively. For $N = 4$, we can compute the norm of G_4. Indeed we have:

$$G_4 = V_4 + \frac{1}{b} D_4 \tilde{C}_4^{-1} B_3,$$

which gives us:

$$G_4 = \begin{pmatrix} -\frac{d+3c}{48(b+d+2c)} & \frac{1}{4} - \frac{9(d+3c)}{64(b+d+2c)} \\ 1 - \frac{d+3c}{16(b+d+2c)} & -\frac{27}{64}\frac{(d+3c)(b+2(d+2c)+\frac{d+2c}{3})}{(b+d+2c)(b+\frac{d+2c}{3})} \\ -\frac{10(d+3c)}{16(b+\frac{d+2c}{3})} - \frac{(d+2c)(d+3c)}{8(b+d+2c)(b+\frac{d+2c}{3})} & +\frac{d+3c}{32(b+\frac{d+2c}{3})} \end{pmatrix}.$$

So

$$\begin{aligned}\|G_4\| &\leq \sup\left\{\frac{d+3c}{d+2c}\left(\frac{1}{48}+\frac{1}{4}+\frac{9}{64}\right), \frac{d+3c}{d+2c}\left(1+\frac{1}{16}+\frac{30}{16}+\frac{3}{8}+\frac{1}{64}\right)\right\}\\ &= \frac{d+3c}{d+2c}\frac{212}{64} \leq \frac{212}{64}\frac{3}{2} \leq 9.\end{aligned}$$

For all N, the invertibility of the matrix F_N is a consequence of $\|G_N\| \leq 9$. Indeed, if $\|G_N\| \leq 9$, then as long as $b < \frac{c}{12}$,

$$\left\|\frac{bV_N^{-1}G_N}{d+c(N-1)}\right\| \leq \frac{9bN}{d+c(N-1)} < 1.$$

In this case, $I_2 + \frac{bV_N^{-1}G_N}{d+c(N-1)}$ is invertible, and so is F_N. Now let us assume that $\|G_N\| \leq 9$ for a given $N \geq 4$ and let us prove that $\|G_{N+1}\| \leq 9$. If $\|G_N\| \leq 9$, then F_N is invertible and we can write $G_{N+1} = V_{N+1} + \frac{1}{b}D_{N+1}F_N^{-1}B_N$. Hence

$$G_{N+1} = V_{N+1} + D_{N+1}\left(I_2 + \frac{bV_N^{-1}G_N}{d+c(N-1)}\right)^{-1}\frac{V_N^{-1}}{d+c(N-1)}\frac{B_N}{b}.$$

Moreover, as long as $b \leq \frac{c}{24}$,

$$\left\|\left(I_2 + \frac{bV_N^{-1}G_N}{d+c(N-1)}\right)^{-1}\right\| \leq \frac{1}{1-\left\|\frac{bV_N^{-1}G_N}{d+c(N-1)}\right\|} \leq \frac{1}{1-\frac{9bN}{d+c(N-1)}} \leq 2.$$

Finally, for all $N \geq 4$, $\|D_{N+1}\| \leq d + cN$ and $\|V_N^{-1}B_N\| \leq 3b$ which implies

$$\|G_{N+1}\| \leq 1 + 6\left(1 + \frac{c}{d+3c}\right) \leq 9.$$

□

As long as $b \leq c/24$, Equation (1.24) is satisfied, which allows us to express easily z_N as a function of z_3 for all $N \geq 3$. We now prove that there exists a real number z such that if $z_3 = z$ then (z_N) is bounded.

1.4.1.3 Boundedness of z

Let us assume here that $b < c/24$, so that we can use the previous results. Setting

$$M_N := B_N^{-1}(C_N + K_N), \quad \text{and} \quad g_N := \sum_{k=3}^{N}(-1)^{N-k}B_N^{-1}E(k,N)f_k,$$

we get

$$z_{N+1} = M_N M_{N-1}...M_3(z_3 + \sum_{l=3}^{N} M_3^{-1}..M_l^{-1}g_l) = P_N\left(z_3 + \sum_{l=3}^{N} P_l^{-1}g_l\right) \tag{1.25}$$

if $P_N = M_N M_{N-1}...M_3$. To obtain the behaviour of (z_N), we then study P_N and g_N.

Lemma 1.4.3. *$\|M_N^{-1}\| \leq \frac{2b}{cN}$ if N is large enough.*

Proof. (of Lemma 1.4.3) We previously proved (Lemma 1.4.2) that for all $N \geq 3$, $\|G_N\| \leq 9$, with $G_N = V_N + \frac{K_N}{b}$. Then for all $N \geq 3$, $\|K_N\| \leq 10b$. So if $b < \frac{c}{24}$, we have

$$\|K_N\| < c/2 \tag{1.26}$$

for all $N \geq 3$. Besides, the equation $K_{N+1} = D_{N+1}(C_N + K_N)^{-1}B_N$ can be detailed, and using Equation (1.26), we obtain (Appendix B) that

$$K_{N+1} = -b\begin{pmatrix} \frac{1}{2N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right) & \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N^3}\right) \\ 1 + O\left(\frac{1}{N^2}\right) & \frac{3}{N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right) \end{pmatrix}. \tag{1.27}$$

Next,

$$D_{N+1}^{-1} = \frac{N^2}{(d+cN)(N-2)(N-1)}\begin{pmatrix} \frac{3}{N} & -\frac{N-2}{N} \\ -(N-1) & 0 \end{pmatrix}.$$

We deduce from this that

$$M_N^{-1} = D_{N+1}^{-1}K_{N+1} = \frac{b}{c}\begin{pmatrix} \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N^2}\right) & O\left(\frac{1}{N^3}\right) \\ \frac{1}{2N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right) & \frac{1}{N} + O\left(\frac{1}{N^2}\right) \end{pmatrix}. \tag{1.28}$$

□

Notice that if N is large enough

$$\|M_N^{-1}M_{N+1}^{-1}\| \leq \frac{4b^2}{c^2N^2}. \tag{1.29}$$

Besides, we have the following lemma for $(g_N)_N$:

Lemma 1.4.4. *g satisfies*

$$g_N = C + \frac{C'}{N} + o\left(\frac{1}{N}\right) \tag{1.30}$$

Proof. (of Lemma 1.4.4) From $g_N := \sum_{k=3}^{N}(-1)^{N-k}B_N^{-1}E(k,N)f_k$ we deduce

$$g_{N+1} = -B_{N+1}^{-1}K_{N+1}g_N + B_{N+1}^{-1}f_{N+1} \tag{1.31}$$

Moreover,

$$B_{N+1}^{-1} = \frac{1}{b}\frac{2N(N+2)^2}{3+(2N^2+8N+3)(2N^2+4N-1)}\begin{pmatrix} \frac{3}{N+2} & \frac{2N^2+8N+3}{N+2} \\ 2N^2+4N-1 & -1 \end{pmatrix} \tag{1.32}$$

and Equation (1.27) yields

$$-B_N^{-1}K_N = \begin{pmatrix} 1+O\left(\frac{1}{N^2}\right) & \frac{3}{N^2}+O\left(\frac{1}{N^3}\right) \\ O\left(\frac{1}{N^2}\right) & 1+O\left(\frac{1}{N^2}\right) \end{pmatrix}. \tag{1.33}$$

Equations (1.31) and (1.32) and (1.33) give us the result. □

Finally, we get interested in $\sum P_l^{-1}g_l$. Let us recall that $P_l = M_lM_{l-1}...M_3$.

$$\sum_{l=3}^{N}\|P_l^{-1}g_l\| \leq \sum_{l=3}^{N}\|P_l^{-1}\|\|g_l\|.$$

From (1.30) and Lemma 1.4.3, $(g_l)_{l\geq 3}$ is bounded and there exists a constant C_2 such that $\|M_N^{-1}\| \leq \frac{C_2}{N}$ when N is large enough. Then $\sum_{l=3}^{N}P_l^{-1}g_l$ converges and we define its limit

$$z = \sum_{l=3}^{\infty}P_l^{-1}g_l. \tag{1.34}$$

The quantity z will be the initial condition, we need to obtain a bounded solution to (1.17) and (1.18) as is proved now:

Lemma 1.4.5. *The sequence $(z_N)_{N\geq 3}$ satisfying (1.17) and (1.18), and such that $z_3 = -z$ (where z has been defined in (1.34)), is bounded.*

Proof. From (1.25)

$$\begin{aligned} z_{N+1} &= -P_N \times \left(\sum_{l=N+1}^{\infty}P_l^{-1}g_l\right) = -\sum_{l=N+1}^{\infty}M_{N+1}^{-1}M_{N+2}^{-1}...M_l^{-1}g_l \\ &= -M_{N+1}^{-1}g_{N+1} - M_{N+1}^{-1}M_{N+2}^{-1}\sum_{l=N+2}^{\infty}(M_{N+3}^{-1}..M_{l-2}^{-1})(M_{l-1}^{-1}M_l^{-1})g_l. \end{aligned} \tag{1.35}$$

By Lemmas 1.4.4 and 1.4.3 and Equation (1.29), if N is large enough, there exists a constant C independent from b such that

$$\|z_N\| \leq C\frac{2b}{cN}. \tag{1.36}$$

□

Proposition 1.3.6 is now proved for small b. In the next subsection we generalize this result to any b.

1.4.2 Generalization to all possible values of b

Theorem 1.4.6. *For all (k,m,n) such that $k+m+n \geq 2$, $v(k,m,n)$ is an analytic function of b on $\mathbb{R}^{+*}$.*

Corollary 1.4.7. *For all demographic parameters $b > 0$, d, and $c > 0$, Proposition 1.3.6 is true.*

Proof. (of Corollary 1.4.7.) From the end of Section 1.4.1.3, there exists a constant $K > 0$ such that if $b < Kc$, (1.13) is true, which gives

$$\begin{aligned} y_N &= \frac{N^2}{4(N-2)(N-1)}v(N-1,0,1), \\ x_N &= \frac{N}{N-1}\left[v(N-1,1,0) - \frac{2N-1}{4(N-2)}v(N-1,0,1)\right]. \end{aligned} \tag{1.37}$$

As long as $b < Kc$ we then have

$$\begin{aligned} v(k,m,n) = \frac{m(k-n)}{N-1}&\left[v(N-1,1,0) - \frac{2N-1}{4(N-2)}v(N-1,0,1)\right] \\ &+ (k-n)\frac{N^2-(k-n)^2}{4(N-2)(N-1)}v(N-1,0,1). \end{aligned} \tag{1.38}$$

Now from Theorem 1.4.6, for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$, $v(k,m,n)$ is an analytic function of b on $\mathbb{R}^{+*}$. The equality (1.38) of two analytic functions on $]0,Kc[$ extends on $\mathbb{R}^{+*}$. Then Equation (1.16) of Proposition 1.3.6 is true for all $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$ if x_N and y_N are defined for all $N \geq 3$ and for all $b > 0$, by Equation (1.37). From Lemma 1.4.1 $(z_N)_{N\geq 3}$ satisfies Equations (1.17) and (1.18), so Proposition 1.3.6 is true. □

Before proving Theorem 1.4.6, we prove

Lemma 1.4.8. *For every (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$, there exists a strictly positive real number ρ such that $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_\Gamma}) < \infty$.*

Proof. We define the random number $L \in \mathbb{Z}_+$ of return of $\mathcal{Z}$ in $\{N = 2\}$ before reaching Γ, and $\mathcal{T}_2^{(i)}$ the i-th time of return of $\mathcal{Z}$ in $\{N = 2\}$ ($T_2^{(0)} = 0$ and $\mathcal{T}_2^{(1)} = \mathcal{T}_{\{2\}}$).

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_\Gamma}) &\leq \sum_{l=0}^{\infty} \mathbb{E}_{k,m,n}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{(l+1)}} \mathbf{1}_{L=l}\right) \qquad \text{as } \mathcal{T}_\Gamma \mathbf{1}_{L=l} \leq \mathcal{T}_2^{(l+1)} \mathbf{1}_{L=l} \\
&= \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{\substack{(k',m',n') \notin \Gamma | \\ k'+m'+n'=2 \text{ or} \\ (k',m',n')=(k,m,n)}} \mathbb{E}_{k,m,n}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{(l+1)}} \mathbf{1}_{Z_{\mathcal{T}_2^{(l)}}=(k',m',n')} \mathbf{1}_{L=l}\right) \\
&\leq \max_{\substack{(k',m',n') \notin \Gamma | \\ k'+m'+n'=2 \text{ or} \\ (k',m',n')=(k,m,n)}} \mathbb{E}_{k',m',n'}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_{\{2\}}}\right) \times \sum_{l=0}^{\infty} \mathbb{E}_{k,m,n}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{(l)}} \mathbf{1}_{L \geq l}\right),
\end{aligned}$$

by strong Markov property in $\mathcal{T}_2^{(l)}$. We now define

$$S = \max_{\substack{(k',m',n') | \\ k'+m'+n'=2 \text{ or} \\ (k',m',n')=(k,m,n)}} \mathbb{E}_{k',m',n'}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_{\{2\}}} \mathbf{1}_{L \geq 1}\right)$$

and prove that for every l,

$$\mathbb{E}_{k,m,n}\left((1+\rho)^{\mathcal{T}_2^{(l)}} \mathbf{1}_{L \geq l}\right) \leq S^l.$$

The result is obviously true for $l = 0$ and is proved recursively for every l by using strong Markov property in $T_2^{(l-1)}$ as previously. Now from Proposition 1.2.1, for every (k, m, n) there exists $\rho > 0$ such that $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_{\{2\}}}) < \infty$. Then by the Dominated Convergence Theorem, $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_{\{2\}}} \mathbf{1}_{L \geq 1}) \underset{\rho \to 0}{\longrightarrow} \mathbb{P}_{k,m,n}(L \geq 1) < 1$. Hence there exists ρ_0 such that if $\rho < \rho_0$, $S < 1$ and then $\mathbb{E}_{k,m,n}((1+\rho)^{\mathcal{T}_\Gamma}) < \infty$. □

Proof. (of Theorem 1.4.6) We need to study the dependence of the probability u in the fecundity parameter b, so we denote by $u((k, m, n), \delta, b)$ the fixation probability of allele a when $Z_0 = (k, m, n)$ and $v((k, m, n), b)$ its derivative with respect to δ. If $u((k, m, n), ., .)$ is an analytic function of (b, δ) on $\mathbb{R}^{+*} \times \mathbb{R}$, then $v((k, m, n), .)$ is an analytic function of b on $\mathbb{R}^{+*}$. Now,

$$u((k,m,n),\delta,b) = \sum_{l \geq 1} \sum_{(i_1,..i_l) \in S_{(k,m,n) \to \Gamma_a}} \pi_{i_1 i_2}^{\delta,b} ... \pi_{i_{l-1} i_l}^{\delta,b},$$

where $\pi^{\delta,b}_{i_k i_{k+1}}$ is the transition probability from state i_k to state i_{k+1} and an analytic function of (b,δ) on $\mathbb{R}^{+*}\times\mathbb{R}$. u is then the simple limit of analytic functions on $\mathbb{R}^{+*}\times\mathbb{R}$. By (9.13.1) and (9.13.2) of Dieudonné (1969), a sequence of analytic functions $(f_n)_{n\in\mathbb{N}}$ defined on an open set S of $\mathbb{C}$ which converges simply towards a function f on S , is proved to converge uniformly on every compact subset of S as long as $\{f_n, n\in\mathbb{N}\}$ is relatively compact. We extend the functions $\pi^{\delta,b}_{i_k i_{k+1}}$ on the open set $E_1^\beta\times E_2^\beta$ where $\beta\in\mathbb{R}^{+*}$ and

$$E_1^\beta=\{z\in\mathbb{C}|Re(z)>0,|Im(z)|<\beta Re(z)\},$$

$$E_2^\beta=\{z\in\mathbb{C}||Re(z)|<d/2,|Im(z)|<\beta(d-|Re(z)|+2c)\}.$$

We set $b=b_r+ib_i\in E_1^\beta$, $\delta=\delta_r+i\delta_i\in E_2^\beta$ and denote by $P^{b,\delta}_{(k,m,n)(k',m',n')}$ the analytic extension of $\pi^{b,\delta}_{(k,m,n)(k',m',n')}$ on $E_1^\beta\times E_2^\beta$. For all $(b,\delta)\in E_1^\beta\times E_2^\beta$ and for all (k,m,n) and (k',m',n') neighbors in $\mathbb{N}^3_{**}$:

$$\left|P^{b,\delta}_{(k,m,n)(k',m',n')}\right|\le\sqrt{1+\beta^2}\,P^{b_r,\delta_r}_{(k,m,n)(k',m',n')}=\sqrt{1+\beta^2}\,\pi^{b_r,\delta_r}_{(k,m,n)(k',m',n')}.$$

Indeed, let us make the computation if $(k',m',n')=(k,m-1,n)$,

$$\begin{aligned}
\left|P^{b,\delta}_{(k,m,n)(k,m-1,n)}\right| &= \left|\frac{(d+\delta+c(N-1))m}{bN+dN+\delta m+cN(N-1)}\right| \\
&\le \frac{|(d+\delta+c(N-1))m|}{Re(bN+dN+\delta m+cN(N-1))} \\
&= \frac{\sqrt{(d+\delta_r+c(N-1))^2m^2+\delta_i^2m^2}}{b_rN+dN+\delta_rm+cN(N-1)} \\
&\le \frac{(d+\delta_r+c(N-1))m\left(\sqrt{1+\frac{\delta_i^2}{(d+\delta_r+c(N-1))^2}}\right)}{b_rN+dN+\delta_rm+cN(N-1)} \\
&\le \frac{(d+\delta_r+c(N-1))m\sqrt{1+\beta^2}}{b_rN+dN+\delta_rm+cN(N-1)} \qquad \text{since } \delta\in E_2^\beta \\
&= \sqrt{1+\beta^2}\,P^{b_r,\delta_r}_{(k,m,n)(k,m-1,n)}
\end{aligned}$$

Computations are similar for other possible transitions. Then since $\sqrt{1+\beta^2}\le 1+\beta^2$,

$$\sum_{l\geq 1}^{L}\sum_{(i_1,..i_l)\in S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}}|P^{\delta,b}_{i_1i_2}...P^{\delta,b}_{i_{l-1}i_l}| \leq \sum_{l\geq 1}^{L}(1+\beta^2)^l \sum_{(i_1,..i_l)\in S_{(k,m,n)\to\Gamma_a}} \pi^{\delta_r,b_r}_{i_1i_2}...\pi^{\delta_r,b_r}_{i_{l-1}i_l}$$
$$\leq \sum_{l\geq 1}^{L}(1+\beta^2)^l \mathbb{P}_{k,m,n}(\mathcal{T}_{\Gamma_a}=l)$$
$$\leq \mathbb{E}_{k,m,n}((1+\beta^2)^{\mathcal{T}_{\Gamma_a}}\mathbf{1}_{\mathcal{T}_{\Gamma_a}<\infty})$$
$$\leq \mathbb{E}_{k,m,n}((1+\beta^2)^{\mathcal{T}_{\Gamma}})$$

since, if $\mathcal{T}_{\Gamma_a}<\infty$, $\mathcal{T}_{\Gamma_a}=\mathcal{T}_{\Gamma}$. Lemma 1.4.8 allows to conclude. □

In the following subsection, we establish some properties of the first-order derivative $v(k,m,n)$.

1.4.3 Boundedness and sign of v

Proposition 1.4.9. *(i) For all demographic parameters b, d and c, v is a bounded function of (k,m,n).*

(ii) Assume $k\geq n$, $v_{k,m,n}=\mathbb{E}_{(k,m,n)}\left[\int_0^T Lv(Z_t)dt\right]\geq 0$ where $T=\inf\{t,k_t=n_t \text{ or } m_t=n_t=0\}$.

(iii) $v(k,m,n)$ has the same sign than $k-n$.

Proof. (i) is a consequence of Equation (1.36) and (iii) is a consequence of (ii). For (ii), by Proposition 1.3.6, it suffices to prove the result when $k>n$. The function v being bounded in (k,m,n) (by (i)), Dynkin's formula stopped at the stopping time T gives us that

$$\mathbb{E}_{k,m,n}[v(Z_T)]=v(k,m,n)-\mathbb{E}_{(k,m,n)}\left[\int_0^T Lv(Z_t)dt\right].$$

Using that $v(Z_T)=0$ (from Proposition 1.3.6), we get the result. □

Notice that the sign of δ is not sufficient to know whether the allele a has a larger fixation probability than a neutral allele, or not. This property depends on the initial genetic repartition of the population: if there are more alleles A (resp. a) initially, then allele a has a lower fixation probability than a neutral allele if and only if $\delta>0$ (resp. $\delta<0$). In Section 1.5, we will get interested in the particular case where the allele a is a mutant appearing in the population. In this case, at mutation time, there is only one individual with genotype Aa and no individual with genotype aa,

then the population starts from a state of the form $(k,1,0)$. As the derivative of u with respect to δ is $-v$, the fixation probability of allele a is then:

$$u((k,1,0),\delta) = \frac{1}{2(k+1)} - \delta\left(\frac{k}{k+1}x_{k+1} + \frac{k(2k+1)}{(k+1)^2}y_{k+1}\right) + o(\delta)$$

1.4.4 Proof of Proposition 1.3.7

As in computations for v, Proposition 1.3.7 is true if we can find a bounded sequence $(z'_N)_{N\geq 2}$ which is solution of (1.22) and (1.23). To prove this, we use a similar proof as for $\delta' = 0$ (Section 1.4.1). Setting

$$\begin{aligned} h_k &= f'_k \qquad \forall k \geq 4 \\ h_3 &= f'_3 - D'_3\tilde{C}'^{-1}_2\tilde{f}'_2, \end{aligned}$$

we easily obtain that for all $N \geq 3$:

$$B'_N z'_{N+1} = (C'_N + K'_N)z'_N + \sum_{k=3}^{N}(-1)^k E'(N,k)h_k \tag{1.39}$$

with

$$\begin{aligned} K'_3 &= D'_3\tilde{C}'^{-1}_2\tilde{B}'_2 \\ K'_N &= D'_N(C'_{N-1} + K'_{N-1})^{-1}B'_{N-1} \qquad \forall N \geq 4 \\ E'(k,k) &= I_2 \qquad \forall k \geq 3 \\ E'(N,k) &= D'_N(C'_{N-1} + K'_{N-1})^{-1}E'(N-1,k) \\ &= K'_N B'^{-1}_{N-1}E'(N-1,k) \qquad \forall N \geq k+1 \end{aligned}$$

Notice here that the detailed computation of h_3 shows that h_3 does not depend on x_2 and y_2 (which are not known) but only on $x_2 + \frac{3}{2}y_2$. The only difficulty in adapting the proof of Section 1.4.1 is when proving that there exists a constant C such that for all N, $\|B'^{-1}_N h_N\| \leq \frac{C}{N^2}$. Note that we have

$$\begin{aligned} B'^{-1}_N = \frac{N-1}{b}&\frac{N+1}{(2N^2-2N-1)(N^2+N-3/2)+1/2} \\ &\times \begin{pmatrix} \frac{N^2+N-3/2}{N+1} & \frac{1}{N+1} \\ -\frac{1}{2} & 2N^2-2N-1 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

From Equations (1.28), (1.30) and (1.35),

$$y_N = \frac{C_1}{N} + \frac{C_2}{N^2} + O\left(\frac{1}{N^3}\right).$$

Then

$$\left\| \begin{pmatrix} \frac{N^2+N-3/2}{N+1} & \frac{1}{N+1} \\ -\frac{1}{2} & 2N^2-2N-1 \end{pmatrix} h_N \right\| = O(1) \quad \text{and} \quad \|B_N'^{-1} h_N\| = O\left(\frac{1}{N^2}\right).$$

We now know that if the birth parameter b is small enough compared to c, then w is effectively defined as in Formula (1.14). To generalize this result to all possible values of parameters b and c, we adapt the proof of Theorem 1.4.6 and Corollary 1.4.7 to δ', without any difficulty. Note here that for all demographic parameters, w is a positive bounded function of (k, m, n).

1.4.5 Proof of the analyticity of $u(k, m, n)$

To conclude these results, we now prove that $u((k, m, n), \delta, \delta')$ is an analytic function of (δ, δ') in the neighborhood of $(0, 0)$.

Proof. We use analytic extension arguments as in the proof of Theorem 1.4.6. Here δ and δ' are complex numbers, denoted by $\delta = \delta_r + i\delta_i$ and $\delta' = \delta_r' + i\delta_i'$. We take $(\delta, \delta') \in (E^\beta)^2$ with $E^\beta = \{z \in \mathbb{C} | |Re(z)| < d/2, |Im(z)| < \beta(d - |Re(z)| + 2c)\}$, and denote by $\pi^{\delta,\delta'}_{(k,m,n)(k',m',n')}$ the transition probability for Z from (k, m, n) to one of its neighbor (k', m', n') and $P^{\delta,\delta'}_{(k,m,n)(k',m',n')}$ the analytic continuation of $\pi^{\delta,\delta'}_{(k,m,n)(k',m',n')}$ on $(E^\beta)^2$. Then,

$$\begin{aligned} \left| P^{\delta,\delta'}_{(k,m,n)(k',m',n')} \right| &\leq (1+\beta^2) P^{\delta_r,\delta_r'}_{(k,m,n)(k',m',n')} \\ &= (1+\beta^2) \pi^{\delta_r,\delta_r'}_{(k,m,n)(k',m',n')}. \end{aligned}$$

Indeed, it is proved by making the computation for all possible transitions as in the proof of Theorem 1.4.6 and the conclusion follows similarly. □

Theorem 1.3.4 is now proved.

1.5 Mutational time scale: convergence and extinction vortex

Understanding and quantifying the extinction risk of a population is a very important issue, in particular within the framework of species conservation Gilpin & Soulé (1986). We now get interested in a phenomenon called "mutational meltdown" Lynch et al. (1995): within small populations, inbreeding favors the fixation of deleterious alleles that would disappear in an infinite size population Crow & Kimura

(1970); Champagnat & Méléard (2007); Metz et al. (1996). This phenomenon is then characterized by more and more frequent fixations of deleterious alleles, which creates an extinction vortex and leads to a rapid extinction of the population (Lande (1994); Gilpin & Soulé (1986)). We wish now to observe this acceleration of mutation fixations. To this end, we introduce mutations in our model, and consider a different time scale.

1.5.1 General model

As introduced in Section 1.2, each individual is now characterized by its genotype $x \in \mathbf{G} := \{\{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^G\}^2$. Now every DNA strand can mutate during the individual lifetime, at rate $\mu_K := \mu/K$. K is a scaling parameter that will go to infinity, following a rare mutation hypothesis, which is usual in evolutionary genetics Lande (1994); Champagnat (2006). For every $a, a' \in \{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^G$, we define the probability $M(a, a')$ that a DNA strand a mutates to a' knowing that a mutates. The population can then be represented at time t by

$$Z^K : t \mapsto \sum_{i=1}^{N_t^K} \delta_{x_t^{i,K}},$$

where N_t^K is the size of population Z^K at time t and $x_t^{i,K}$ is the genotype of the i-th individual in population Z^K at time t. Z_t^K belongs to the discrete space:

$$E = \left\{ \sum_{i=1}^{N} \delta_{(x_1^i, x_2^i)}, N \in \mathbb{Z}_+, (x_1^i, x_2^i) \in \mathbf{G}\ \forall i \right\},$$

where E is equipped with the norm $r(\nu_1, \nu_2) = \sum_{x \in \mathbf{G}} |\nu_1(x) - \nu_2(x)|$ and its discrete topology. We denote by $\mathbb{D}([0, \infty), E)$ the Skhorohod space of left limited right continuous functions from $\mathbb{R}^+$ to E, endowed with the Skhorohod topology. We denote by $b(x, Z)$ the birth rate of an individual with genotype x in the population Z, and assume that there exists a constant $\overline{C}$ such that for every Z with size N, $\sum_{x \in \mathbf{G}} b(x, Z) \leq \overline{C} N$. As in Section 1.2, individuals can die either naturally, or due to competition with other individuals, and when the population size reaches 2 we assume that no death can occur. We denote by $d(x, Z)$ the death rate of a given individual with genotype x in the population Z and assume that for every x, $d(x, Z)$ is bounded from below by some positive power of the population size. For all $K > 0$ and for all real bounded mesurable function f on E, if $Z = \sum_{i=1}^{N} \delta_{x^i}$ with $x^i = (x_1^i, x_2^i)$, the generator of the Markov process Z^K is:

$$
\begin{aligned}
L^K f(Z) = & \sum_{x\in\mathbf{G}} b(x,Z)(f(Z+\delta_x)-f(Z)) \\
& + \sum_{i=1}^{N} d(x^i,Z)(f(Z-\delta_{x^i})-f(Z)) \\
& + \sum_{i=1}^{N} \frac{\mu}{K} \sum_{y\in\{\mathcal{A},\mathcal{C},\mathcal{G},\mathcal{T}\}^G} M(x_1^i,y)(f(Z-\delta_{x^i}+\delta_{(y,x_2^i)})-f(Z)) \\
& + \sum_{i=1}^{N} \frac{\mu}{K} \sum_{y\in\{\mathcal{A},\mathcal{C},\mathcal{G},\mathcal{T}\}^G} M(x_2^i,y)(f(Z-\delta_{x^i}+\delta_{(x_1^i,y)})-f(Z)).
\end{aligned}
$$

Notations: When the population is monomorphic, i.e. every individual has same genotype x, we assume that the population follows a neutral logistic birth-and-death process as presented in Section 1.3.2, and we denote by $b(x)$, $d(x)$ and $c(x)$ the birth, and natural and competition death rates (denoted b, d, and c in Section 1.3.2). For all demographic parameters b, d, and c, we also define the stationary law $l(.,b,d,c)$ of the population size of this neutral logistic birth-and-death process. l satisfies the stationary equations system:

$$
\begin{cases}
b(N-1)l(N-1,b,d,c)+(d+cN)(N+1)l(N+1,b,d,c) \\
\qquad\qquad = N(b+d+c(N-1))l(N,b,d,c) \quad \forall N\geq 3 \\
2bl(2,b,d,c) = 3(d+2c)l(3,b,d,c).
\end{cases}
$$

Then for all $N\geq 2$,

$$
l(N,b,d,c) := \frac{\frac{1}{N}\prod_{k=2}^{N-1}\frac{b}{d+kc}}{\sum_{i=2}^{\infty}\frac{1}{i}\prod_{j=2}^{i-1}\frac{b}{d+jc}}. \tag{1.40}
$$

We now rescale time when K goes to infinity, in order to observe mutation apparitions. More precisely, the mean time of apparition of a mutation being equal to $1/\mu_K \sim K$, we accelerate time by multiplying t by K.

1.5.2 Convergence and limiting process in the adaptive dynamics asymptotics

Theorem 1.5.1. *For all $0<t_1<...<t_n$, the n-tuple $(Z^K_{Kt_1},...,Z^K_{Kt_n})$ converges in law towards the process $(N_{t_1}\delta_{S_{t_1}},...,N_{t_n}\delta_{S_{t_n}})$ where*

(i) *$(S_t)_{t>0}$ is a Markov jump process that jumps from a homozygous genotype $x^{(1)} = (x_1, x_1)$ to another homozygous genotype $x^{(2)} = (x_2, x_2)$ where x_1 and x_2 are in $\{\mathcal{A}, \mathcal{C}, \mathcal{G}, \mathcal{T}\}^G$, at rate $\tau(x^{(1)}, x^{(2)})$.*

(ii)

$$\tau(x^{(1)}, x^{(2)}) = 2\mu M(x_1, x_2) \times \sum_{N=2}^{\infty} N f((N-1,1,0), x^{(1)}, x^{(2)}) l(N, b(x^{(1)}), d(x^{(1)}), c(x^{(1)})), \tag{1.41}$$

where $f((k,m,n), x^{(1)}, x^{(2)})$ is the probability that, starting from k individuals with genotype $x^{(1)}$, m with genotype (x_1, x_2), and n with genotype $x^{(2)}$, the population gets finally monomorphic with genotype $x^{(2)}$. In the particular case where only the natural death rate differs between individuals with genotypes $x^{(1)}$ and $x^{(2)}$, as in Equation (1.10),

$$f((N-1,1,0), x^{(1)}, x^{(2)}) = u((N-1,1,0), d(x_1, x_2) - d(x^{(1)}), d(x^{(2)}) d(x^{(1)}))$$

where $d(x^{(1)})$, $d((x_1, x_2))$, and $d(x^{(2)})$ are the respective natural death rates of individuals with genotype $x^{(1)}$, (x_1, x_2) and $x^{(2)}$ (the generalization of genotypes AA, Aa, and aa in Section 1.3.2), and u has been studied in Section 1.3.

(iii) *Conditionally to $(S_{t_1}, ..., S_{t_n}) = (x^{(1)}, ..., x^{(n)})$, the random variables N_{t_1}, ..., N_{t_n} are mutually independent and N_{t_i} has law $l(., b(x^{(i)}), d(x^{(i)}), c(x^{(i)}))$ for all i.*

At this mutational time scale, at every time t, the population is therefore almost surely monomorphic and the process $(N_t \delta_{S_t})_{t \geq 0}$ describes the successive fixations of mutations. Indeed, a jump of the limiting process S corresponds to a change in the genotype of every individual of the population, i.e. a mutation fixation. This previous theorem is directly obtained from Champagnat & Lambert (2007), except from a few details in the proof, which are given in Appendix A.

1.5.3 The extinction vortex

In this section we focus on the jump process S and assume that all mutations have the same effect than described in Equation (1.10), i.e. when x_1 mutates to x_2, individuals with genotypes $x^{(1)}$, (x_1, x_2) and $x^{(2)}$ all have same fecundity b and competition parameter c, but

$$d(x_1, x_2) = d(x^{(1)}) + \delta, \quad \text{and} \quad d(x^{(2)}) = d(x^{(1)}) + \delta'.$$

What is more, we exclude overdominance cases by assuming that $\delta < \delta'$. The jump rate τ of the limiting process S of Theorem 1.5.1 (Equation (1.41)) when individuals have birth rate b, natural death rate d, and competition rate c is now denoted by

$$\tau(d, \delta, \delta') = \sum_{N=2}^{\infty} N u((N-1, 1, 0), d, \delta, \delta') l(N, d) \tag{1.42}$$

(the dependence in parameters b and c is hidden and, to simplify notations, we assumed $\mu = 1/2$). This rate is also the rate of fixation of a deleterious mutation with size (δ, δ'). Let us recall that the extinction vortex is due to more and more rapid fixations of deleterious mutations in the population. We then wish to prove that the mean time to fixation of a deleterious mutation decreases when the number of already fixed mutations increases. Now when a deleterious mutation gets fixed, the natural death rate of all individuals is increased by δ'. The vortex is then due to the fact that the mean time to fixation of a deleterious mutation is a decreasing function of the natural death rate d of individuals, which is proved in the next theorem.

Theorem 1.5.2. *Let us fix the demographic parameter c and assume that $\mathbb{E}(N_0^2) < \infty$. If $\delta > 0$ and $\delta' > \delta$, and if b is small enough, the mean time to a jump of process S, $T(d, \delta, \delta') = 1/\tau(d, \delta, \delta')$ is a decreasing function of d, the natural death rate of individuals.*

Here we underline the dependence of all quantities in d, by denoting respectively by $u((k, m, n), d, \delta, \delta')$, $v((k, m, n), d)$, and $w((k, m, n), d)$ the fixation probability defined in Section 1.3 and its derivatives, when individuals have natural death rate d. We also denote by $l(., d)$ the stationary law of the population size (Equation (1.40)). We first need to prove the following lemma:

Lemma 1.5.3. *If d and d' are two non negative real numbers such that $d' > d$, then there exists an integer N_0 such that for all $N \leq N_0$, $l(N, d') \geq l(N, d)$, and for all $N > N_0$, $l(N, d') < l(N, d)$.*

Proof. Let us define $q(N) = \frac{l(N,d')}{l(N,d)}$. Equation (1.40) gives us that $q(N+1) = \frac{d+cN}{d'+cN} q(N)$, then if $d' > d$, $q(N)$ is a strictly decreasing function of N. Next,

$$q(2) = \frac{\frac{1}{2} \sum_{i=2}^{\infty} \frac{1}{i} \prod_{j=2}^{\infty} \frac{b}{d+jc}}{\frac{1}{2} \sum_{i=2}^{\infty} \frac{1}{i} \prod_{j=2}^{\infty} \frac{b}{d'+jc}},$$

hence $q(2) > 1$. Finally, if $q(N) > 1$ for all N then $l(N, d') > l(N, d)$ for all N which is absurd as $l(., d)$ and $l(., d')$ are probability measures. Then there exists an integer N_0 such that for all $N > N_0$, $q(N) < 1$ and for all $N \leq N_0$, $q(N) \geq 1$. □

Proof. (Theorem 1.5.2) From Theorem 1.3.4, the mean time to fixation of a mutation is $T(d,\delta,\delta') = 1/\tau(d,\delta,\delta')$ with

$$\tau(d,\delta,\delta') = \frac{1}{2} - \left[\sum_{N=2}^{\infty} N(\delta v((N-1,1,0),d) + \delta' w((N-1,1,0),d))l(N,d)\right] + o(|\delta| + |\delta'|) \tag{1.43}$$

where the differentiability of the infinite sum in (1.42) is obtained as in the proof of Proposition 1.3.5. Then if $d' > d$,

$$\begin{aligned}
\tau(d',\delta,\delta') - \tau(d,\delta,\delta') &= \sum_{N=2}^{\infty} N(\delta v((N-1,1,0),d) + \delta' w((N-1,1,0),d))l(N,d) \\
&\quad - \sum_{N=2}^{\infty} N(\delta v((N-1,1,0),d') + \delta' w((N-1,1,0),d'))l(N,d') \\
&\quad + o(|\delta| + |\delta'|) \\
&= \delta \sum_{N=2}^{\infty} Nl(N,d)(v((N-1,1,0),d) - v((N-1,1,0),d')) \\
&\quad - \delta \sum_{N=2}^{\infty} Nv((N-1,1,0),d')(l(N,d') - l(N,d)) \\
&\quad + \delta' \sum_{N=2}^{\infty} Nl(N,d)(w((N-1,1,0),d) - w((N-1,1,0),d')) \\
&\quad - \delta' \sum_{N=2}^{\infty} Nw((N-1,1,0),d')(l(N,d') - l(N,d)) \\
&\quad + o(|\delta| + |\delta'|).
\end{aligned}$$

Defining N_0 as in Lemma 1.5.3, we obtain:

$$\begin{aligned}\tau(d',\delta,\delta')-\tau(d,\delta,\delta') =& \delta\sum_{N=2}^{\infty} Nl(N,d)(v((N-1,1,0),d)-v((N-1,1,0),d'))\\ &+\delta'\sum_{N=2}^{\infty} Nl(N,d)(w((N-1,1,0),d)-w((N-1,1,0),d'))\\ &-\delta\sum_{N=2}^{\infty}(Nv((N-1,1,0),d')-N_0v((N_0-1,1,0),d'))(l(N,d')-l(N,d))\\ &-\delta'\sum_{N=2}^{\infty}(Nw((N-1,1,0),d')-N_0w((N_0-1,1,0),d'))(l(N,d')-l(N,d))\\ &+o(|\delta|+|\delta'|)\quad \text{the added terms being equal to 0,}\end{aligned} \tag{1.44}$$

which gives, if $w((k,m,n),d)=\delta v((k,m,n),d)+\delta' w((k,m,n),d)$,

$$\begin{aligned}\tau(d',\delta,\delta')-\tau(d,\delta,\delta') =& \sum_{N=2}^{\infty} Nl(N,d)(w((N-1,1,0),d)-w((N-1,1,0),d'))\\ &-\sum_{N=2}^{\infty}(Nw((N-1,1,0),d')-N_0w((N_0-1,1,0),d'))(l(N,d')-l(N,d))\\ &+o(|\delta|+|\delta'|)\end{aligned} \tag{1.45}$$

Let us now prove first that $N\mapsto Nw((N-1,1,0),d')$ is increasing and next that $d\mapsto(w((N-1,1,0),d)$ is decreasing. These two results imply Theorem 1.5.2 and will be consequences of two following lemmas. We first prove as in the proof of Theorem 1.4.6 that $u((k,m,n),\delta,\delta')$ is an analytic function of (d,δ,δ') on $\mathbb{R}^+\times\mathbb{R}^2$, therefore we can define the partial derivative $\partial w((k,m,n),d)/\partial d$ for all $(k,m,n)\in\mathbb{N}^3_{**}$. Next, using Proposition 1.3.1, we prove as in the proof of Proposition 1.3.5 and the proof of Theorem 4.1 of Champagnat & Lambert (2007) that there exists a constant C such that for all (k,m,n) such that $k+m+n=N$,

$$\left|\frac{\partial w}{\partial d}(k,m,n)\right|\leq CN^2. \tag{1.46}$$

Notice that the infinitesimal generator L (Equation (1.11)) is the sum of two generators

$$(Lf)(k,m,n)=(L_bf)(k,m,n)+(L_df)(k,m,n)$$

where

$$L_b f(Z) = \sum_{i=1}^{3} b_i(Z)(f(Z+e_i) - f(Z)), \quad \text{and}$$
$$L_d f(Z) = (d + c(N-1)) \times [kf(k-1,m,n) + mf(k,m-1,n) + nf(k,m,n-1) - Nf(k,m,n)].$$

Since $\partial Lw/\partial d = 0$ (from (1.15) and (1.20)),

$$\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(k,m,n) = \frac{-(L_d w(.,d))(k,m,n)}{d + c(N-1)}. \tag{1.47}$$

Notice also that

$$\begin{aligned}(L_d w(.,d))(N-1,1,0) = (d + c(N-1))[&(N-1)w(N-2,1,0,d) \\ &- Nw(N-1,1,0,d)],\end{aligned} \tag{1.48}$$

so if we prove that $(L_d w(.,d'))(N-1,1,0) \leq 0$ for all $N \geq 2$, then $N \mapsto Nw((N-1,1,0),d')$ is increasing. In fact we prove the

Lemma 1.5.4. *If b is small enough and $\delta' > \delta$, then for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$,*

$$\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(k,m,n) \geq 0.$$

Proof. (Lemma 1.5.4) There exists a constant $C > 0$ independent from b, d, and c, such that for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$,

$$\begin{aligned}(Lw(.,d))(k,m,n) &= (L_d w(.,d))(k,m,n)\left(1 + \frac{b}{d + c(N-1)}\right) \\ &\quad + \left((L_b w(.,d))(k,m,n) - \frac{b}{d + c(N-1)}(L_d w(.,d))(k,m,n)\right) \\ &= -\frac{\delta m(k-n) + \delta' n N_A}{2N(N-1)} = -\frac{(\delta' - \delta)nm + k(\delta m + 2\delta' n)}{2N(N-1)} \\ &\leq \frac{-C(km + mn + kn)}{2N(N-1)}.\end{aligned}$$

Next, detailed computations give us that there exists a constant C' independent from b such that

$$\begin{aligned}
&\left|(L_b w(.,d))(k,m,n) - \frac{b}{d+c(N-1)}(L_d w(.,d))(k,m,n)\right| \\
&\leq \delta b\left[|k-n|\left(m|x_{N+1}-x_{N-1}| + \frac{N^2-(k-n)^2}{N}|y_{N+1}-y_{N-1}|\right)\right] \\
&+ \delta' b[N_A n|x_{N+1}-x_{N-1}| + mN|x'_{N+1}-x'_{N-1}| + (2N-N_A)N_A|y_{N+1}-y_{N-1}| \\
&\qquad + (2N-N_A)N_A|y'_{N+1}-y'_{N-1}|)] \\
&+ bC'\frac{km+mn+kn}{N}(|x_{N+1}|+|x_{N-1}|+|x'_{N+1}|+|x'_{N-1}| \\
&\qquad\qquad + |y_{N+1}|+|y_{N-1}|+|y'_{N+1}|+|y'_{N-1}|)
\end{aligned}$$

Now, from Equations (1.28), (1.30) and (1.35), we obtain that $\|z_{N+1}-z_{N-1}\| \leq C''/N^2$ for all $N \geq 2$, for a constant C''. Finally from Equations (1.35) and (1.36), when b is small enough, there exists a constant C''' independent from b such that $\|z_{N+1}\| < \frac{C'''}{N}$ for all $N \geq 2$. The same results are similarly proved for z', then if b is small enough, for all $(k,m,n) \in \mathbb{N}^3_{**}$,

$$\left|L_b w(k,m,n) - \frac{b}{d+c(N-1)}L_d w(k,m,n)\right| < \frac{C(km+mn+kn)}{2N(N-1)}$$

which gives that $L_d w(k,m,n) \leq 0$ for all (k,m,n) and the result by (1.47). □

We finally prove that

Lemma 1.5.5. *If b is small enough and $\delta' > \delta$, then for all (k,m,n) in $\mathbb{N}^3_{**}$,*

$$\frac{\partial w((k,m,n),d)}{\partial d} = -\mathbb{E}_{(k,m,n)}\int_0^{T_\Gamma}\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(Z_t)dt. \tag{1.49}$$

Proof. (Lemma 1.5.5) We use Dynkin's formula starting from $(k,m,n) = Z_0$ and stopped at time $T_N = \inf\{t > 0, N_t \geq N\}$ for $N \geq N_0$:

$$\mathbb{E}\left(\frac{\partial w(Z_{T_\Gamma \wedge T_N},d)}{\partial d}\right) = \frac{\partial w(Z_0,d)}{\partial d} + \mathbb{E}\left(\int_0^{T_\Gamma \wedge T_N}\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(Z_s)ds\right).$$

Since $(L\partial w/\partial d(.,d))(Z) \geq 0$ for all $Z \in \mathbb{N}^3_{**}$ (Lemma 1.5.4), then

$$\left(\int_0^{T_\Gamma \wedge T_N}\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(Z_s)ds\right)_{N \geq N_0}$$

is an increasing sequence of positive random variables since $T_N \leq T_{N+1}$ when $N \geq N_0 = k+m+n$. From the monotone convergence theorem, since $T_\Gamma \wedge T_N \underset{N\to\infty}{\longrightarrow} T_\Gamma$ p.s. (Proposition 1.2.2),

$$\mathbb{E}_{(k,m,n)}\left[\int_0^{T_\Gamma \wedge T_N}\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(Z_s)ds\right] \underset{N\to\infty}{\longrightarrow} \mathbb{E}_{(k,m,n)}\left[\int_0^{T_\Gamma}\left(L\frac{\partial w(.,d)}{\partial d}\right)(Z_s)ds\right].$$

Now, from Equation (1.46), the process $\left(\frac{\partial w(Z_t,d)}{\partial d}\right)_{t\geq 0}$ is uniformly integrable as long as $\mathbb{E}(N_0^2)<\infty$ from Proposition 1.2.2. As it is also a local submartingale, it converges in L^1 when t goes to $+\infty$, which gives that

$$\mathbb{E}_{(k,m,n)}\left(\frac{\partial w(Z_{T_\Gamma\wedge T_N},d)}{\partial d}\right) \underset{N\to\infty}{\longrightarrow} \mathbb{E}_{(k,m,n)}\left(\frac{\partial w(Z_{T_\Gamma},d)}{\partial d}\right).$$

Using that $\partial w(Z_{T_\Gamma},d)/\partial d = 0$, we get the result. □

Finally, (1.47), (1.48) and Lemma 1.5.4 imply that $N\mapsto Nw((N-1,1,0),d)$ is an increasing function of N, and Lemmas 1.5.4 and 1.5.5 give that $w((N-1,1,0),d)$ is a decreasing function of d. □

1.5.4 Numerical results

Equation (1.35) allows us to approximate the sequences $(z_N)_{N\geq 2}$ numerically, and we do the same for $(z'_N)_{N\geq 2}$ and then for τ (Equation (1.43)). In Appendix B of Chapter 2 we give the Maple code that leads to this numeral approximation. Figure 1.1 shows the mean time T to fixation of a deleterious mutation as a decreasing function of d (Theorem 1.5.2), for various values of b, δ, and δ'. For more biological analysis and numerical results, we refer to Coron et al. (2013), presented in the next chapter.

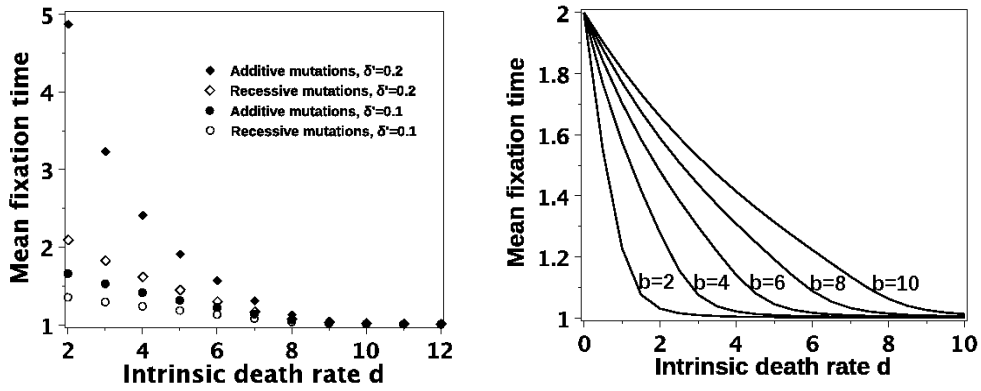
Perspectives

Dans ce chapitre, nous intuitons la forme de l'unique solution sous-linéaire d'un problème de Dirichlet:

$$\begin{cases} (Lv)(k,m,n) = \frac{m(n-k)}{2N(N-1)} \quad \forall (k,m,n)|k+m+n\geq 3 \\ (Lv)(k,m,n) = 0 \quad \forall (k,m,n)|k+m+n=2 \\ v(2,0,0) = v(0,0,2) = 0. \end{cases} \tag{1.50}$$

Le même travail a été fait pour w, solution du problème suivant:

$$\begin{cases} (Lw)(k,m,n) = \frac{-n(2k+m)}{2N(N-1)} \quad \forall (k,m,n)|k+m+n\geq 3 \\ (Lw)(k,m,n) = 0 \quad \forall (k,m,n)|k+m+n=2, \\ w(2,0,0) = w(0,0,2) = 0. \end{cases} \tag{1.51}$$



(A) (B)

Figure 1.1: (A): Relationship between T, the mean time to fixation of a deleterious mutation, and the population intrinsic death rate d as a function of selection and dominance. Open symbols: recessive mutation ($\delta = 0$); closed symbols: additive mutation ($\delta = \delta'/2$); circles: $\delta' = 0.1$; diamonds: $\delta' = 0.2$. Other demographic parameters are $b = 10$, $c = 0.1$, and $m = 1$.(B): Relationship between the mean time to fixation of a deleterious mutation T and parameters b and d. Each curve corresponds to a fixed value of b. Other parameters are $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, $c = 0.1$ and $m = 1$.

Trouver une telle solution correspond à chercher l'unique solution sous-linéaire d'une équation de récurrence linéaire de degré 2 à 3 indices et coefficients non-constants. Dans les deux cas nous avons donc cherché la solution d'une équation de la forme $Lv = P$ où P est un polynôme connu en les variables k, m et n et nous avons exprimé v sous la forme $v = \sum_{i=1}^{d} P_i(k,m,n)x_i(k+m+n)$ où les P_i sont explicités, pour nous ramener à une équation de récurrence à une seule dimension (sur la taille de population $k+m+n$). Ce problème est une extension en dimension 3 du problème étudié dans Champagnat et al. (2012) pour une population haploïde, donc en dimension 2. Pour intuiter la forme de ces deux solutions, nous avons appliqué l'algorithme suivant:

- On pose $v = P(k,m,n)x_1(k+m+n)$ pour une fonction x_1 quelconque. Si $Lv(k,m,n) = P(k,m,n)y_1(k+m+n)$ pour une fonction y_1 quelconque, alors on arrête.
- Sinon, $Lv(k,m,n) = P(k,m,n)y_1(k+m+n)+P_2(k,m,n)y_2(k,m,n)$. On pose alors $v(k,m,n) = P(k,m,n)x_1(k+m+n) + P_2(k,m,n)x_2(k,m,n)$ pour des fonctions x_1 et x_2 quelconques.
- On recommence.

Cet algorithme consiste donc à mettre en évidence des espaces de polynômes propres pour l'opérateur L. Les questions sont alors les suivantes: cet algorithme s'applique-t-il pour tout polynôme P comme dans Champagnat et al. (2012)? Peut-on donner tous les espaces propres de L? Quelles sont les dimensions de ces espaces propres? Peut-on justifier que v est bien de la forme $v(k,m,n) = \sum_{i=1}^{l} P_l(k,m,n) y_l(k+m+n)$ où les P_l sont des polynômes?

A Proof of Theorem 1.5.1

In this article we consider a diploid population and, as seen in Theorem 1.3.4, the diploidy generates interesting formulas for the fixation probability of a non neutral allele. More precisely, this fixation probability is a function of the initial genetic repartition in the population (parameters k, m, and n) and cannot be reduced to a function of the initial numbers of allele A and a in the population, as for a haploid population. At the mutational time scale (Section 1.5), this leads to mutation fixation rates that are different than those obtained in Champagnat & Lambert (2007) for the haploid case.

However, the proof of Theorem 1.5.1 can be seen as an extension of the proof of Theorem 3.1 of Champagnat & Lambert (2007), to the cases where mutations occur during life and not at birth, and where no death can occur when there are two individuals in the population. We now explain why those differences do not hamper the proof of Theorem 3.1 of Champagnat & Lambert (2007), which is constituted of three lemmas.

Proof. **First lemma:** Lemma 6.2 of Champagnat & Lambert (2007) proves that there are no mutation accumulations when parameter K goes to infinity. Using Proposition 1.2.2, the lemma and its proof remain true in our model.

Second lemma: The first part of Lemma 6.3 of Champagnat & Lambert (2007) gives the limiting law of $K\tau_1$ and of the population size at time τ_1 when K goes to infinity, where τ_1 is the first mutation apparition time for the population Z^K. Here the proof is similar but uses different rates: as long as $t < \tau_1$, if the population is initially monomorphic with genotype x, the population size $(N_t^K)_{0<t<\tau_1}$ follows a birth and death process with birth rate $b(x, i\delta_x)i$ and death rate $d(x, i\delta_x)i$ when $N_t^K = i$, and τ_1 is the first point of an inhomogeneous Poisson point process with intensity $(2\mu/K)N_t^K$. Then for any bounded function $f : \mathbb{N} \setminus \{1\} \to \mathbb{R}$,

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(f(N^K_{\tau_1^-})\mathbf{1}_{\{t\geq\tau_1/K\}}) &= 2\mu\int_0^t \mathbb{E}(f(N^K_{Ks})N^K_{Ks}e^{-2\mu/K\int_0^{Ks}N^K_u du}ds)\\ &= 2\mu\int_0^t \mathbb{E}(f(N^0_{Ks})N^0_{Ks}e^{-2\mu/K\int_0^{Ks}N^0_u du}ds)\end{aligned}$$

since the law of N^K_t does not depend on K. The ergodic theorem finally gives us that

$$\lim_{K\to\infty}\mathbb{E}^K(f(N^K_{\tau_1^-})\mathbf{1}_{\{t\geq\tau_1/K\}}) = \frac{\mathbb{E}(Nf(N))}{\mathbb{E}(N)}\int_0^t 2\mu\mathbb{E}(N)e^{-2\mu\mathbb{E}(N)s}ds$$

where N is a random variable with law l defined by (1.40). The second part of Lemma 6.3 of Champagnat & Lambert (2007) gives us that $sup_{K>1}\mathbb{E}^K_{n\delta_x}(N^p_{\tau_1})<\infty$. Here the proof needs to be slightly changed as the population size does not reach 1 in our model. We then define $L_t=\int_0^t \mathbf{1}_{\{N^0_u=2\}}du$ and have

$$\mathbb{E}^K_{n\delta_x}(N^p_{\tau_1}) \leq 2\mu\int_0^\infty \mathbb{E}\left(N^{p+1}_{Ks}exp\left(-\frac{2\mu}{K}L_{Ks}\right)ds\right).$$

We finally prove that there exist λ, λ', $C>0$ such that $\mathbb{P}(L_t\leq\lambda t)\leq Ce^{-\lambda' t}$ as in Champagnat & Lambert (2007), by defining $s_i:=\inf\{s\geq t_{i-1}: N^0_s=2\}$ and $t_i=\inf\{t\geq s_i: N^0_s=3\}$.

Third lemma: The third lemma gives the behavior of ρ_1, the first time where the population becomes monomorphic, and V_1, the genotype of individuals at time ρ_1, if the population initially contains 2 genotypes x and y. This lemma and the end of the proof of Theorem 1.5.1 are easily generalized to our model. □

B Asymptotic behavior of $(K_N)_{N\geq 3}$

The asymptotic behavior of $(K_N)_{N\geq 3}$ is obtained by several bootstrapping steps whose initial and central hypothesis is given by Equation (1.26): $\|K_N\|<c/2$ for all $N\geq 3$. Since $K_{N+1}=D_{N+1}(C_N+K_N)^{-1}B_{N-1}$ for all $N\geq 4$, we get

$$K_{N+1} = \frac{-b}{2(N+1)(N-1)}\frac{d+cN}{N} \times \frac{1}{\left(\frac{b+d+c(N-1)}{N}+K_{12}^N\right)\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)-K_{11}^N K_{22}^N} \begin{pmatrix} \frac{N-2}{N}\left[b+d+c(N-1)+K_{21}^N-K_{11}^N(2N^2-3)\right] & \frac{N-2}{N}\left[\frac{3K_{11}^N+\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)(2N^2+4N-3)}{N+1}\right] \\ (N-1)\left[(2N^2-3)\left(\frac{b+d+c(N-1)}{N}+K_{12}^N\right)-K_{22}^N\right] & \frac{3}{N}\left[\frac{3K_{11}^N+\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)(2N^2+4N-3)}{N+1}\right] \\ +\frac{3}{N}\left[b+d+c(N-1)+K_{21}^N-K_{11}^N(2N^2-3)\right] & -\frac{N-1}{N+1}\left[K_{22}^N(2N^2+4N-3)+3\left(K_{12}^N+\frac{b+d+c(N-1)}{N}\right)\right] \end{pmatrix}$$

Now from Equation (1.26), we know that $c+K_{12}^N$ does not get close to 0 when N is large enough. We then obtain easily that

$$K_N \underset{N\to\infty}{\sim} \begin{pmatrix} -\frac{(c-2NK_{11}^N)b}{2N^2c} & \frac{-b}{N} \\ -b & -\frac{(6c-2NK_{22}^N)b}{2N^2c} \end{pmatrix}, \tag{1.52}$$

which gives that

$$K_N \underset{N\to\infty}{=} \begin{pmatrix} O\left(\frac{1}{N}\right) & \frac{-b}{N}+o\left(\frac{1}{N}\right) \\ -b+o(1) & O\left(\frac{1}{N}\right), \end{pmatrix}$$

and then from Equation (1.52) again that

$$K_N \underset{N\to\infty}{=} \begin{pmatrix} O\left(\frac{1}{N^2}\right) & \frac{-b}{N}+o\left(\frac{1}{N}\right) \\ -b+o(1) & O\left(\frac{1}{N^2}\right). \end{pmatrix}$$

After some calculations, we finally obtain that:

$$\frac{-b}{2(N+1)(N-1)}\frac{d+cN}{N} \times \frac{1}{\left(\frac{b+d+c(N-1)}{N}+K_{12}^N\right)\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)-K_{11}^N K_{22}^N} = -\frac{b}{2c}\left[\frac{1}{N^3}+\frac{2c-d}{cN^4}\right]+O\left(\frac{1}{N^5}\right)$$

and that:

$$\begin{pmatrix} \frac{N-2}{N}\left[b+d+c(N-1)+K_{21}^N-K_{11}^N(2N^2-3)\right] & \frac{N-2}{N}\left[\frac{3K_{11}^N+\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)(2N^2+4N-3)}{N+1}\right] \\ (N-1)\left[(2N^2-3)\left(\frac{b+d+c(N-1)}{N}+K_{12}^N\right)-K_{22}^N\right] & \frac{3}{N}\left[\frac{3K_{11}^N+\left(b+d+c(N-1)+K_{21}^N\right)(2N^2+4N-3)}{N+1}\right] \\ +\frac{3}{N}\left[b+d+c(N-1)+K_{21}^N-K_{11}^N(2N^2-3)\right] & -\frac{N-1}{N+1}\left[K_{22}^N(2N^2+4N-3)+3\left(K_{12}^N+\frac{b+d+c(N-1)}{N}\right)\right] \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} cN+O(1) & 2cN^2+2N(d-2c)+O(1) \\ 2N^3c-2N^2(2c-d)+O(N) & 6cN+O(1) \end{pmatrix}.$$

which gives the result.

2

Quantifying the mutational meltdown in diploid populations

Ce chapitre est constitué de l'article Coron et al. (2013), intitulé "Quantifying the mutational meltdown in diploid populations", écrit avec Sylvie Méléard, Emmanuelle Porcher et Alexandre Robert, et paru dans *The American Naturalist* en Mai 2013. Nous avons ajouté un paragraphe de perspectives à la fin, ainsi que le code Maple dont sont issues les simulations numériques (Appendice B).

ABSTRACT: The mutational meltdown, in which demographic and genetic processes mutually reinforce each other to accelerate the extinction of small populations, has been poorly quantified despite its potential importance in conservation biology. Here, we present a model-based framework to study and quantify the mutational meltdown in a finite diploid population evolving continuously in time and subject to resource competition. We model slightly deleterious mutations affecting the population demographic parameters and we study how the rate of mutation fixation increases as the genetic load increases, a process that we investigate at two time scales: an ecological and a mutational scale. Unlike most previous studies we treat population size as a random process in continuous time. We show that, as deleterious mutations accumulate, the decrease in mean population size accelerates with time, relative to a null model with a constant mean fixation time. We quantify this mutational meltdown via the change in the mean fixation time after each new mutation fixation, and we show that the meltdown appears less severe than predicted by earlier theoretical work. We also emphasize that mean population size alone can be a misleading index of the risk of population extinction; the latter could be better evaluated with additional information on demographic parameters.

Keywords: Population genetics, mutational meltdown, diploid population, logistic birth-and-death process, fixation probability, mildly deleterious mutations.

2.1 Introduction

Many evolutionary and ecological processes operating in natural populations influence, and are influenced by, population abundance or density (e.g. intraspecific and interspecific competition (Volterra (1931); Lotka (1932); Verhulst (1845)), reproduction (Clay & Shaw (1981)), trait evolution (Lande (1976); Cherry (1998)), or fixation of deleterious mutations (Crow & Kimura (1970), pp.418−430). These abundance or density-dependent processes commonly affect population growth, leading to positive (as in the case of cooperation) or negative (as in the case of intraspecific competition) correlations between population growth and abundance/density. Allee effects refer to a positive relationship between population size and the population per capita deterministic growth rate (Stephens & Sutherland (1999)), at low density. They limit population viability because the growth rate of populations with an Allee effect becomes negative below a threshold abundance. This phenomenon alone can lead to extinction, but it may also be associated with gradual genetic deterioration, which reinforces the decline in population abundance and results in an extinction vortex (Gilpin & Soulé (1986)). The mutational meltdown (Lynch & Gabriel (1990)) is a particular form of extinction vortex in which demographic and genetic processes mutually reinforce each other. Spontaneous mildly deleterious mutations (Drake et al. (1998); Lynch et al. (1999); Haag-Liautard et al. (2007)) can go to fixation and accumulate in small populations, leading to reduced growth rate and reduced population size, which in turn speeds up mutation accumulation (Lynch & Gabriel (1990)) and can precipitate population extinction.

Besides environmental and demographic threats, genetic considerations are generally addressed in quantitative assessments of endangered species or population viability (Traill et al. (2007)), minimum viable population sizes (Shaffer (1981); Gilpin & Soulé (1986)) and conservation status (Mace & Purvis (2008)). However, the role of genetic deterioration in the extinction process has long been controversial (e.g. Caughley (1994); Caro & Laurenson (1994)). In spite of several lines of evidence that endangered species are impacted by genetic factors (Spielman et al. (2004)), which may significantly contribute to the risk of extinction in some cases (Saccheri et al. (1998); Blomqvist et al. (2010)), the weight of genetic deterioration mechanisms in limiting population viability remains difficult to evaluate and may be strongly variable among and within species (Robert (2011)). There is thus a need for more quantitative frameworks allowing to quantify the actual contribution

of genetic factors and their interaction with demography, to the risk of extinction. In this paper, we extend existing qualitative treatments of the mutational meltdown (Lynch et al. (1995); Theodorou et al. (2009)) to (*i*) gauge the net effect of the actual acceleration of mutation accumulation on population size, by comparing our model with a null model assuming no effect of the current genetic load on the rate of future mutation accumulation, and (*ii*) examine how demographic parameters affect the strength of the mutational meltdown. To this end, we introduce a new quantitative approach to analyzing mutational meltdown by computing the probability of fixation of slightly deleterious mutations in diploid populations with stochastic population dynamics. We are specifically interested in the reciprocal interaction between population size and fixation of small-effect deleterious mutations (Lande (1994)) in small populations. Unlike most previous studies (e.g. Lynch & Gabriel (1990); Lande (1994)), we do not regard population size as a constant parameter, but instead build on the pioneering work of Champagnat et al. (2006) and treat population size as a random process in continuous time. The probability distribution of population size depends on individual demographic parameters, which are themselves determined by the genotypes of individuals at a large number of loci subject to recurrent deleterious mutation. Using this model of mutation accumulation in diploid populations with stochastic population dynamics, we assess how the demography-genetics (hereafter demo-genetic) feedback accelerates mutation accumulation. Using a null model, we specifically seek to disentangle the relative contribution of two distinct phenomena to extinction risk: first, accumulation of deleterious mutations if the mutational meltdown is neglected, and second the progressive increase in the fixation rate of deleterious mutations through time caused by mutation accumulation and reduced population size, i.e. the mutational meltdown per se. We finally highlight that average population size can sometimes be a misleading indicator of the extinction risk and that demographic parameters (birth and death rates) may provide useful complementary information. For example, the sensitivity of the rate of fixation of mutations to changes in demographic parameters (which themselves depend on the current fixation load) can be used to quantify the extent to which the overall demo-genetic feedback increases the risk of extinction. This allows us to identify situations where the demographic properties of populations might be associated with strong mutational meltdown.

2.2 General model and ecological time scale

2.2.1 General model

We consider a population of hermaphroditic, randomly mating diploid organisms, following a logistic birth-and-death process. Mutation to slightly deleterious alleles follows an infinite site model, so that each new mutation occurs at a new locus at genomic rate $m_K = 2m/K$, where $2m$ is the unscaled allelic mutation rate and K is a scale parameter that goes to infinity to model rare mutations, a classical assumption in evolutionary genetic studies (e.g. Lande (1994)). We are interested in how the rate of fixation of deleterious mutations changes as mutations accumulate, and in the resulting change in demographic parameters, which we model at two time scales: an ecological and a mutational time scales. At the ecological time scale (i.e. in the limit when K goes to infinity without rescaling of time), a given mutation is lost or fixed before the next occurs. Individuals are hence characterized by their genotype at the mutant locus, with two alleles (wild-type and deleterious mutant), and we examine the fate of a single deleterious allele evolving in a genetically homogeneous background (Section 2.2.2). In contrast, at the longer mutational time scale, new mutations are instantly fixed or lost and we examine the process of mutation accumulation and subsequent mutational meltdown in a population that is monomorphic at all times (Section 2.3).

2.2.2 Evolution of a single biallelic locus at the ecological time scale

At the ecological time scale, we consider a single biallelic locus with a wild-type allele A and a mutant deleterious allele a. At this time scale, in the limit when K goes to infinity, as the mutation rate $m_K = 2m/K$ goes to 0, no other mutation occurs before the current mutation is fixed or lost. The population $Z_t := (i_t, j_t, k_t)$ is then defined at each time t by i_t, j_t, and k_t, the number of individuals with genotypes AA, Aa, and aa respectively. The process $(Z_t)_{t\geqslant 0}$ jumps from a point of $(\mathbb{Z}_+)^3 \setminus \{(0,0,0),(1,0,0),(0,1,0),(0,0,1)\}$ to one of its neighbors at a rate given by the birth and death rates of each genotype. Individuals are hermaphroditic and self-incompatible, all genotypes have identical density-independent fecundity b and we assume Mendelian reproduction, so that the total birth rates of genotypes AA, Aa and aa are:

$$
\begin{aligned}
b_{AA}(Z) &:= b\left[\frac{i(i-1)}{N-1} + \frac{ij}{N-1} + \frac{j(j-1)}{4(N-1)}\right], \\
b_{Aa}(Z) &:= b\left[\frac{ij}{N-1} + \frac{j(j-1)}{2(N-1)} + \frac{jk}{N-1} + \frac{2ik}{N-1}\right], \\
b_{aa}(Z) &:= b\left[\frac{k(k-1)}{N-1} + \frac{jk}{N-1} + \frac{j(j-1)}{4(N-1)}\right].
\end{aligned} \tag{2.1}
$$

In contrast, per capita death rates are density-dependent and combine intrinsic mortality (d) with mortality caused by intraspecific competition (rate c for any pair of individuals). In the absence of competition ($c = 0$), mean individual lifetime is thus $1/d$ and is decreased for $c > 0$. We assume that the deleterious allele a affects intrinsic death rates only, such that d is increased by δ and δ' in the heterozygote and homozygote genotypes, respectively. For $Z = (i, j, k)$ such that $N := i + j + k \geqslant 3$, the rates at which the population loses an individual with genotype AA, Aa, or aa are thus respectively:

$$
\begin{aligned}
d_{AA}(Z) &:= i(d + c(N-1)), \\
d^{\delta}_{Aa}(Z) &:= j(d + \delta + c(N-1)), \\
d^{\delta'}_{aa}(Z) &:= k(d + \delta' + c(N-1)),
\end{aligned} \tag{2.2}
$$

and when $N = 2$, $d_{AA}(Z) = d^{\delta}_{Aa}(Z) = d^{\delta'}_{aa}(Z) = 0$. In principle, the selection parameters δ and δ' can be of either sign, but here we consider deleterious mutations only (i.e. $\delta' > 0$; the effect of δ on mutation fitness is discussed later). A key assumption of our model is that no death occurs when only two individuals are left in the population. This prevents extinction, but does not hamper our study of the accumulation of deleterious mutations and of the resulting decrease in mean population size. Without extinction, one of the two alleles eventually goes to fixation; we are interested in the probability $u^{\delta,\delta'}_{i,1,0}$ (which also depends on the demographic parameters b, d, and c) that the mutant allele a goes to fixation given an initial population $(i, 1, 0)$, i.e. a population of $i + 1$ AA individuals in which a single mutation a occurred. More generally we denote by $u^{\delta,\delta'}_{i,j,k}$ the probability that allele a goes to fixation given an initial population (i, j, k). In the neutral case ($\delta = \delta' = 0$), probability theory tells us that $u^{0,0}_{i,j,k}$ is the initial frequency of allele a (see also for example p. 425 of Crow & Kimura (1970), or p. 21 of Ewens (2004)): $u^{0,0}_{i,j,k} = (j + 2k)/2N$, with $N = i + j + k$. In particular, $u^{0,0}_{i,1,0} = 1/2N = 1/2(i + 1)$. Note that this result does not hold if the population is allowed to go extinct: in this case, there is a non-zero probability that no allele goes to fixation. Assuming weak selection (slightly deleterious effects δ and δ'), we can approximate $u^{\delta,\delta'}_{i,j,k}$ by its Taylor

expansion, i.e. we approximate the difference in the probability of fixation between slightly deleterious alleles and neutral alleles by a linear function of δ and δ'. We prove elsewhere that $(\delta, \delta') \mapsto u_{i,j,k}^{\delta,\delta'}$ is differentiable in $(0,0)$ (Coron (2013b)) so that we can write:

$$u_{i,j,k}^{\delta,\delta'} = \frac{j+2k}{2N} - \delta v_{i,j,k} - \delta' w_{i,j,k} + o(|\delta| + |\delta'|), \tag{2.3}$$

where v and w are also functions of demographic parameters b, d, and c. Note that the fixation probability, starting from state $(i,1,0)$, is then:

$$u_{i,1,0}^{\delta,\delta'} = \frac{1}{2(i+1)} - \delta v_{i,1,0} - \delta' w_{i,1,0} + o(|\delta| + |\delta'|).$$

To quantify the strength of selection, we introduce the ratio

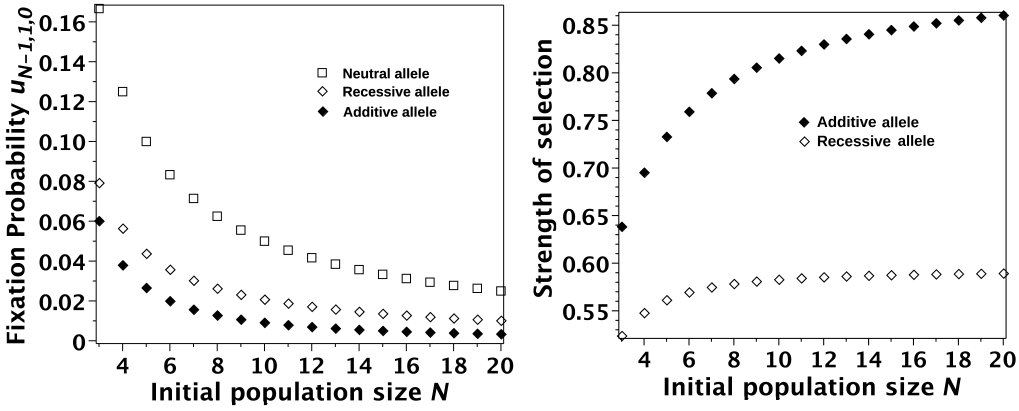
$$\left| \frac{u_{i,1,0}^{0,0} - u_{i,1,0}^{\delta,\delta'}}{u_{i,1,0}^{0,0}} \right| = 2(i+1) \left| \delta v_{i,1,0} + \delta' w_{i,1,0} \right| + o(|\delta| + |\delta'|), \tag{2.4}$$

i.e. the relative difference in the fixation probability of neutral vs. deleterious alleles characterized by (2.2). We compute $v_{i,j,k}$ and $w_{i,j,k}$ and study their dependence on the initial population (i,j,k) and on the population demographic parameters (b,d,c) by solving a Dirichlet problem (see Appendix A and Coron (2013b)). Using stochastic calculus we obtain that $w_{i,j,k} > 0$ for every (i,j,k) and that $v_{i,j,k}$ is of the sign of $i-k$. The biological interpretation of the effect of δ' is straightforward since aa individuals only are affected by δ': δ being fixed, the larger δ' is, the lower is the probability of fixation of a. The effect of δ is more intricate because it affects heterozygous individuals, with the same apparent effect on both alleles. In fact when A is initially the most frequent allele ($i > k$), allele a is more deleterious when δ is larger, all else being equal (i.e. $v_{i,j,k} > 0$); the opposite is true when a is the most frequent allele initially ($k > i$). In the biologically most relevant cases (i.e., $0 < \delta < \delta'$ and $i > k$), we expect stronger selection as the dominance of a increases. In the particular case of underdominance, starting from a population $(i,1,0)$, allele a is deleterious if $\delta > 0$ and $\delta' = 0$. These results are consistent with Fisher (1990).

2.2.3 Numerical results

Numerical computations are obtained using Equation (1.25) of the previous chapter, as explained in Appendix B. They show that the fixation probability $u_{N-1,1,0}^{\delta,\delta'}$ decreases as the initial population size N increases (Figure 2.1*A*), which is consistent with classical results in evolutionary genetics (see Ohta (1973) for example). The same figure with a log-log scale can be found in Appendix C (Figure 2.12), showing

that the relation between the fixation probability $u^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0}$ and the initial population size N can be approximated by a power-law that depends on δ and δ'. Figure 2.1*B* shows that the strength of selection is an increasing function of N; this pattern points to the existence of a mutational meltdown, with weaker elimination of deleterious mutations in small populations (see next section).



(A) (B)

Figure 2.1: Fixation probability $u^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0}$ (A) of an additive deleterious ($\delta = \delta'/2$, closed diamonds), recessive deleterious ($\delta = 0$, open diamonds), or neutral ($\delta = \delta' = 0$, squares) allele, as a function of the initial population size N. The strength of selection (B) is measured as the relative difference in fixation probability between a deleterious and a neutral mutation (Equation (2.4)). In both figures, demographic parameters are $b = 10$, $d = 1$, $c = 0.1$, and $\delta' = 0.2$.

2.3 The mutational time scale

2.3.1 Accumulation of deleterious mutations and the temporal dynamics of population size

We move to the evolution of a population subject to recurrent deleterious mutations at multiple loci, which, under the assumption of rare mutations, requires a broader time scale. At the mutational scale, we thus scale time t by K, the parameter we used to model rare mutation (rate $m_K = 2m/K$). This allows emergence of new mutations and we prove, as in the haploid case (Champagnat & Lambert (2007)), that when K goes to infinity, new alleles go to fixation or disappear instantaneously, due to faster invasion than emergence of mutations (Coron (2013b)). Hence in the

limit, an initially monomorphic population stays monomorphic at every time t, but with an increasing genetic load. We assume that all mutations have the same effect on intrinsic death rate as described earlier and that individual birth and competition rates b and c remain constant. Individuals therefore share a common intrinsic death rate D_t that changes each time a new mutation gets fixed, and we can therefore track consecutive fixations of deleterious mutations via the change in D_t. At each time t, the population size N_t is a random variable following the stationary law of a one-type logistic birth-and-death process with parameters b, D_t, and c, and with no death when $N = 2$. By solving a stationary system (Appendix D), we find the probability $p(N, b, d, c) := \mathbb{P}(N_t = N)$ that the population size at time t is equal to N given that $D_t = d$:

$$p(N, b, d, c) := \frac{\frac{1}{N}\prod_{k=2}^{N-1}\frac{b}{d+kc}}{\sum_{i=2}^{\infty}\frac{1}{i}\prod_{j=2}^{i-1}\frac{b}{d+jc}}. \tag{2.5}$$

Hence the probability distribution of the population size is directly controlled by its demographic parameters, which contrasts with previous approaches regarding population size as a constant or deterministic parameter (e.g. Crow & Kimura (1970), pp. 5, 7, 419). Small population size may therefore result from low birth rate or high death rates. An important feature of our model is that the pattern and magnitude of stochastic fluctuations of the size of populations can influence both their long-term effective size and the rate of fixation of deleterious mutations (Wright (1938); Lande (1994)).

At the mutational time scale, each new mutation gets either lost, with no effect on the death rate, or fixed instantaneously. In the latter case, the population death rate is increased by δ', since the population changes directly from being monomorphic with type AA to being monomorphic of type aa. $(D_t)_{t>0}$ is thus a jump process that jumps from a value d to $d+\delta'$ at rate $\tau(b, d, c, \delta, \delta')$ i.e. the rate of fixation of a deleterious mutation, which we compute later on. When a new deleterious mutation goes to fixation, the stationary law of the population size changes, due to an increase in the death rate of all individuals (from d to $d + \delta'$) that causes a decrease in the mean population size. We can define and compute numerically the expected size of a population with demographic parameters b, d, and c:

$$\overline{N}(b, d, c) := \sum_{N=2}^{\infty} Np(N, b, d, c).$$

As the death rate D_t increases, the mean population size decreases gradually and approaches the minimum value of 2 (Figure 2.2 and Table 2.1 of Appendix D). Note that when all parameters are multiplied by a constant, the frequency of birth-and-death events is modified, but the distribution of the population size is unaffected (Equation (2.5)). In the following, we therefore keep the competition parameter constant and study the influence of other demographic parameters.

Finally we examine the temporal dynamics of the mean population size by iterating the effect of mutation fixation on population size. More precisely, in a population with initial demographic parameters b, d, and c, the mean time to fixation of a deleterious mutation is $T(b,d,c,\delta,\delta') := 1/\tau(b,d,c,\delta,\delta')$; at time $t = T(b,d,c,\delta,\delta')$, we therefore change the intrinsic death rate from d to $d+\delta'$ and the mean population size from $\overline{N}(b,d,c)$ to $\overline{N}(b,d+\delta',c)$. This is repeated through time to obtain the temporal dynamics of population size (Subsection 2.3.3). We use these temporal dynamics to evaluate the risk of extinction of a population, as the rate of decrease in the mean population size. Here we focused on the arithmetic population mean size, although the harmonic mean is known to be a more accurate index of effective population size in a fluctuating population (Wright (1938)). However, the choice of the arithmetic vs. harmonic mean did not affect our main results (Subsection 2.3.3) and we chose to focus on the simpler arithmetic mean.

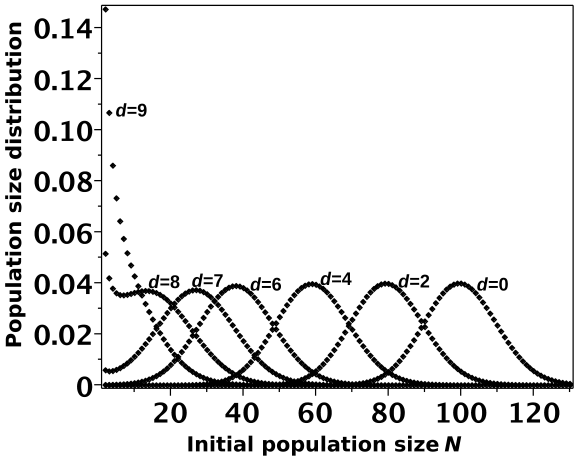


Figure 2.2: Distribution of the population size under different intrinsic death rates d. In this figure, $b = 10$ and $c = 0.1$.

2.3.2 The genetic load accelerates the rate of fixation of deleterious mutations

Our eventual goals are first to prove the existence of a mutational meltdown and second to study how demographic parameters influence the strength of this meltdown. In a population of N individuals, the rate of fixation is $2mNu^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0}$, which can be averaged over all population sizes N to obtain an overall rate of fixation of deleterious mutations $\tau(b,d,c,\delta,\delta')$, when the demographic parameters are b, d, and c:

$$\begin{aligned}\tau(b,d,c,\delta,\delta') :&= 2m\sum_{N=2}^{+\infty} N\, u^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0}\, p(N,b,d,c)\\ &= m - 2m\sum_{N=2}^{+\infty} N\, p(N,b,d,c)\times(\delta\, v_{N-1,1,0} + \delta'\, w_{N-1,1,0})\\ &+ o(|\delta| + |\delta'|)\end{aligned} \tag{2.6}$$

Note here that this fixation rate τ incorporates both the fixation probability which is a decreasing function of population size (Figure 2.1A) and the rate of mutation ($2mN$) which increases with population size. In the particular case of a neutral mutation ($\delta = \delta' = 0$), these two quantities compensate each other so that the fixation rate τ does not depend on population size or on the demographic parameters b, d, c. This is consistent with classical results in evolutionary genetics (see Crow & Kimura (1970) for example). For deleterious mutations, we use Formula (2.6) to examine how the mean time to fixation T depends on demographic parameters and dominance relationship among alleles, and evolves simultaneously with the mean population size, which yields three important results. First, the mean time to fixation is a decreasing function of the death rate d (Figures 2.3 and 2.4*A*), which suggests an increase in the rate of fixation of deleterious mutations, i.e. a mutational meltdown: fixation of deleterious mutations increases the intrinsic death rate, thereby causing smaller population size and faster fixation of new deleterious alleles, and so on. When the intrinsic death rate d becomes large (effectively infinite), the mean fixation time $T(b,d,c,\delta,\delta')$ converges to the mean fixation time of a neutral mutation, ($1/m$, where m is the unscaled mutation rate), due to a small average population size and dominant effects of drift over selection (see Ohta (1973) and Kimura (1979) for analogous results in other models). As expected, the birth rate b has an opposite effect on the mean fixation time $T(b,d,c,\delta,\delta')$ (Figure 2.4*A* and Online Appendix *E*), which is an increasing function of b due to higher population sizes, thus better elimination of deleterious alleles, at higher birth rates. Second, for small values of δ and δ', the time to fixation of a beneficial mutation with parameters $-\delta$ and $-\delta'$

is the symmetrical, with respect to the neutral value $1/m$, of the time to fixation of a deleterious mutation with parameters δ and δ'. Hence, the mean time to fixation of a beneficial mutation is an increasing function of d, implying that the mutational meltdown may also be caused by lower fixation probabilities of beneficial mutations at higher intrinsic death rates. Third, and most importantly, the mean population size provides an incomplete picture of the risk of extinction. More precisely, the mean time to fixation is a generally increasing function of the mean population size $\overline{N}$, as is commonly accepted, but there is no one-to-one correspondence, so that two populations with identical mean population sizes can have different extinction risks. Figure 2.4*B* provides a symptomatic example, where population A has larger mean time to fixation but smaller population size than population B. This phenomenon can be explained by the fact that population size is a random variable, and that two populations with identical mean size can have different probability distributions of population size depending on their demographic parameters. The absence of one-to-one correspondence between mean population size and extinction risk is still valid when using the harmonic mean (Section 2.3.3 and Appendix *F*). Unlike existing results from other models (Crow & Kimura (1970), pp. 345 – 365), we therefore emphasize the importance of considering not only (arithmetic or harmonic) mean population size, but also demographic parameters when studying population extinction risks.

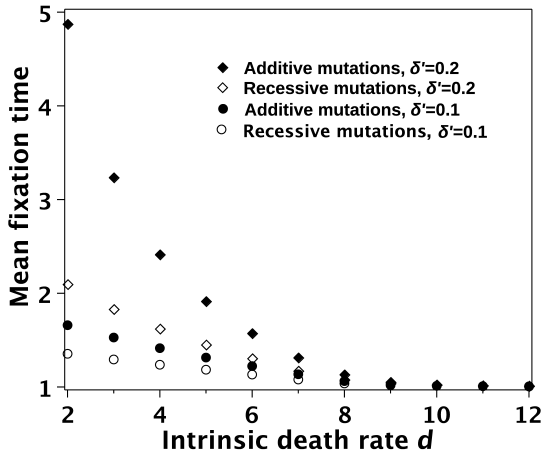
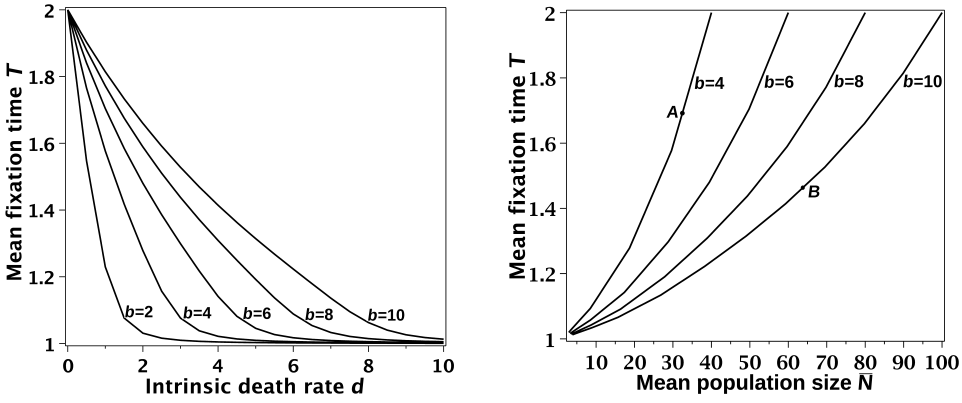


Figure 2.3: Relationship between T, the mean time to fixation of a deleterious mutation, and the population intrinsic death rate d, for different selection parameters and dominance cases. Open symbols: recessive mutation ($\delta = 0$); closed symbols: additive mutation ($\delta = \delta'/2$); circles: $\delta' = 0.1$; diamonds: $\delta' = 0.2$. Other demographic parameters are $b = 10$, $c = 0.1$, and $m = 1$.



(A) (B)

Figure 2.4: (A): Relationship between the mean time to fixation of a deleterious mutation T and parameters b and d. Each curve corresponds to a fixed value of b. Other parameters are $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, $c = 0.1$ and $m = 1$. (B): Relationship between T, the mean time to fixation of a deleterious mutation, and the mean population size $\overline{N}$. Each curve corresponds to a fixed value of b and is obtained by computing the mean population size and mean time to fixation for several values of the natural death parameter d. Other parameters are $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, $c = 0.1$ and $m = 1$. Parameter combinations A and B provide an example in which a larger population size (B) is associated with faster fixation of deleterious mutations.

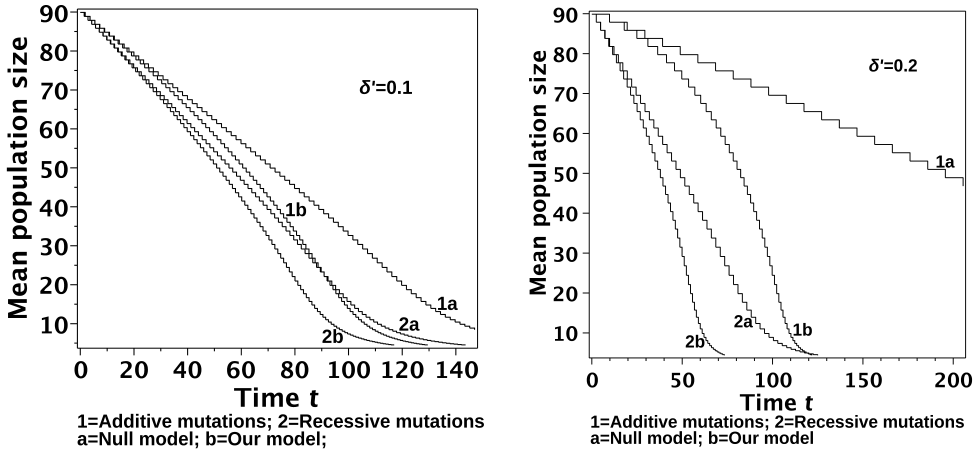
2.3.3 Quantification of the mutational meltdown: relative increase in the rate of fixation of deleterious mutations as compared to a null model

Definition of a null model - We define the mutational meltdown as the acceleration of fixation of deleterious mutations in the population due to previously accumulated mutations (Lynch et al. (1995)). Neglecting the mutational meltdown is thus equivalent to assuming a constant time to (or rate of) fixation of deleterious mutations. In this case, the extinction risk of a population is simply measured as the decrease in the mean population size caused by this constant rate of fixation. There is an additional net effect of the mutational meltdown on extinction, which is directly associated with the acceleration of mutation accumulation. Hence the extinction risk of a population subject to fixations of deleterious mutations can be divided into two parts: (1) the time to fixation of the first mutation, which provides a good proxy for the extinction risk in the absence of mutational meltdown (constant

time to fixation), and (2) the acceleration of fixation between the first and the second mutations, which quantifies the contribution of the mutational meltdown to the extinction risk. We are mainly interested in the strength of the mutational meltdown per se, which we measure in two ways. We first compare our model to a null model in which the mutational meltdown is omitted. This null model is the same as our initial model but assumes a constant mean time to fixation, which is equal to the time to fixation of the first mutation. In this null model we therefore assume that deleterious mutations get fixed at times $nT(b, D_0, c, \delta, \delta')$, with $n \in \mathbb{N}$, and the population size therefore decreases at these times. For each set of demographic parameters b, d, and c, the contribution of the mutational meltdown to the extinction risk is illustrated by the difference in the temporal dynamics of population size in our initial model vs. the null model. Second, to eliminate the effect of differences in the time to fixation of the first mutation, we also consider in our model the relative difference between the time to fixation of the first mutation and the time to fixation of the second mutation, i.e. the acceleration of fixation:

$$S(b, d, c, \delta, \delta') := \frac{T(b, d, c, \delta, \delta') - T(b, d + \delta', c, \delta, \delta')}{T(b, d, c, \delta, \delta')},$$

Population dynamics under a mutational meltdown - As deleterious mutations accumulate, the mean population size decreases more and more rapidly relative to the null model with a constant mean fixation time $T(b, D_0, c, \delta, \delta')$ (Figure 2.5), which is caused by the acceleration of mutation fixations. Note that we obtain similar results when examining the temporal dynamics of the harmonic mean population size (Figure 2.14 in Appendix *F*), for which the meltdown is slightly stronger than with the arithmetic mean (Wright (1938); Motro & Thompson (1982)). As expected, the overall decrease in population size with additive mutations is slower than with recessive mutations, which go to fixation more rapidly (Figure 2.3). However, with Figure 2.5 only we cannot compare the influence of the mutational meltdown itself (i.e. the acceleration of mutation fixations) in populations submitted to additive vs. recessive deleterious mutations, because these populations have different initial mean fixation times in addition to different strengths of the mutational meltdown. Similarly, although the acceleration in population decline may seem stronger for higher selection coefficient δ' (Figure 2.5*B*), this difference is also due to (1) differences in the accelerations of mutation fixations, (2) differences in the initial mean fixation times and (3) larger influence of mutation fixations on the mean population size for larger δ'. From a conservation perspective, it is crucial to quantify the part of the extinction risk that is due to the acceleration of mutation fixations, in order to define whether the meltdown can be neglected or not.



(A) (B)

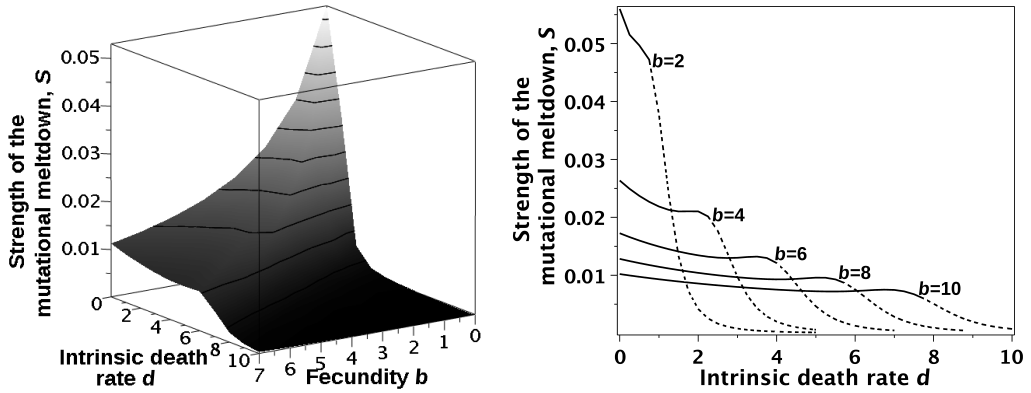
Figure 2.5: Temporal decrease in the mean population size. In this figure, $b = 10$, $c = 0.1$, $m = 1$, and the initial intrinsic death rate is $D_0 = 1$. For (A), $\delta' = 0.1$ whereas for (B), $\delta' = 0.2$. We plot additive ($\delta = \delta'/2$) and recessive ($\delta = 0$) cases. For each case, we also plot the temporal dynamics of the mean population size in the corresponding null model. See text (Subsection 2.3.1) for details on how temporal dynamics were obtained.

Quantifying the extinction risk and the acceleration of fixations - As explained above, we quantify the mutational meltdown using the positive real number:

$$S(b, d, c, \delta, \delta') := \frac{T(b, d, c, \delta, \delta') - T(b, d + \delta', c, \delta, \delta')}{T(b, d, c, \delta, \delta')},$$

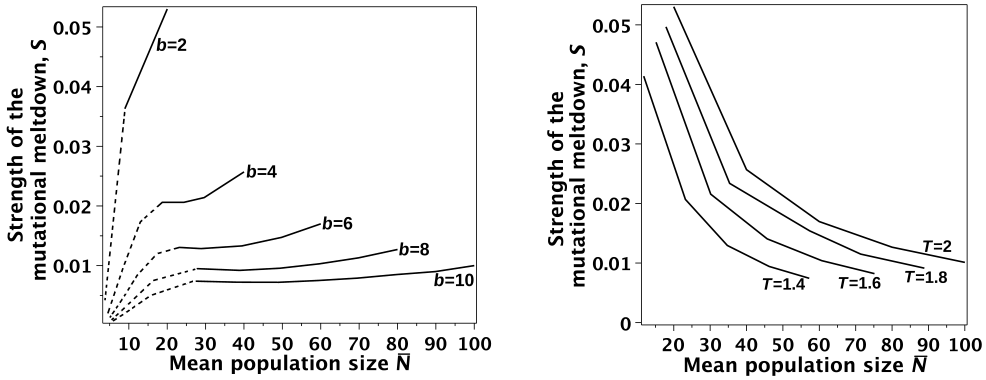
which is the relative decrease of the mean fixation time between the first and the second mutation. S is a function of birth and death rates (Figure 2.6) that can be used to define threshold values of the demographic parameters b and D_0 (initial intrinsic death rate) above or below which the mutational meltdown is small enough to be neglected (Figure 2.6*A*). When fecundity b is fixed, the strength of the mutational meltdown decreases with increasing intrinsic death rate d and goes to 0 as d goes to infinity (Figure 2.6*B*): as mutations get fixed, the mean time to fixation of deleterious mutations decreases (i.e. the extinction risk increases), but the population tends to be less subject to mutational meltdown. Note that the right-hand side of curves on Figure 2.6*B* (dashed lines, sharp decrease in the strength of the mutational meltdown above a threshold death rate) can be explained by a boundary-effect due to the convergence of the mean population size towards 2 when

the intrinsic death rate d increases. These thresholds in d coincide with d values at which a population size of 2 is more probable than a population size of 3 (Figure 2.2). These boundary effects are most likely an artefact caused by our assumption of no death when two individuals only are left in the population, and should be ignored. However, the general tendency of a decreasing strength of the mutational meltdown with increasing death rates can be observed regardless of boundary effects. As a consequence, the strength of the mutational meltdown under constant fecundity b is an increasing function of the mean population size (Figure 2.7*A*) which may appear counter-intuitive and inconsistent with previous findings (Lande (1994)). However, when comparing populations with the same initial fixation time (same extinction risk in the null model i.e. in the absence of mutational meltdown, see Figure 2.4*A*), we show that the strength of the mutational meltdown is a decreasing function of the mean population size (Figure 2.7*B*), so that a threshold mean population size, above which the mutational meltdown is small enough, can still be defined, as in Lande (1994). Importantly, however, this threshold depends on the initial fixation time.



(A) (B)

Figure 2.6: Strength of the mutational meltdown as a function of the demographic parameters b and d. (A): Solid lines show constant values of the mutational meltdown strength. (B): Each curve corresponds to a fixed value of b and is dashed above the threshold corresponding to boundary effects (see text). In both figures, demographic parameters are $c = 0.1$, $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, and $m = 1$.



(A) (B)

Figure 2.7: (A): Relationship between the strength of the mutational meltdown and the mean population size. Each curve corresponds to a fixed value of b and is dashed above the threshold corresponding to boundary effects (see text). (B): Relationship between the strength of the mutational meltdown and the mean population size, for populations with the same initial fixation time T, arbitrarily fixed to 1.4, 1.6, 1.8, or 2. For instance we took $(b, d) \in \{(10, 4.2), (8, 3.3), (6, 2.4), (4, 1.6), (2, 0.8)\}$ to obtain the curve with $T = 1.4$ (Figure 2.4*A*). In both figures, other demographic parameters are $c = 0.1$, $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, and $m = 1$.

2.4 Comparisons with other models of the mutational meltdown

Our approach is novel in that we combine for the first time in an analytical model two traditions: population genetics approaches, which frequently assume infinite (or at best finite, but constant) population sizes, with demographic approaches, which are often based on simplified genetic processes. Our results therefore reconcile these two approaches to generate novel results. Below we illustrate this by comparing our results to those obtained with two models that are based on different assumptions regarding population dynamics and genetic architecture and that therefore generate different predictions for the strength of the mutational meltdown: the classical Wright-Fisher population genetics model and a demo-genetic model of haploid populations.

2.4.1 Comparison with the Wright-Fisher model

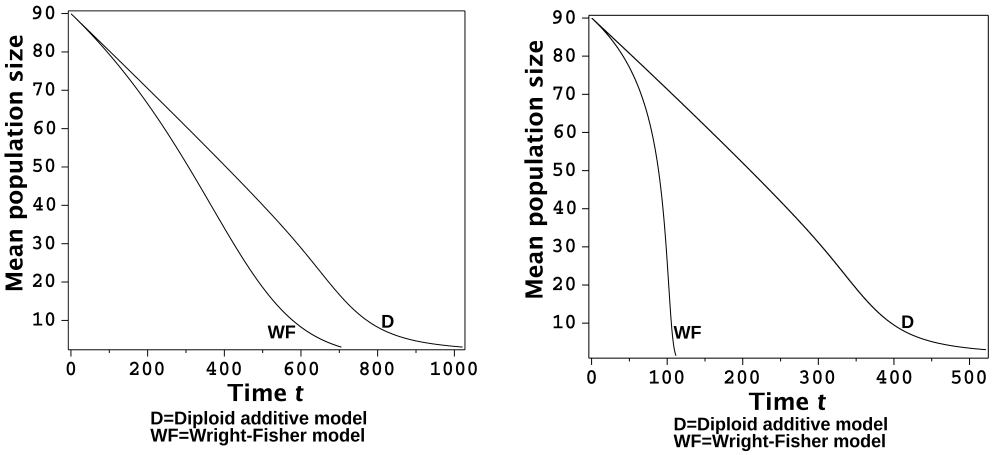
Crow and Kimura (Crow & Kimura (1970), p. 345) proved that the probability of fixation of a deleterious additive mutation in a population with large, constant size N is:

$$\tilde{u}(s, Ne, N) := \frac{e^{2sN_e/N} - 1}{e^{4sN_e} - 1}, \tag{2.7}$$

where $s > 0$ is the selection coefficient of a deleterious mutation and N_e is the effective population size, which is here a parameter of the model. Using the same time scaling as in our model (Section 2.3), the fixation rate of a deleterious mutation with size s is then equal to $2\mu N\tilde{u}(s, N, N)$ if the individual mutation rate is 2μ and $N_e = N$. We can use this formula to compare the temporal dynamics of the mean population size in the Wright-Fisher ($N_e = N$) vs. our model, which requires a modified version of the Wright-Fisher model allowing variable population size. To this aim, we use Equation (4) of Clarke (1973) describing the change ΔN in the population size N by $\Delta N = -2sN$ at each new fixation. The population size remains constant between two fixations and we denote by N_0 the initial population size. To compare the two models, we first set identical initial mean population sizes (i.e. $N_0 = \overline{N}(b, D_0, c)$ where b, D_0 and c are the initial demographic parameters in our model). Next, we rescale time and fitness in the Wright-Fisher model so that the first mutation that goes to fixation has same mean fixation time and same impact on the mean population size as in our model, i.e. $2\mu N_0\tilde{u}(s, N_0, N_0) = \tau(b, D_0, c, \delta, \delta')$, and $2sN_0 = \overline{N}(b, D_0, c) - \overline{N}(b, D_0 + \delta', c)$, the latter equality giving a relationship between s and δ'. We show that the mutational meltdown is stronger in the Wright-Fisher model (Figure 2.8), i.e. the mean population size collapses more rapidly. This can be understood examining the Taylor expansion of (2.7) when $N_e = N$:

$$\frac{1}{2N}\left[1 - sN\left[2 - \frac{1}{N}\right]\right] + o(s)$$

which yields a strength of selection of $Ns[2 - 1/N]$, to be compared with Equation (2.4) and Figure 2.1*B* of our model: for large population sizes, the strength of selection is equivalent to $2Ns$ in the Wright-Fisher model whereas it is bounded in our model. As a result, the strength of selection and the time to fixation decrease more rapidly in the Wright-Fisher model as the population size decreases. This suggests that the mutational meltdown is overestimated with the Wright-Fisher model, compared to our model.



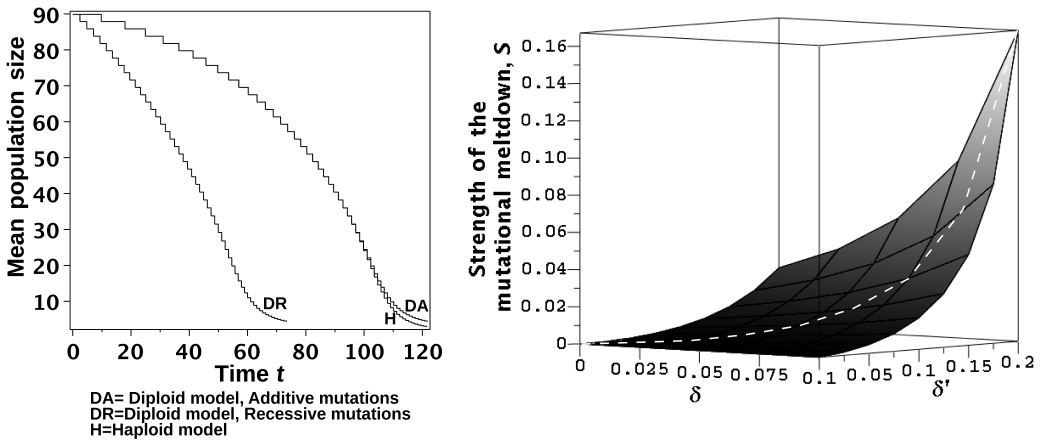
(A) (B)

Figure 2.8: Temporal dynamics of the mean population size, in our additive diploid model (D) and the Wright-Fisher model (WF). In these figures, $b = 10$, $c = 0.1$, $m = 1$, the initial intrinsic death rate $D_0 = 1$ (model D), and $N_0 = \overline{N}(10, 1, 0.1)$ (model WF). For (A), $\delta' = 0.01$, whereas for (B), $\delta' = 0.02$; in both cases $\delta = \delta'/2$.

2.4.2 Comparison with the haploid model of Champagnat & Lambert (2007)

In a more realistic demographic model, Champagnat & Lambert (2007) studied the fixation of small mutations in a haploid population. Their model is a birth-and-death process with competition similar to ours but in which birth rates are derived from haploid reproduction rules (i.e. the birth rate of an individual with a given genotype is proportional to the number of individuals with this genotype in the population). Comparing haploid vs. diploid populations is however not straightforward, particularly because the latter produce twice as many alleles in one birth and contain twice as much genetic material for the same population size. We can nonetheless rely on the expectation that, under Hardy-Weinberg equilibrium and large population sizes, a diploid population under additive selection can be approximated by a haploid population. We choose to compare haploid vs. diploid models by considering populations with identical rates of fixation of neutral mutations, identical effects of mutations, and identical initial demographic parameters. Under these conditions, the temporal decrease in mean population sizes is in fact comparable in both models when deleterious mutations have additive effects in diploid organisms (Figure 2.9*A*). The only differences appear for really small populations, which is at least partly due to the fact that the minimum diploid population size is 2 whereas the minimum

haploid population size is 1. Our model however allows us to examine non additive mutations, which cannot be studied in haploid models. This is particularly relevant in diploid organisms, in which most deleterious mutations have partly to fully recessive effects (García-Dorado et al. (2004)). We show that the mutational meltdown is stronger with additive mutations than with recessive ones (Figure 2.9*B*): its strength increases with the effect of mutations in heterozygotes δ, when δ', the effect of mutations in homozygotes, is kept constant.



(A) (B)

Figure 2.9: Figure (A): Temporal dynamics of the mean population size, in haploid vs. diploid populations. The lower curve (DR) is reproduced from the curve $2b$ of Fig. 2.5*B*, i.e. the temporal dynamics of the mean population size in the recessive case, when $\delta = 0$. The upper curves are the change in the mean population size with time in a haploid population, derived from Champagnat & Lambert (2007) (H), and in a diploid population with additive mutations (DA, reproduced from the curve $1b$ of Fig. 2.5*B*). Parameter values are $b = 10$, $c = 0.1$, $m = 1$, $\delta' = 0.2$ and the initial intrinsic death rate is $d = 1$. Figure (B): Strength of the mutational meltdown as a function of the effect of deleterious mutations in the heterozygote (δ) and in the homozygote (δ'). The white dashed line corresponds to the additive case ($\delta = \delta'/2$). In this figure, $b = 10$, $d = 1$, $c = 0.1$, and $m = 1$.

2.5 Discussion

In this paper, we provided a more quantitative framework for the study of mutational meltdown than previous theoretical treatments, and modeled the stochastic

dynamics of population size in diploid organisms. As in several previous models, we demonstrated the existence of a mutational meltdown by showing that, as deleterious mutations accumulate, the population size decreases more and more rapidly relative to a null model with constant mean fixation time of deleterious mutations. We showed that this fixation time is a decreasing function of the intrinsic death rate, an increasing function of the fecundity, and converges towards the mean fixation time of neutral mutations as the intrinsic death rate goes to infinity. Our approach takes the study of mutational meltdown a step further by demonstrating that mean population size is not always the best indicator of extinction risk for populations subject to fixation of deleterious mutations. We also used our results to suggest a new quantification of the mutational meltdown (i.e. the acceleration of mutation fixations) and to define combinations of demographic parameters for which the mutational meltdown can be neglected or not. Our results finally suggest that the mutational meltdown per se may not be as severe as predicted by earlier population genetics models assuming constant population size, or haploid models. In the following, we discuss the implications of our results for conservation and the limitations of our approach.

2.5.1 Quantifying the mutational meltdown

While the ultimate causes of most species extinctions are environmental (Brooks et al. (2002)), various environmental constraints can have a variety of secondary consequences on ecological and genetic processes. This implies that, depending on the situation faced by populations, the relative weights of non-genetic (e.g., ecological factors associated with highly variable and/or low average growth rate), genetic (e.g., inbreeding depression, accumulation of deleterious mutations) components and of their interaction (e.g., the mutational meltdown in the strict sense) may strongly vary. Here, we developed a framework that allows accounting for all three components. Although we focused on quantifying the interaction component (i.e., the demographically mediated effect of the load of fixed mutations on the rate of future mutation fixations), we also provided results on the "pure" genetic component (i.e., the rate of mutation fixation, independent from the load of fixed mutations) and revealed that the extinction risk for populations subject to recurrent deleterious mutation fixations can be quantified both with the initial mean fixation time of a deleterious mutation, and with the acceleration of mutation fixations, which quantifies the strength of the mutational meltdown. We also highlighted that the quantification of the extinction risk in terms of demographic parameters rather than population size could provide a more accurate picture of the population temporal

dynamics. Indeed, populations of similar sizes can have different initial times to fixation of deleterious mutations, therefore different risks of extinction, and can also suffer different strengths of the mutational meltdown. Figure 2.6A provides values of the demographic parameters for which the mutational meltdown can be neglected, or is below a fixed value. However, the mean population size is a more intrinsic demographic characteristic of a population and to link with previous works on minimum viable size (Shaffer (1981)), we observe that in populations with same extinction risk when neglecting the mutational meltdown (i.e. same initial mean fixation time), the strength of the mutational meltdown is a decreasing function of the initial mean population size (Figure 2.7B). This gives a theoretical definition of a minimum viable population size, regarding deleterious mutations accumulation. Finally, our results demonstrate that the magnitude of the mutational meltdown is highly dependent on the underlying demo-genetic model, but also on demographic and mutational parameters (e.g., level of dominance). Numerical applications indicate for instance that genetic models different than ours may strongly overestimate the magnitude of the mutational meltdown (see e.g. the Wright-Fisher model, Figure 2.8). On the other hand, neglecting the mutational meltdown might lead to strong underestimation of the final/overall speed of mutation accumulation, and subsequently to overestimate the time to extinction (Figure 2.5*B*).

2.5.2 Limitations

One major limitation of our model is that a population cannot get extinct. This creates obvious boundary-effects (see e.g. Figure 2.6) which preclude an accurate analysis of very small populations (< 10 individuals). Our results remain valid if we assume very rare extinction, but even then boundary-effects are present. Nonetheless, we are confident that our main results regarding the quantification of the strength of the mutational meltdown are not affected by this assumption, because the effects of mutation accumulation are detectable after the fixation of a few deleterious mutations, i.e. a long time before extinction for most populations. In the case where extinction probability is relatively high, fixation probabilities (including that of neutral alleles) are modified, because the population can go extinct before any allele goes to fixation. This could be accounted for by computing the expected number of mutations that get fixed before the population goes extinct, but this would require another time scale because the population would instantaneously go extinct at the mutational time scale presented here.

We also assumed no epistasis and free recombination of all loci (no linkage). Population genetic theory (Hill & Robertson (1966); Felsenstein (1974)) and empirical

results (Betancourt & Presgraves (2002)) suggest that the efficacy of natural selection is generally limited by linkage. The consideration of linkage is not expected to qualitatively modify our results regarding the occurrence of the mutational meltdown and the effects of demographic parameters on its magnitude, but it may generate a more detrimental effect of mutation accumulation in all cases. Similarly, synergistic or antagonistic epistasis is likely to influence the strength of selection. In particular, if deleterious mutations interact synergistically, they may be more efficiently removed by selection, which may result in a reduced load (Charlesworth (1990)). However, no clear pattern of epistasis (synergistic or antagonistic) is apparent from empirical studies (Elena & Lenski (1997)).

2.5.3 Implications and forthcoming works

Our results have critical implications in the field of conservation biology, in which the projected viability of endangered populations is generally derived from demographic models (based on specific demographic components, Beissinger & McCullough (2002)) and/or genetic models (based on population size, Franklin & Frankham (1998)). While mere juxtapositions of these two kinds of estimates might provide reasonable estimates of the extinction risk in some cases (Robert (2011)), our and other works (Lynch et al. (1995)) indicate that the demo-genetic interaction may strongly affect both the dynamics of mutations (i.e., fixation rate) and population viability. However, proper consideration of this interaction requires the use of advanced concepts and sophisticated tools, which challenges its use as a standard/operational method in conservation. In this context, we hope that our framework will be useful in outlining a conceptual basis to differentiate situations in which the mutational meltdown has minor effects on the risk of extinction from those in which it cannot be neglected. Our choice of considering finite diploid populations of variable sizes and evolving continuously in time was motivated by the urgent need for theoretical models with strong practical implications in the field of biodiversity conservation. Most species of conservation concerns are diploid, iteroparous organisms (Seddon et al. (2005)) and endangered populations generally exhibit high year-to-year variance in population size, either due to sampling or to process variation (Lande et al. (2003)). Our overlapping generations framework allows not only to assume varying population sizes over long time scales but also to relax the assumption of constant population size within generations (as, e.g., in the modified Wright-Fisher model presented above). This is of particular interest to assess the viability of small populations of long-lived species (typically, bird and mammal species), in which population sizes may vary by orders of magnitude within a single generation, for both intrinsic (e.g.

the mutational meltdown itself) or environmental reasons. Further, by incorporating explicit descriptions of birth and death processes, our framework can also incorporate deterministic or stochastic variation in demographic parameters, which would allow us to model environmental stochasticity. An interesting perspective is to compare the weights of environmental stochasticity and deleterious mutation accumulation on the extinction risk of populations (Lande (1993); Spielman et al. (2004)).

Perspectives

Nous avons considéré dans toute la première partie de cette thèse que les individus étaient auto-incompatibles (on dit aussi que les individus font uniquement de l'allofécondation). Nous pourrions ajouter à ce modèle une possibilité d'autofécondation. Les individus pourraient par exemple, à chaque reproduction, choisir de se reproduire avec eux-mêmes avec une certaine probabilité p, ou avec un autre individu, avec probabilité $1-p$). On s'attend à ce que l'autofécondation augmente la consanguinité et donc en particulier accentue le phénomène de vortex d'extinction (l'article Abu Awad et al. (2013) prouve ce résultat sous une asymptotique de grande taille de population). L'étude du choix et de l'évolution des modes de reproduction est actuellement une question importante en biologie évolutive (voir Billiard (2012) pour une réflexion générale), en particulier pour l'étude de l'évolution des plantes, qui présentent souvent plusieurs possibilités de mode reproduction (Porcher & Lande (2005a,b)).

A Matrices

Extended and rigorous results for this appendix are in Coron (2013b) or in Chapter 1 of this thesis.

$(Z_t)_{t>0}$ is a pure jump Markov process with infinitisemal generator $L^{\delta,\delta'}$ described with demographic parameters given in (2.2) and (2.1). It is well-known that the fixation probability $u^{\delta,\delta'}$ satisfies the Dirichlet problem:

$$(L^{\delta,\delta'}u^{\delta,\delta'})_{i,j,k} = 0.$$

We deduce from this that v defined by (2.3) satisfies the following second-order recurrence equation (with three indices, i, j, and k) and four initial conditions:

$$\begin{cases} (\Delta v)_{i,j,k} = \dfrac{j(i-k)}{2N(N-1)} \quad \forall (i,j,k) | N = i+j+k \geqslant 3 \\ v_{0,0,2} = v_{2,0,0} = 0 \\ v_{1,1,0} = \frac{1}{2} v_{2,1,0} + \frac{1}{2} v_{1,2,0} \\ v_{0,1,1} = \frac{1}{2} v_{0,1,2} + \frac{1}{2} v_{0,2,1} \\ v_{0,2,0} = \frac{1}{4} v_{1,2,0} + \frac{1}{4} v_{0,2,1} + \frac{1}{2} v_{0,3,0} \\ v_{1,0,1} = v_{1,1,1} \end{cases} \tag{2.8}$$

where

$$\begin{aligned} (\Delta v)_{i,j,k} = & \sum_{i=1}^{3} (bN + dN + cN(N-1)) v_{i,j,k} \\ & - [b_{AA}(Z) v_{i+1,m,k} + b_{Aa}(Z) v_{i,j+1,k} + b_{aa}(Z) v_{i,j,k+1} \\ & + (d + c(N-1))[i v_{i-1,j,k} + j v_{i,j-1,k} + k v_{i,j,k-1}]] \end{aligned}$$

with $Z = (i,j,k)$. We find that w satisfies similar equations, although the right-hand side term $\frac{j(i-k)}{2N(N-1)}$ is replaced by $\frac{k(2i+j)}{2N(N-1)}$. After some computations to find a sublinear solution (Champagnat & Lambert (2007) and Coron (2013b)) for this system of equations, we establish that v and w can be written as follows:

(i)

$$v_{i,j,k} = \frac{j(i-k)}{N} x_N + (i-k) \frac{N^2 - (i-k)^2}{N^2} y_N,$$

where $N = i+j+k$ and the sequence of vectors $(z_N)_{N \geqslant 2} := \begin{pmatrix} x_N \\ y_N \end{pmatrix}_{N \geqslant 2}$ is the unique bounded solution of the following system of equations composed of a second-order recurrence equation and an initial condition:

$$\begin{cases} B_N z_{N+1} = C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N \quad \forall N \geqslant 4, \\ B_3 z_4 = \tilde{C}_3 z_3 + f_3 \end{cases}$$

where the matrices B_N, C_N, $\tilde{C}_3$, D_N and the vectors f_N can be computed by replacing v by Formula (A) in Equation (2.8) and are given further.

(ii)

$$w_{i,j,k} = \frac{kN_A}{N} x_N + j x'_N + N_A(2N - N_A) \left(\frac{y'_N}{N} - \frac{N_A}{2N^2} y_N \right),$$

where $N_A = 2i + j$ is the number of A alleles, the sequences (x_N) and (y_N) are given in the first point and the sequence of vectors $(z'_N)_{N \geqslant 2} := \begin{pmatrix} x'_N \\ y'_N \end{pmatrix}_{N \geqslant 2}$ is

the unique bounded solution of the following system of equations composed of a second-order recurrence equation and an initial condition:

$$\begin{cases} B'_N z'_{N+1} = C'_N z'_N + D'_N z'_{N-1} + f'_N & \forall N \geqslant 3, \\ \tilde{B}'_2 z'_3 = \tilde{C}'_2 z'_2 + \tilde{f}'_2. \end{cases}$$

The matrices B'_N, C'_N, $\tilde{C}'_2$, D'_N and the vectors f'_N are given further.

We find:

$$B_N := \frac{b}{2(N-1)(N+1)} \begin{pmatrix} 1 & \frac{2N^2+4N-3}{N+1} \\ 2N^2-3 & \frac{-3}{N+1} \end{pmatrix},$$

$$C_N := (b+d+c(N-1)) \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{N} \\ 1 & 0 \end{pmatrix},$$

$$\tilde{C}_3 := \begin{pmatrix} 0 & \frac{b+d+2c}{3} \\ b+\frac{d+2c}{3} & -(d+2c) \end{pmatrix},$$

$$D_N := -\frac{d+c(N-1)}{N-1} \begin{pmatrix} 0 & \frac{N-3}{N-1} \\ N-2 & \frac{3}{N-1} \end{pmatrix},$$

$$f_N := \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{-1}{2N(N-1)} \end{pmatrix},$$

$$B'_N := \frac{b}{N-1} \begin{pmatrix} 2N^2-2N-1 & \frac{-1}{N+1} \\ \frac{1}{2} & \frac{N^2+N-3/2}{N+1} \end{pmatrix}, \tilde{B}'_2 := \begin{pmatrix} 1 & 3 \\ 3 & \frac{13}{3} \end{pmatrix},$$

$$C'_N := (bN+dN+cN(N-1)) \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & \frac{1}{N} \end{pmatrix},$$

$$\tilde{C}'_2 := \begin{pmatrix} 0 & 2 \\ 2 & 3 \end{pmatrix},$$

$$D'_N := -(d+c(N-1)) \begin{pmatrix} 2N-2 & \frac{2}{N-1} \\ 0 & \frac{N-2}{N-1} \end{pmatrix},$$

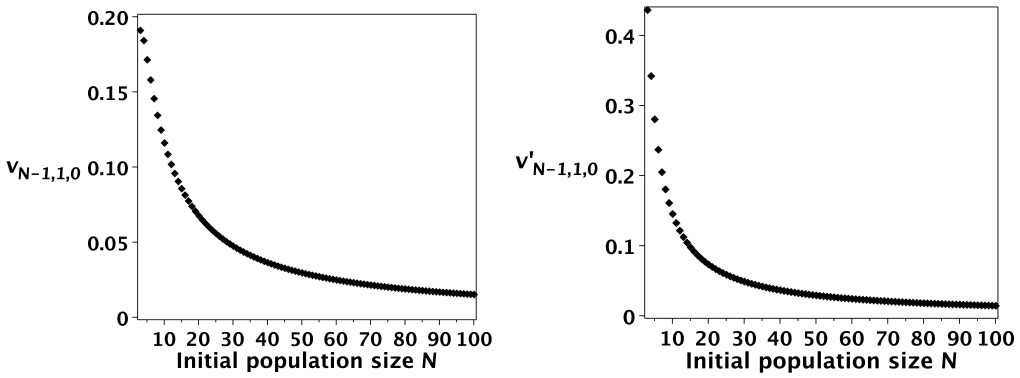
$$f'_N := \begin{pmatrix} \frac{b}{N-1}(2N-1)\frac{y_{N+1}}{2(N+1)^2} \\ -(d+c(N-1))(4N+2)\frac{y_{N-1}}{2(N-1)^2} \\ \frac{b}{N-1}\left(2N^3+3N^2-4N-\frac{3}{2}\right)\frac{y_{N+1}}{2(N+1)^2} \\ -(bN+dN+cN(N-1))(2N-1)\frac{y_N}{2N^2} \\ +(d+c(N-1))(2N^2-7N+8)\frac{y_{N-1}}{2(N-1)^2} \end{pmatrix},$$

$$\tilde{f}'_2 := \begin{pmatrix} x_2-y_2-x_3+\frac{3}{2}y_3 \\ \frac{19}{6}y_3-\frac{9}{4}y_2 \end{pmatrix}.$$

To sum up, we obtain that the fixation probability of a deleterious mutation, starting from $(N-1,1,0)$ is:

$$
\begin{aligned}
u^{\delta,\delta'}_{N-1,1,0} = & \frac{1}{2N} \\
& - \delta \left(\frac{N-1}{N} x_N + (N-1) \frac{2N-1}{N^2} y_N \right) \\
& - \delta' \left(x'_N + (2N-1) \left(\frac{y'_N}{N} - \frac{2N-1}{2N^2} y_N \right) \right) \\
& + o(|\delta| + |\delta'|),
\end{aligned}
\tag{2.9}
$$

where x_N, y_N, x'_N, y'_N (and then $v_{N-1,1,0}$ and $w_{N-1,1,0}$) can be computed numerically (Figure 2.10).



(A) (B)

Figure 2.10: $v_{N-1,1,0}$ (A) and $w_{N-1,1,0}$ (B) as functions of the initial population size N. The demographic parameters are $b = 10$, $d = 1$, $c = 0.1$.

B Numerical calculations of Chapters 1 and 2

In this section we give an idea of the Maple program that we made in order to obtain the numerical results presented in this chapter. All the program relies on several results obtained in Chapter 1: our aim is to approximate the 2-dimensional vector sequences $(z_N)_{N\geq 3}$ and $(z'_N)_{N\geq 3}$ (Equations (1.13) and (1.14)). Recall that the sequence $(z_N)_{N\geq 3}$ is defined as the unique bounded solution of a 2−order recurrence relationship (the matrices B_N, C_N, D_N, and the vectors f_N are known and are given in Equation (1.19)):

$$
\begin{aligned}
B_N z_{N+1} &= C_N z_N + D_N z_{N-1} + f_N \qquad \text{for all } N \geq 4 \\
B_3 z_4 &= \tilde{C}_3 z_3 + f_3,
\end{aligned}
\tag{2.10}
$$

which is hard to approximate numerically.

But now as proved in Chapter 1 (Equation (1.25)), setting

$$M_N := B_N^{-1}(C_N + K_N), \quad \text{and} \quad g_N := \sum_{k=3}^{N}(-1)^{N-k}B_N^{-1}E(k,N)f_k,$$

we get

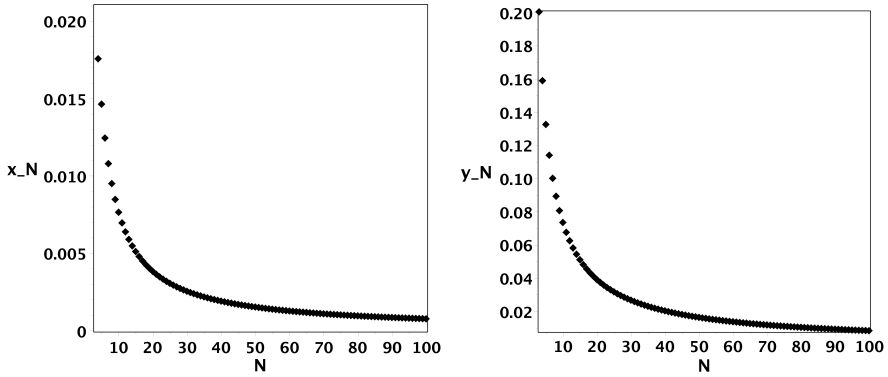
$$z_{N+1} = M_N M_{N-1}...M_3(z_3 + \sum_{l=3}^{N} M_3^{-1}..M_l^{-1}g_l) = P_N\left(z_3 + \sum_{l=3}^{N} P_l^{-1}g_l\right) \tag{2.11}$$

if $P_N = M_N M_{N-1}...M_3$. Moreover, we obtained that $\sum_{l=3}^{N} P_l^{-1}g_l$ converges and we defined its limit (Equation (1.34)):

$$z := \sum_{l=3}^{\infty} P_l^{-1}g_l. \tag{2.12}$$

We finally stated in Lemma 1.4.5 that the sequence $(z_N)_{N\geq 3}$ satisfying (1.17) and (1.18), and such that $z_3 = -z$ (where z has been defined in (1.34)), is bounded. Therefore, our program computes the initial condition z of Equation (2.12) and then uses the recurrence equation (2.10) to approximate the value of z_N for any $N \geq 3$. In the following figure, we give the values of the sequences $(x_N)_{N\geq 3}$ and $(y_N)_{N\geq 3}$ (recall that $z_N = \begin{pmatrix} x_N \\ y_N \end{pmatrix}$) for given values of the demographics parameters b, d and c. The same work is done separately for $(z'_N)_{N\geq 3}$. Figure 2.11 gives the approximation obtained for the sequences $(x_N)_{N\geq 3}$ and $(y_N)_{N\geq 3}$ for given values of the demographic parameters b, d and c. The Maple code for these numerical calculations is given next.

```
restart; with(linalg); with(plots);
dB:= proc(j, a, d, c) option remember; matrix(2,2,[a/((2*j-2)*(j+1)),
    a*(2*j^2+4*j-3)/((2*j-2)*(j+1)^2), a*(2*j^2-3)/((2*j-2)*(j+1)),
    -3*a/((2*j-2)*(j+1)^2)]) end proc;
dC:= proc(j, a, d, c) option remember; matrix(2, 2,
    [0, (a+d+c*(j-1))/j, a+d+c*(j-1), 0]) end proc;
dD:= proc(j, a, d, c) option remember; matrix(2, 2, [0,
    -(d+c*(j-1))*(j-3)/(j-1)^2, -(d+c*(j-1))*(j-2)/(j-1),
    -(3*d+3*c*(j-1))/(j-1)^2]) end proc;
dK:= proc(N, a, d, c) local K, i; option remember;
    K := matrix(2, 2, [0, 0, -(2/3)*d-(4/3)*c, -d-2*c]);
```



(A) (B)

Figure 2.11: $(x_N)_{3\leq N\leq 100}$ (A) and $(y_N)_{3\leq N\leq 100}$ (B) as functions of the population size N. The demographic parameters are $b = 10$, $d = 0$, $c = 0.1$.

```
    for i from 3 to N-1 do K := evalm(‘&*‘(‘&*‘(dD(i+1, a, d, c),
    inverse(dC(i, a, d, c)+K(i))), dA(i, a, d, c))) end do; end proc;
dL:= proc(N, a, d, c) option remember; evalm(‘&*‘(inverse(dK(N+1,
    a, d, c)), dD(N+1, a, d, c))) end proc;
dP:= proc(N, a, d, c) local P, i; option remember; P :=
    evalm(matrix(2, 2, [1, 0, 0, 1])); for i from 3 to N do P :=
    evalm(‘&*‘(dL(i, a, d, c), P)) end do; P end proc;
dG:= proc(N, a, d, c) option remember;
    evalm(‘&*‘(inverse(dB(N, a, d, c)), dK(N, a, d, c))) end proc;
df:= proc(N) option remember; matrix(2, 1, [0, -(1/2)/(N*(N-1))])
    end proc;
dg:= proc(l, a, d, c) local i, g; option remember;
    g := evalm(‘&*‘(inverse(dB(3, a, d, c)), df(3)));
    for i from 3 to l-1 do g := evalm(-‘&*‘(dG(i+1, a, d, c), g)
    +‘&*‘(inverse(dB(i+1, a, d, c)), df(i+1))) end do; g end proc;
dz:= proc(N, l, a, d, c) option remember;
    evalm(-add(‘&*‘(‘&*‘(dP(N-1, a, d, c), inverse(dP(i, a, d, c))),
    dg(i, a, d, c)), i = N .. l)) end proc;
```

C Fixation probability

Figure 2.12 is the log log version of Figure 2.1A.

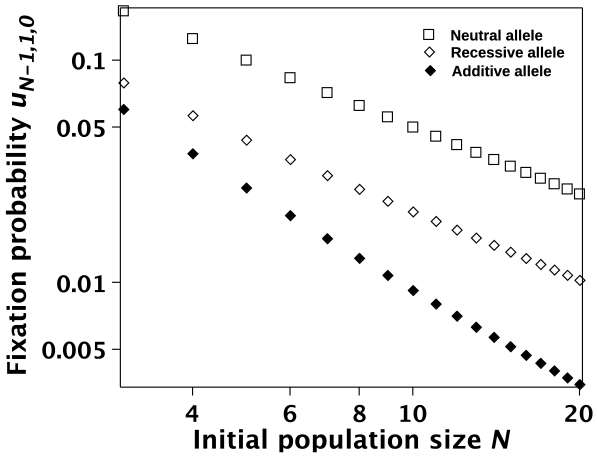


Figure 2.12: Fixation probability of a neutral, additive ($\delta = \delta'/2$, closed diamonds) or recessive ($\delta = 0$, open diamonds) deleterious allele, as a function of the initial population size N. Demographic parameters are $b = 10$, $d = 1$, $c = 0.1$, and $\delta' = 0.2$.

D The population size

It is well known (see Grimmett & Stirzaker (2001), p. 261) that if we denote by $\pi(N)$ the stationary distribution of the population size having infinitesimal generator L, π satisfies: $\pi L = 0$. We deduce from this that $p(N, b, d, c)$ satisfies:

$$\begin{cases} b(N-1)p(N-1,b,d,c) + (d+cN)(N+1)p(N+1,b,d,c) \\ \qquad = N(b+d+c(N-1))p(N,b,d,c) \quad \forall N \geqslant 3 \\ 2bp(2,b,d,c) = 3(d+2c)p(3,b,d,c) \end{cases}$$

We obtain Table 2.1 for the decrease in the mean population size $\overline{N}$ when d increases.

E T as a function of b

We obtain Figure 2.13 for the mean fixation time T as a function of b.

F Harmonic mean population size

We obtain Figure 2.14 for the temporal dynamics of the harmonic mean population size.

d	$\overline{N}(b,d,c)$
0	100
2	80
4	59
6	38
8	16
10	6

Table 2.1: Correspondence between the death rate and the mean population size, for $b = 10$ and $c = 0.1$.

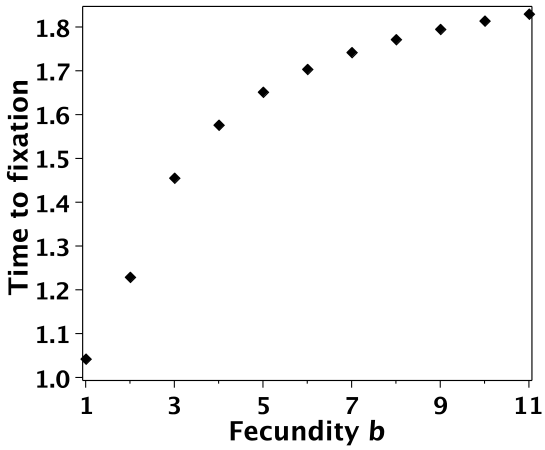


Figure 2.13: Relationship between the mean time to fixation of a deleterious mutation T and the fecundity b. In this figure, $d = 1$, $c = 0.1$, $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, and $m = 1$.

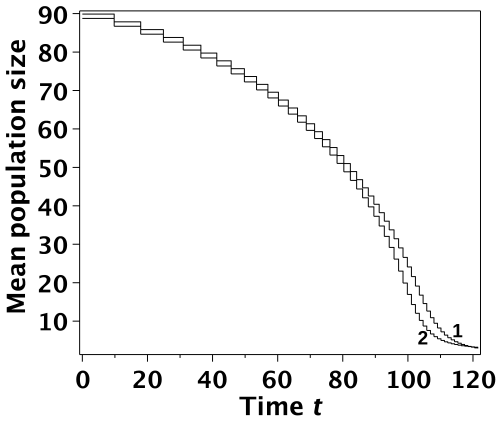


Figure 2.14: Temporal dynamics of the arithmetic (curve 1) and harmonic (curve 2) mean population size. In this figure, $b = 10$, $c = 0.1$, $\delta = 0.05$, $\delta' = 0.1$, and $m = 1$.

Dynamiques stochastiques lentes-rapides et quasi-stationnarité des populations diploïdes

Dans cette partie, nous considérons la limite grande population d'un processus de naissance et mort qui modélise la dynamique d'une population diploïde à reproduction mendélienne. Cette partie est constituée de deux chapitres. Dans le premier chapitre, les individus sont caractérisés par leur génotype à un locus bi-allélique, ayant pour allèles A et a. La population est modélisée par un processus de naissance et mort à 3 types. Ce processus stochastique est indicé par un paramètre d'échelle K qui tend vers l'infini, suivant une hypothèse de grande taille de population. Lorsque les taux de naissance et mort intrinsèque sont de l'ordre de K, la suite de processus de naissance et mort indicée par K converge vers une dynamique lente-rapide. La taille de population et la proportion d'allèles A convergent en particulier vers une diffusion dont on étudie le comportement quasi-stationnaire. Nous étudions notamment la possibilité de coexistence en temps long des deux allèles dans la population conditionnée à ne pas être éteinte. Dans le deuxième chapitre, les individus sont caractérisés par leur génotype à un locus comprenant un nombre quelconque d'allèles. Dans un premier temps, nous généralisons les résultats de convergence vers une dynamique lente-rapide obtenus dans le chapitre précédent. Nous représentons dans un deuxième temps la population par un processus à valeurs mesure dont nous prouvons la convergence vers un superprocessus de type Fleming-Viot avec taille de population variable et sélection diploïde, lorsque le nombre d'allèle tend vers l'infini.

3

Slow-fast stochastic diffusion dynamics and quasi-stationary distributions for diploid populations

Ce chapitre est constitué de la prépublication Coron (2013a), intitulée "Slow-fast stochastic diffusion dynamics and quasi-stationary distributions for diploid populations".

ABSTRACT: We are interested in the long-time behavior of a diploid population with sexual reproduction, characterized by its genotype composition at one bi-allelic locus. The population is modeled by a 3-dimensional birth-and-death process with competition, cooperation and Mendelian reproduction. This stochastic process is indexed by a scaling parameter K that goes to infinity, following a large population assumption. When the birth and natural death parameters are of order K, the sequence of stochastic processes indexed by K converges toward a slow-fast dynamics. We indeed prove the convergence toward 0 of a fast variable giving the deviation of the population from Hardy-Weinberg equilibrium, while the sequence of slow variables giving the respective numbers of occurrences of each allele converges toward a 2-dimensional diffusion process that reaches $(0,0)$ almost surely in finite time. We obtain that the population size and the proportion of a given allele converge toward a generalized Wright-Fisher diffusion with varying population size and diploid selection. Using a non trivial change of variables, we next study the absorption of this diffusion and its long time behavior conditioned on non-extinction. In

particular we prove that this diffusion starting from any non-trivial state and conditioned on not hitting $(0,0)$ admits a unique quasi-stationary distribution. We finally give numerical approximations of this quasi-stationary behavior in three biologically relevant cases: neutrality, overdominance, and separate niches.

Keywords: Diploid populations; Generalized Wright-Fisher diffusion processes; Stochastic slow-fast dynamical systems; Quasi-stationary distributions; Allele coexistence.

3.1 Introduction

We study the diffusion limit and quasi-stationary behavior of a population of diploid individuals modeled by a non-linear 3-type birth-and-death process with competition, cooperation and Mendelian reproduction. Individuals are characterized by their genotype at one locus for which there exist 2 alleles, A and a. We study the genetic evolution of the population, i.e. the dynamics of the respective numbers of individuals with genotype AA, Aa, and aa. Following an infinite population size approximation (see also Fournier & Méléard (2004) and Champagnat (2006) for instance) we assume that the initial number of individuals is of order K where K is a scale parameter that will go to infinity. The population is then modeled by a 3-type birth-and-death process denoted by $\nu^K = (\nu_t^K, t \geq 0)$ and we consider the sequence of stochastic processes $Z^K = \nu^K/K$. At each time t and for all K, we define the deviation Y_t^K of the population Z_t^K from a so-called Hardy-Weinberg equilibrium. We are interested in the convergence of the sequence of stochastic processes Z^K when the individual birth and natural death rates are assumed to be both equivalent to γK, with $\gamma > 0$ (see Section 3.3 and Champagnat et al. (2006) for a biological interpretation). In Section 3.3 we first establish some conditions on the competition and cooperation parameters so that the sequence of population sizes satisfies a moment propagation property. Next, we prove the convergence of the sequence of stochastic processes Z^K toward a slow-fast dynamics (see Méléard & Tran (2012) or Ball et al. (2006) for other examples of such dynamics and Kurtz (1992) and Berglund & Gentz (2006) for treatments of slow-fast scales in diffusion processes). More precisely, we prove that for all $t > 0$, the sequence of random variables $(Y_t^K)_{K \in \mathbb{N}^*}$ goes to 0 when K goes to infinity, while the sequence of processes $(N_t^K, X_t^K)_{t \geq 0}$ giving respectively the population size and the proportion of allele A converges in law toward a "slow" 2-dimensional diffusion process $(N_t, X_t)_{t \geq 0}$. This limiting diffusion (N, X) can be seen as a generalized Wright-Fisher diffusion with varying population size and diploid selection. In Section 3.4, we first find an appropriate change of variables $S = (f_1(N,X), f_2(N,X))$ such that S is a Kolmogorov diffusion process evolving in

a subset $\mathcal{D}$ of $\mathbb{R}^2$. We prove that the stochastic process S is absorbed in the set $\mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ almost surely in finite time, where $\mathbf{A}$, $\mathbf{a}$ and $\mathbf{0}$ correspond respectively to the sets where $X = 1$ (fixation of allele A), $X = 0$ (fixation of allele a), and $N = 0$ (extinction of the population). Next, following Cattiaux et al. (2009) and Cattiaux & Méléard (2010), we study the quasi-stationary behavior of the diffusion process $(S_t)_{t\geq 0}$ conditioned on the non extinction of the population, i.e. on not reaching $\mathbf{0}$. First, the diffusion process $(S_t)_{t\geq 0}$ conditioned on not reaching $\mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ admits a Yaglom limit. Second, if $S_0 \notin \mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ then the law of S_t conditioned on $\{S_t \notin \mathbf{0}\}$ converges when t goes to infinity toward a distribution which is independent from S_0. Finally in Section 3.5, we present numerical applications and study the long-time coexistence of the two alleles, in three biologically relevant cases: a pure competition neutral case, a case in which each genotype has its own ecological niche, and an overdominance case. In particular, we show that a long-term coexistence of alleles is possible even in some full competition cases, which is not true for haploid clonal reproduction (Cattiaux & Méléard (2010)). Note that for the sake of simplicity, most proofs of this article are given in the main text for the neutral case where demographic parameters do not depend on the types of individuals, and the calculations for the non-neutral case are given in Appendix A.

3.2 Model and deterministic limit

3.2.1 Model

We consider a population of diploid hermaphroditic individuals characterized by their genotype at one bi-allelic locus, whose alleles are denoted by A and a. Individuals can then have one of the three possible genotypes AA, Aa, and aa, (also called types 1, 2, and 3). The population at any time t is represented by a 3-dimensional birth-and-death process giving the respective numbers of individuals with each genotype. As in Fournier & Méléard (2004), Champagnat & Méléard (2007) or Collet et al. (2013b), we consider an infinite population size approximation. To this end we introduce a scaling parameter $K \in \mathbb{N}^*$ that will go to infinity, and we denote by $\nu^K = ((\nu_t^{1,K}, \nu_t^{2,K}, \nu_t^{3,K}), t \geq 0)$ the population indexed by K. The initial numbers of individuals of each type $\nu_0^{1,K}$, $\nu_0^{2,K}$ and $\nu_0^{3,K}$ will be of order K and we then consider the sequence of rescaled stochastic processes

$$(Z_t^K)_{t\geq 0} = \left(Z_t^{1,K}, Z_t^{2,K}, Z_t^{3,K}\right)_{t\geq 0} = \left(\frac{\nu_t^K}{K}\right)_{t\geq 0}$$

that gives at each time t the respective numbers of individuals weighted by $1/K$, and with genotypes AA, Aa, and aa. The rescaled population size at time t is denoted

by

$$N_t^K = Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K} + Z_t^{3,K} \in \frac{\mathbb{Z}_+}{K}, \tag{3.1}$$

and the proportion of allele A at time t is denoted by

$$X_t^K = \frac{2Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K}}{2(Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K} + Z_t^{3,K})}. \tag{3.2}$$

As in Coron (2013b) or Collet et al. (2013b), the jump rates of Z model Mendelian panmictic reproduction. More precisely, if we set $e_1 = (1,0,0)$, $e_2 = (0,1,0)$ and $e_3 = (0,0,1)$, then for all $i \in \{1,2,3\}$, the rates $\lambda_i^K(Z)$ at which the stochastic process Z^K jumps from $z = (z_1, z_2, z_3) \in \left(\frac{\mathbb{Z}_+}{K}\right)^3$ to $z + e_i/K$, as long as $z_1 + z_2 + z_3 = n \neq 0$, are given by:

$$\begin{aligned}
\lambda_1^K(z) &= \frac{Kb_1^K}{n}\left(z_1 + \frac{z_2}{2}\right)^2, \\
\lambda_2^K(z) &= \frac{Kb_2^K}{n} 2\left(z_1 + \frac{z_2}{2}\right)\left(z_3 + \frac{z_2}{2}\right), \\
\lambda_3^K(z) &= \frac{Kb_3^K}{n}\left(z_3 + \frac{z_2}{2}\right)^2.
\end{aligned} \tag{3.3}$$

These birth rates are naturally set to 0 if $n = 0$ and the demographic parameters $b_i^K \in \mathbb{R}_+$ are called birth demographic parameters. Now individuals can die naturally and either compete or cooperate with other individuals, depending on the genotype of each individual. More precisely, for all $i \in \{1,2,3\}$, the rates $\mu_i^K(z)$ at which the stochastic process Z^K jumps from $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{Z}_+)^3/K$ to $z - e_i/K$ for $i \in \{1,2,3\}$ are given by:

$$\begin{aligned}
\mu_1^K(z) &= Kz_1(d_1^K + K(c_{11}^K z_1 + c_{21}^K z_2 + c_{31}^K z_3))^+, \\
\mu_2^K(z) &= Kz_2(d_2^K + K(c_{12}^K z_1 + c_{22}^K z_2 + c_{32}^K z_3))^+, \\
\mu_3^K(z) &= Kz_3(d_3^K + K(c_{13}^K z_1 + c_{23}^K z_2 + c_{33}^K z_3))^+.
\end{aligned} \tag{3.4}$$

where the interaction (competition or cooperation) demographic parameters c_{ij}^K are arbitrary real numbers and $(x)^+ = max(x, 0)$ for any $x \in \mathbb{R}$. If $c_{ij}^K > 0$ (resp. $c_{ij}^K < 0$), then individuals with type i have a negative (resp. positive) influence on individuals of type j. The demographic parameter $d_i^K \in \mathbb{R}_+$ is called the intrinsic death rate of individuals of type i. From now on, we say that the stochastic process Z^K is neutral for a given $K \in \mathbb{N}^*$ if its demographic parameters do not depend on the types of individuals, i.e.

$$b_i^K = b^K, \quad d_i^K = d^K \quad \text{and} \quad c_{ij}^K = c^K \quad \forall i,j \in \{1,2,3\}. \tag{3.5}$$

Note that for any fixed $K \in \mathbb{N}^*$, the pure jump process Z^K is well defined for all $t \in \mathbb{R}_+$. Indeed, N^K is stochastically dominated by a rescaled pure birth process $\overline{N}^K$ that jumps from $n \in \mathbb{Z}_+/K$ to $n + 1/K$ at rate $(\max_i b_i^K)Kn$ and, from Theorem 10 in Méléard & Villemonais (2012), $\overline{N}^K$ does not explode almost surely. The stochastic process Z^K is then a $\frac{(\mathbb{Z}_+)^3}{K}$-valued pure jump Markov process absorbed at $(0,0,0)$, defined for all $t \geq 0$ by

$$Z_t^K = Z_0^K + \sum_{i\in\{1,2,3\}} \left[\int_0^t \frac{e_i}{K} \mathbf{1}_{\{\theta \leq \lambda_i^K(Z_{s^-}^K)\}} \eta_1^i(ds, d\theta) - \int_0^t \frac{e_i}{K} \mathbf{1}_{\{\theta \leq \mu_i^K(Z_{s^-}^K)\}} \eta_2^i(ds, d\theta) \right]$$

where the measures η_j^i for $i \in \{1,2,3\}$ and $j \in \{1,2\}$ are independent Poisson point measures on $(\mathbb{R}_+)^2$ with intensity $dsd\theta$. For any K, the law of Z^K is therefore a probability measure on the trajectory space $\mathbb{D}(\mathbb{R}_+, (\mathbb{Z}_+)^3/K)$ which is the space of left-limited and right-continuous functions from $\mathbb{R}_+$ to $(\mathbb{Z}_+)^3/K$, endowed with the Skorohod topology. Finally, the extended generator L^K of Z^K satisfies for every bounded measurable function f from $(\mathbb{Z}_+)^3/K$ to $\mathbb{R}$ and for every $z \in \frac{(\mathbb{Z}_+)^3}{K}$:

$$L^K f(z) = \sum_{i\in\{1,2,3\}} \left[\lambda_i^K(z) \left(f\left(z + \frac{e_i}{K}\right) - f(z) \right) + \mu_i^K(z) \left(f\left(z - \frac{e_i}{K}\right) - f(z) \right) \right]. \tag{3.6}$$

To end with the model description, let us introduce for all $K \in \mathbb{N}^*$ the stochastic processes Y^K such that for every $t \geq 0$, as long as $N_t^K > 0$,

$$Y_t^K = \frac{4Z_t^{1,K} Z_t^{3,K} - (Z_t^{2,K})^2}{4N_t^K}. \tag{3.7}$$

If $N_t^K = 0$, we set $Y_t^K = 0$ as $|Y_t^K| \leq N_t^K$ for all $t \geq 0$. This stochastic process will play a main role in the article and note first that:

$$Y_t^K = Z_t^{1,K} - \frac{(2Z_t^{1,K} + Z_t^{2,K})^2}{4N_t^K} = \left(p_t^{AA,K} - (p_t^{A,K})^2 \right) N_t^K$$

if $p_t^{A,K}$ (resp. $p_t^{AA,K}$) is the proportion of allele A (resp. genotype AA) in the population at time t. Similarly,

$$Y_t^K = \left(p_t^{aa,K} - (p_t^{a,K})^2 \right) N_t^K = \left(2p_t^{A,K} p_t^{a,K} - p_t^{Aa,K} \right) N_t^K.$$

Then if $Y_t^K = 0$, the proportion of each genotype in the population Z_t^K is equal to the proportion of pairs of alleles forming this genotype. By an abuse of language, if $Y_t^K = 0$ we say that the population Z_t^K is at Hardy-Weinberg equilibrium (Crow

& Kimura (1970), p. 34). In the rest of the article, we will see that the quantities of interest in this model are the population size N^K, the deviation from Hardy-Weinberg equilibrium Y^K and the proportion X^K of allele A. More precisely, the following lemma gives the change of variable:

Lemma 3.2.1. *Let us set for all* $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}$,

$$\phi_1(z) = z_1 + z_2 + z_3, \quad \phi_2(z) = \frac{2z_1 + z_2}{2(z_1 + z_2 + z_3)} \quad \textit{and} \quad \phi_3(z) = \frac{4z_1 z_3 - (z_2)^2}{4(z_1 + z_2 + z_3)}.$$

Then the function

$$\begin{aligned} \phi : (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\} &\to E \\ z &\mapsto \phi(z) = (\phi_1(z), \phi_2(z), \phi_3(z)) \end{aligned}$$

where $E = \{(n,x,y) | n \in \mathbb{R}_+^*, x \in [0,1], -n\min(x^2, (1-x)^2) \leq y \leq nx(1-x)\}$ *is a bijection.*

Note that $\phi(Z^K) = (N^K, X^K, Y^K)$, where N^K, X^K, and Y^K have been respectively defined in Equations (3.1), (3.2) and (3.7).

Proof. We easily obtain that $(n,x,y) = \phi(z_1, z_2, z_3)$ if and only if

$$z_1 = nx^2 + y, \quad z_2 = 2nx(1-x) - 2y \quad \text{and} \quad z_3 = n(1-x)^2 + y, \tag{3.8}$$

which gives the injectivity. Next, for any (n,x,y) such that $n \in \mathbb{R}_+^*$, $x \in [0,1]$ and $-n\min(x^2, (1-x)^2) \leq y \leq nx(1-x)$, $z = (z_1, z_2, z_3)$ defined by Equation (3.8) is in $(\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}$ which gives the surjectivity. □

3.2.2 Convergence toward a deterministic system

This section aims at understanding the behavior of the population when the birth and natural death parameters do not depend on K. The results obtained at this scaling will indeed give an intuition of the behavior of the population when $b^{i,K}$ and $d^{i,K}$ are of order K, which is studied in Section 3.3. In particular, we prove in this section a long-time convergence of the population toward Hardy-Weinberg equilibrium.

We consider a particular case of the scaling considered in Section 3 of Collet et al. (2013b). More precisely, we set:

$$\begin{aligned} b_i^K &= \beta \in \mathbb{R}_+^* \\ d_i^K &= \delta \in \mathbb{R}_+ \\ K c_{ij}^K &= \alpha \in \mathbb{R}_+ \\ Z_0^K &\underset{K\to\infty}{\longrightarrow} \mathcal{Z}_0 \quad \text{in law,} \end{aligned}$$

where $\mathcal{Z}_0$ is a deterministic vector of $(\mathbb{R}_+)^3$. Note that the process Z^K is neutral for all $K \in \mathbb{N}^*$. For all $i \in \{1,2,3\}$ and $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$ we now denote by $\lambda_i^\infty(z)$ (resp. $\mu_i^\infty(z)$) the limit of the rescaled birth (resp. death) rate (see Equations (3.3) and (3.4)):

$$\lambda_i^\infty(z) = \lim_{K\to\infty} \frac{\lambda_i^K(z)}{K} \quad \text{and} \quad \mu_i^\infty(z) = \lim_{K\to\infty} \frac{\mu_i^K(z)}{K}.$$

For instance, if we set $(n, x, y) = \phi(z)$ where ϕ has been defined in Lemma 3.2.1, we get

$$\lambda_1^\infty(z) = \beta n x^2 \quad \text{and} \quad \mu_1^\infty(z) = (\delta + \alpha n) z_1.$$

Here, Proposition 3.2 in Collet et al. (2013b) (see also Theorem 5.3 of Fournier & Méléard (2004)) gives that for all $T > 0$, the sequence of stochastic processes $(Z_t^K, t \in [0,T])_{K\in\mathbb{Z}_+^*}$ converges in law in $\mathbb{D}([0,T],(\mathbb{R}_+)^3)$ toward a deterministic limit $\mathcal{Z} = (\mathcal{Z}^1, \mathcal{Z}^2, \mathcal{Z}^3)$, which is the unique continuous solution of the differential system:

$$\begin{cases} \frac{d\mathcal{Z}_t^1}{dt} = \lambda_1^\infty(\mathcal{Z}_t) - \mu_1^\infty(\mathcal{Z}_t) \\ \frac{d\mathcal{Z}_t^2}{dt} = \lambda_2^\infty(\mathcal{Z}_t) - \mu_2^\infty(\mathcal{Z}_t) \\ \frac{d\mathcal{Z}_t^3}{dt} = \lambda_3^\infty(\mathcal{Z}_t) - \mu_3^\infty(\mathcal{Z}_t). \end{cases} \tag{3.9}$$

A solution of this system does not appear immediately, but using the change of variables ϕ introduced in Lemma 3.2.1, we obtain that $\phi(\mathcal{Z}) = (\mathcal{N}, \mathcal{X}, \mathcal{Y})$ satisfies the

Proposition 3.2.2. *(i) If $\beta = \delta$ then*

$$\mathcal{N}_t = \frac{\mathcal{N}_0}{\alpha\mathcal{N}_0 t + 1}, \quad \forall t \geq 0. \tag{3.10}$$

Else

$$\mathcal{N}_t = \frac{(\beta-\delta)\mathcal{N}_0 e^{(\beta-\delta)t}}{(\beta-\delta) + \alpha\mathcal{N}_0(e^{(\beta-\delta)t} - 1)} \quad \forall t \geq 0. \tag{3.11}$$

(ii) For all $t \geq 0$, $\mathcal{X}_t = \mathcal{X}_0$.

(iii) If $\alpha = 0$ then $\mathcal{Y}_t = \mathcal{Y}_0 e^{-\delta t}$ for all $t \geq 0$.
If $\alpha \neq 0$ and $\beta = \delta$ then $\mathcal{Y}_t = (\mathcal{Y}_0 - \ln(1 + \alpha\mathcal{N}_0 t))\, e^{-\delta t}$ for all $t \geq 0$.
If $\alpha \neq 0$, $\beta \neq \delta$ and $\mathcal{N}_0 = \frac{\beta-\delta}{\alpha}$, then $\mathcal{Y}_t = \mathcal{Y}_0 e^{-\beta t}$ for all $t \geq 0$.
Finally if $\alpha \neq 0$, $\beta \neq \delta$ and $\mathcal{N}_0 \neq \frac{\beta-\delta}{\alpha}$ then for all $t \geq 0$ and if $C = \frac{\mathcal{Y}_0}{1 - \frac{\alpha\mathcal{N}_0}{\beta-\delta}}$,
$\mathcal{Y}_t = Ce^{-\delta t}\left(1 - \frac{\alpha\mathcal{N}_0 e^{(\beta-\delta)t}}{(\beta-\delta) + \alpha\mathcal{N}_0(e^{(\beta-\delta)t}-1)}\right)$ for all $t \geq 0$

Proof. $\mathcal{N}$ is solution of the logistic equation $d\mathcal{N}_t/dt = (\beta-\delta-\alpha\mathcal{N}_t)\mathcal{N}_t$ whose unique solution is given for $\beta \neq \delta$ and $\alpha \neq 0$ in Verhulst (1845). We then have Equation (3.11) that remains true if $\alpha = 0$ and $\beta \neq \delta$. If $\beta = \delta$ we easily find that the unique solution of the equation $d\mathcal{N}_t/dt = -\alpha\mathcal{N}_t^2$ is given by Equation (3.10). Therefore, $\mathcal{N}_t > 0$ for all $t \geq 0$. Then, using the System of equations (3.9), we find that $d\mathcal{X}_t/dt = 0$ for all $t \geq 0$ which gives (ii). Finally for (iii), $\mathcal{Y}$ is solution of the differential equation $d\mathcal{Y}_t/dt = -(\delta+\alpha\mathcal{N}_t)\mathcal{Y}_t$. If $\alpha = 0$ the solution is clear. If $\alpha \neq 0$ and $\beta = \delta$ we find the result by looking for a solution of the form $C(t)e^{-\delta t}$ and from Equation (3.10). If $\alpha \neq 0$, $\beta \neq \delta$ and $\mathcal{N}_0 = \frac{\beta-\delta}{\alpha}$, then from Equation (3.11), $\mathcal{N}_t = \mathcal{N}_0$ for all t and the solution follows. Finally if $\alpha \neq 0$, $\beta \neq \delta$ and $\mathcal{N}_0 \neq \frac{\beta-\delta}{\alpha}$, looking for a solution of the form $\mathcal{Y}_t = Ce^{-\delta t} + \frac{B(t)e^{(\beta-\delta)t}}{(\beta-\delta)+\alpha\mathcal{N}_0(e^{(\beta-\delta)t}-1)}$ with $B(t) = De^{-\delta t}$ we find the result. □

Note that, in this scaling, the population does no get extinct in finite time and the proportion of allele A remains constant. Besides, $\mathcal{Y}_t$ goes to 0 when t goes to infinity, which gives a long-time convergence of the population toward Hardy-Weinberg equilibrium (in Appendix B.1, we provide a Scilab code and a figure (Figure 3.5), to illustrate this result). We therefore observe biodiversity conservation but can not study the Darwinian evolution of the population, since none of the two alleles will eventually disappear. These points are due to the fact that the population is neutral and to the large population size assumption (Crow & Kimura (1970), p. 34).

3.3 Convergence toward a slow-fast stochastic dynamics

In this section, we investigate a new scaling under which the population size and proportion of allele a evolve stochastically with time (in particular the population can get extinct and one of the two alleles can eventually get fixed), while the population still converges rapidly toward Hardy-Weinberg equilibrium. The results we obtain then provide a rigorous justification of the assumption of Hardy-Weinberg equilibrium which is often made when studying large populations. However we will explain that this result does not mean that the genetic composition of a diploid population can always be reduced to a set of alleles.

We assume that birth and natural death parameters are of order K, while Z_0^K converges in law toward a random vector Z_0. More precisely, we set for $\gamma > 0$:

$$
\begin{aligned}
b_i^K &= \gamma K + \beta_i \in [0, \infty[\\
d_i^K &= \gamma K + \delta_i \in [0, \infty[\\
c_{ij}^K &= \frac{\alpha_{ij}}{K} \in \mathbb{R} \\
Z_0^K &\underset{K\to\infty}{\to} Z_0 \quad \text{in law,}
\end{aligned}
$$

where Z_0 is a $(\mathbb{R}_+)^3$-valued random variable. This means that the birth and natural death events are now happening faster, which will introduce some stochasticity in the limiting process. The results presented in Proposition 3.2.2 suggest that under these conditions, Y^K will be a "fast" variable that converges directly toward the long time equilibrium of $\mathcal{Y}$ (equal to 0), while X^K and N^K will be "slow" variables, converging toward a non deterministic process. First, we need a moment propagation property. It is not true for all values of the interaction parameters α_{ij} and in particular when $\alpha_{ii} \leq 0$ for any $i \in \{1,2,3\}$, i.e. when individuals with a same given genotype cooperate or do not compete. For any $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$, let $g(z) = \sum_{i,j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ij} z_i z_j$. We establish the following:

Proposition 3.3.1. *If $g(z) > 0$ for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}$ and if, for any $k \in \mathbb{Z}_+$, there exists a constant C_0 such that for all $K \in \mathbb{N}^*$, $\mathbb{E}((N_0^K)^k) \leq C_0$, then*

(i) *There exists a constant C such that $\sup_K \sup_{t\geq 0} \mathbb{E}((N_t^K)^k)) \leq C$.*

(ii) *For all $T < +\infty$, there exists a constant C_T such that $\sup_K \mathbb{E}\left(\sup_{t\leq T} (N_t^K)^k\right) \leq C_T$.*

Proof. Note that g writes

$$
g(z) = \phi_1(z)^2 \sum_{i,j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ij} p_i p_j := \phi_1(z)^2 f(p_1, p_2, p_3)
$$

where ϕ_1 has been defined in Lemma 3.2.1 and $p_i = z_i/\phi_1(z)$ for all $i \in \{1,2,3\}$. If $g(z) > 0$ for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}$, the function f is then non-negative and continuous on $\{(p_1,p_2,p_3) \in [0,1]^3 | p_1+p_2+p_3 = 1\}$ which is a compact set. Then f reaches its minimum $m \geq 0$. Now if there exists (p_1,p_2,p_3) such that $f(p_1,p_2,p_3) = 0$ then for any $n > 0$, $g(np_1, np_2, np_3) = 0$ and $(np_1, np_2, np_3) \in (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}$ which is impossible. Then $m > 0$, $g(z) \geq m\phi_1(z)^2$, and $\mu_1^K(z) + \mu_2^K(z) + \mu_3^K(z) \geq (\gamma K + \inf_i \delta_i + m\phi_1(z))K\phi_1(z)$ for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$. Then, for all K, N^K is stochastically dominated by the logistic birth-and-death process $\overline{N}^K$ jumping from $n \in \mathbb{Z}_+/K$ to $n+1/K$ at rate $(\gamma K + \sup_{i\in\{1,2,3\}} \beta_i)Kn$ and from n to $n-1/K$ at rate $(\gamma K + \inf_{i\in\{1,2,3\}} \delta_i +$

$mn)Kn$. Finally, the sequence of stochastic processes $\overline{N}^K$ satisfies **(i)** and **(ii)**, which gives the result (see respectively Lemma 1 of Champagnat (2006) and the proof of Theorem 5.3 of Fournier & Méléard (2004)). □

From now we assume the following hypotheses:

$$g(z) > 0 \quad \text{for all} \quad z \in (\mathbb{R}_+)^3 \setminus \{(0,0,0)\}, \tag{H1}$$

and a 3-rd-order moment condition:

$$\text{there exists } C < \infty \quad \text{such that} \quad \sup_K \mathbb{E}((N_0^K)^3)) \leq C. \tag{H2}$$

In Section 3.4 we will consider only the symmetrical case where $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$ for all i, j and give some explicit sufficient conditions on the parameters α_{ij} so that (H1) is true.

The following proposition gives that $(Y_t^K, t \geq 0)$ is a fast variable that converges toward the deterministic value 0 when K goes to infinity.

Proposition 3.3.2. *Under* (H1) *and* (H2), *for all* $s, t > 0$, $\sup_{t \leq u \leq t+s} \mathbb{E}((Y_u^K)^2) \to 0$ *when* K *goes to infinity.*

Proof. Let us fix $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$ and set $(n, x, y) = \phi(z)$ where ϕ is defined in Lemma 3.2.1. The extended generator L^K of the jump process Z^K applied to a measurable real-valued function f (see Equation (3.6)) is decomposed as follows in z:

$$
\begin{aligned}
L^K f(z) = {} & \gamma K^2 y \left[f\left(z - \frac{e_1}{K}\right) - 2f\left(z - \frac{e_2}{K}\right) + f\left(z - \frac{e_3}{K}\right)\right] \\
& + \gamma K^2 n\,(x)^2 \left[f\left(z + \frac{e_1}{K}\right) + f\left(z - \frac{e_1}{K}\right) - 2f\,(z)\right] \\
& + \gamma K^2 2nx(1-x) \left[f\left(z + \frac{e_2}{K}\right) + f\left(z - \frac{e_2}{K}\right) - 2f\,(z)\right] \\
& + \gamma K^2 n\,(1-x)^2 \left[f\left(z + \frac{e_3}{K}\right) + f\left(z - \frac{e_3}{K}\right) - 2f(z)\right] \\
& + \beta_1 K n\,(x)^2 \left[f\left(z + \frac{e_1}{K}\right) - f(z)\right] + \beta_2 K 2nx(1-x) \left[f\left(z + \frac{e_2}{K}\right) - f(z)\right] \\
& + \beta_3 K n(1-x)^2 \left[f\left(z + \frac{e_3}{K}\right) - f(z)\right] \\
& + K \sum_{i\in\{1,2,3\}} \left(\delta_i + \sum_{j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ji} z_j \right) z_i \left[f\left(z - \frac{e_i}{K}\right) - f(z)\right] \\
& + K \sum_{i\in\{1,2,3\}} \left(\gamma K + \delta_i + \sum_{j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ji} z_j \right)^- z_i \left[f\left(z - \frac{e_i}{K}\right) - f(z)\right]
\end{aligned}
\tag{3.12}
$$

where $(x)^- = \max(-x, 0)$. Now if $f = (\phi_3)^2$, then there exist functions g_1^K, g_2^K, and g_3^K and a constant C_1 such that for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$,

$$
\begin{aligned}
f\left(z + \frac{e_1}{K}\right) - f(z) &= -\frac{2f(z)}{Kn} + \frac{2z_3 y}{Kn} + g_1^K(z) \\
f\left(z + \frac{e_2}{K}\right) - f(z) &= -\frac{2f(z)}{Kn} - \frac{z_2 y}{Kn} + g_2^K(z) \\
f\left(z + \frac{e_3}{K}\right) - f(z) &= -\frac{2f(z)}{Kn} + \frac{2z_1 y}{Kn} + g_3^K(z)
\end{aligned}
$$

with $|g_i^K(z)| \le \frac{C_1}{K^2}$ for all $i \in \{1,2,3\}$. Finally, note that since $\gamma > 0$, there exists a positive constant C_2 such that for all $i \in \{1,2,3\}$ and all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$,

$$
\begin{aligned}
\mathbf{1}_{\left\{\left(\gamma K + \delta_i + \sum_{j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ji} z_j\right)^- \neq 0\right\}} &= \mathbf{1}_{\left\{\sum_{j\in\{1,2,3\}} \alpha_{ji} z_j \le -\gamma K - \delta_i\right\}} \\
&\le \mathbf{1}_{\left\{\exists j\in\{1,2,3\} : \alpha_{ji} < 0\,,\, \alpha_{ji} z_j \le -\frac{\gamma}{3} K - \frac{\delta_i}{3}\right\}} \le \mathbf{1}_{\{\phi_1(z) \ge C_2 K\}}.
\end{aligned}
$$

Therefore, there exists a positive constant C_3 such that

$$
L^K\,(\phi_3)^2\,(z) \le -2\gamma K\,(\phi_3)^2\,(z) + C_3\left[(\phi_1(z))^2(\phi_1(z) + K\mathbf{1}_{\{\phi_1(z)\ge C_2 K\}}) + 1\right].
$$

Now from Proposition 3.3.1 and Markov inequality, under (H1) and (H2), there exists a constant C such that $\sup_K \sup_{t\ge 0} \mathbb{E}\left(C_3\left[(N_t^K)^2(N_t^K + K\mathbf{1}_{\{N_t^K \ge C_2 K\}}) + 1\right]\right) \le C$.

Therefore from the Kolmogorov forward equation, since $0 \leq (Y_t^K)^2 \leq (N_t^K)^2$ for all t and from Proposition 3.3.1,

$$\frac{d\mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right)}{dt} \leq -2\gamma K \mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right) + C.$$

This gives for all $t \geq 0$, $\frac{d}{dt}\left(e^{2\gamma K t}\mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right)\right) \leq Ce^{2\gamma K t}$. Then by integration,

$$\begin{aligned}\mathbb{E}\left((Y_t^K)^2\right) &\leq \mathbb{E}\left(\left(Y_0^K\right)^2\right)e^{-2\gamma K t} + \frac{C}{2\gamma K} - \frac{C}{2\gamma K}e^{-2\gamma K t} \\ &\leq \mathbb{E}\left((N_0^K)^2\right)e^{-2\gamma K t} + \frac{C}{2\gamma K} - \frac{C}{2\gamma K}e^{-2\gamma K t}, \quad \text{which gives the result.}\end{aligned}$$

□

In particular, under (H1) and (H2) and for all $t > 0$, Y_t^K converges in L^2 to 0. Figure 3.6 in Appendix B.1 illustrates this result. We say that Y^K is a fast variable compared to the vector (N^K, X^K) whose behavior is now studied. Let us introduce the following notation for all $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$:

$$\psi_1(z) = 2z_1 + z_2 \quad \text{and} \quad \psi_2(z) = 2z_3 + z_2.$$

Note that $\psi_1(Z_t^K) = 2N_t^K X_t^K$ (resp. $\psi_2(Z_t^K) = 2N_t^K(1 - X_t^K)$) is the rescaled number of allele A (resp. a) in the rescaled population Z^K at time t. For any $K \in \mathbb{N}^*$, $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$ is a pure jump Markov process with trajectories in $\mathbb{D}(\mathbb{R}_+, (\mathbb{Z}_+)^2/K)$ and for all $i \in \{1, 2\}$, the process $\psi_i(Z^K)$ admits the following semi-martingale decomposition: for all $t \geq 0$,

$$\psi_i(Z_t^K) = \psi_i(Z_0^K) + M_t^{i,K} + \int_0^t L^K \psi_i(Z_s^K) ds$$

where $M^K = (M^{1,K}, M^{2,K})$ is, under (H1) and (H2), a square integrable $\mathbb{R}^2$-valued càd-làg martingale (from Proposition 3.3.1) and is such that for all $i, j \in \{1, 2\}$, the predictable quadratic variation is given for all $t \geq 0$ by:

$$\langle M^{i,K}, M^{j,K}\rangle_t = \int_0^t L^K \psi_i\psi_j(Z_s^K) - \psi_i(Z_s^K)L^K\psi_j(Z_s^K) - \psi_j(Z_s^K)L^K\psi_i(Z_s^K) ds.$$

Using this decomposition we prove the

Theorem 3.3.3. *Under (H1) and (H2), if the sequence $\{(\psi_1(Z_0^K), \psi_2(Z_0^K))\}_{K\in\mathbb{N}^*}$ of random variables converges in law toward a random variable (N_0^A, N_0^a) when K goes to infinity, then for all $T > 0$, the sequence of stochastic processes $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$*

converges in law in $\mathbb{D}([0,T],(\mathbb{R}_+)^2)$ *when* K *goes to infinity, toward the diffusion process* (N^A,N^a) *starting from* (N_0^A,N_0^a) *and satisfying the following diffusion equation, where* $B=(B^1,B^2)$ *is a 2-dimensional Brownian motion:*

$$\begin{aligned}
dN_t^A &= \frac{N_t^A}{N_t^A+N_t^a}\left[\left[\beta_1-\delta_1-\frac{\alpha_{11}(N_t^A)^2+\alpha_{21}2N_t^AN_t^a+\alpha_{31}(N_t^a)^2}{2(N_t^A+N_t^a)}\right]N_t^A\right.\\
&\qquad\left.+\left[\beta_2-\delta_2-\frac{\alpha_{12}(N_t^A)^2+\alpha_{22}2N_t^AN_t^a+\alpha_{32}(N_t^a)^2}{2(N_t^A+N_t^a)}\right]N_t^a\right]dt\\
&\quad+\sqrt{\frac{4\gamma}{N_t^A+N_t^a}}N_t^AdB_t^1+\sqrt{2\gamma\frac{N_t^AN_t^a}{N_t^A+N_t^a}}dB_t^2\\
dN_t^a &= \frac{N_t^a}{N_t^A+N_t^a}\left[\left[\beta_3-\delta_3-\frac{\alpha_{33}(N_t^a)^2+\alpha_{23}2N_t^AN_t^a+\alpha_{13}(N_t^A)^2}{2(N_t^A+N_t^a)}\right]N_t^a\right.\\
&\qquad\left.+\left[\beta_2-\delta_2-\frac{\alpha_{32}(N_t^a)^2+\alpha_{22}2N_t^AN_t^a+\alpha_{12}(N_t^A)^2}{2(N_t^A+N_t^a)}\right]N_t^A\right]dt\\
&\quad+\sqrt{\frac{4\gamma}{N_t^A+N_t^a}}N_t^adB_t^1-\sqrt{2\gamma\frac{N_t^AN_t^a}{N_t^A+N_t^a}}dB_t^2
\end{aligned}\tag{3.13}$$

Note that the diffusion coefficients of the diffusion process $((N_t^A,N_t^a),t\geq 0)$ do not explode when $N_t^A+N_t^a$ goes to 0 since $\frac{N_t^A}{\sqrt{N_t^A+N_t^a}}\leq\sqrt{N_t^A+N_t^a}$, $\frac{N_t^a}{\sqrt{N_t^A+N_t^a}}\leq\sqrt{N_t^A+N_t^a}$ and $\frac{N_t^AN_t^a}{N_t^A+N_t^a}\leq N_t^A+N_t^a$. However, Itô's formula rapidly shows that the diffusion coefficients of the diffusion process $((N_t,X_t),t\geq 0)$ are not bounded when N_t goes to 0. From the previous theorem we deduce the convergence of the sequence of processes

$$(N^K,X^K)=\left(\frac{\psi_1(Z^K)+\psi_2(Z^K)}{2},\frac{\psi_1(Z^K)}{\psi_1(Z^K)+\psi_2(Z^K)}\right)$$

stopped when $N^K\leq\epsilon$ for any $\epsilon>0$.

Corollary 3.3.4. *For any* $\epsilon>0$ *and* $T>0$*, let us define* $T_\epsilon^K=\inf\{t\in[0,T]:N_t^K\leq\epsilon\}$*. If the sequence of random variables* $(N_0^K,X_0^K)\in[\epsilon,+\infty[\times[0,1]$ *converges in law toward a random variable* $(N_0,X_0)\in]\epsilon,+\infty[\times[0,1]$ *when* K *goes to infinity, then the sequence of stopped stochastic processes* $\{(N^K,X^K)_{.\wedge T_\epsilon^K}\}_{K\geq 1}$ *converges in law in* $\mathbb{D}([0,T],[\epsilon,\infty[\times[0,1])$ *when* K *goes to infinity, toward the stopped diffusion process* $(N,X)_{.\wedge T_\epsilon}$ *(*$T_\epsilon=\inf\{t\in[0,T]:N_t=\epsilon\}$*), starting from* (N_0,X_0) *and satisfying the following diffusion equation:*

$$
\begin{aligned}
dN_t = & \sqrt{2\gamma N_t} dB_t^1 \\
& + N_t \left[X_t^2 \left(\beta_1 - \delta_1 - \left(\alpha_{11} N_t X_t^2 + \alpha_{21} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{31} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \right. \\
& \quad + 2 X_t (1 - X_t) \left(\beta_2 - \delta_2 - \left(\alpha_{12} N_t X_t^2 + \alpha_{22} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{32} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \\
& \quad \left. + (1 - X_t)^2 \left(\beta_3 - \delta_3 - \left(\alpha_{13} N_t X_t^2 + \alpha_{23} 2 N_t X_t (1 - X_t) + \alpha_{33} N_t (1 - X_t)^2 \right) \right) \right] dt \\
dX_t = & \sqrt{\frac{\gamma X_t (1 - X_t)}{N_t}} dB_t^2 \\
& + (1 - X_t) X_t^2 [(\beta_1 - \delta_1) - (\beta_2 - \delta_2) \\
& \quad - N_t ((\alpha_{11} - \alpha_{12}) X_t^2 + (\alpha_{21} - \alpha_{22}) 2 X_t (1 - X_t) + (\alpha_{31} - \alpha_{32}) (1 - X_t)^2)] dt \\
& + X_t (1 - X_t)^2 [(\beta_2 - \delta_2) - (\beta_3 - \delta_3) \\
& \quad - N_t ((\alpha_{12} - \alpha_{13}) X_t^2 + (\alpha_{22} - \alpha_{23}) 2 X_t (1 - X_t) + (\alpha_{32} - \alpha_{33}) (1 - X_t)^2)] dt.
\end{aligned}
\tag{3.14}
$$

The population size and the proportion of allele A are therefore directed by two independent Brownian motions. The diffusion equation (3.14) can be simplified in the neutral case:

Corollary 3.3.5. *In the neutral case where $\beta_i = \beta$, $\delta_i = \delta$ and $\alpha_{ij} = \alpha$ for all i, j, the limiting diffusion (N, X) introduced in Equation (3.14) satisfies:*

$$
\begin{aligned}
dN_t &= \sqrt{2\gamma N_t} dB_t^1 + N_t (\beta - \delta - \alpha N_t) dt \\
dX_t &= \sqrt{\frac{\gamma X_t (1 - X_t)}{N_t}} dB_t^2.
\end{aligned}
\tag{3.15}
$$

X is then a bounded martingale and this diffusion can be seen as a generalized Wright-Fisher diffusion (see for instance Ethier & Kurtz (1986) p. 411) with a population size evolving stochastically with time.

We denote by $\mathcal{C}_b^k(E, \mathbb{R})$ the set of functions from E to $\mathbb{R}$ possessing bounded continuous derivatives of order up to k and $\mathcal{C}_c^k(E, \mathbb{R})$ the set of functions of $\mathcal{C}_b^k(E, \mathbb{R})$ with compact support.

Proof of Theorem 3.3.3. Using the Rebolledo and Aldous criteria (Joffe & Métivier (1986)), we prove the tightness of the sequence of processes $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$ and its convergence toward the unique continuous solution of a martingale problem. The proof is divided in several steps.

STEP 1. Let us denote by L the generator of the diffusion process defined in Equation (3.13). We first prove the uniqueness of a solution $((N_t^A, N_t^a), t \in [0, T])$ to the martingale problem: for any function $f \in \mathcal{C}_b^2((\mathbb{R}_+)^2, \mathbb{R})$,

$$M_t^f = f(N_t^A, N_t^a) - f(N_0^A, N_0^a) - \int_0^t Lf(N_s^A, N_s^a)ds \tag{3.16}$$

is a continuous martingale. From Stroock & Varadhan (1979), for any $\epsilon > 0$, there exists a unique (in law) solution $((N_t^{A,\epsilon}, N_t^{a,\epsilon}), t \in [0,T])$ such that for all $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}^2)$ the process $(M_t^{f,\epsilon}, t \in [0,T])$ such that for all $t \geq 0$,

$$M_t^{f,\epsilon} = f(N_t^{A,\epsilon}, N_t^{a,\epsilon}) - f(N_0^{A,\epsilon}, N_0^{a,\epsilon}) - \int_0^t Lf(N_s^{A,\epsilon}, N_s^{a,\epsilon})\mathbf{1}_{\{\epsilon < N_s^{A,\epsilon}+N_s^{a,\epsilon}<1/\epsilon\}}ds$$

is a continuous martingale. The uniqueness of a solution of (3.16) therefore follows from Theorem 6.2 of Ethier & Kurtz (1986) about localization of martingale problems.

STEP 2. As in the proof of Proposition 3.3.2, we obtain easily that there exist two positive constants C_1 and C_2 such that for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$, the generator L^K of Z^K, decomposed in Equation (3.12), satisfies:

$$|L^K\psi_1(z)| + |L^K\psi_2(z)| \leq C_2\left[\phi_1(z)^2 + 1 + K\phi_1(z)\mathbf{1}_{\phi_1(z)\geq C_1K}\right],$$

and similarly

$$|L^K\psi_1^2(z) - 2\psi_1(z)L^K\psi_1(z) + L^K\psi_2^2(z) - 2\psi_2(z)L^K\psi_2(z)| \leq C_2(\phi_1(z)^2 + 1).$$

Therefore from Proposition 3.3.1, under (H1) and (H2), for all sequences of stopping times $\tau_K \leq T$ and for all $\epsilon > 0$:

$$\begin{aligned}
&\sup_{K\geq K_0}\sup_{\sigma\leq\delta}\mathbb{P}\left(\left|\int_{\tau_K}^{\tau_K+\sigma} L^K\psi_1(N_s^K, X_s^K)ds\right| + \left|\int_{\tau_K}^{\tau_K+\sigma} L^K\psi_2(N_s^K, X_s^K)ds\right| > \eta\right)\\
&\qquad\leq \sup_{K\geq K_0}\mathbb{P}\left(\delta \sup_{0\leq s\leq T+\delta} C_2((N_s^K)^2 + 1) > \eta\right)\\
&\qquad + \sup_{K\geq K_0}\mathbb{P}\left(\sup_{0\leq s\leq T+\delta} N_s^K \geq C_1K\right)\\
&\qquad\leq \epsilon \quad \text{if } K_0 \text{ is large enough and } \delta \text{ is small enough.}
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Similarly,

$$\begin{aligned}
&\sup_{K\geq K_0}\sup_{\sigma\leq\delta}\mathbb{P}\left(\left|\int_{\tau_K}^{\tau_K+\sigma} (L^K\psi_1^2(Z_s^K) - 2\psi_1(Z_s^K)L^K\psi_1(Z_s^K)\right.\right.\\
&\qquad\left.\left. + L^K\psi_2^2(Z_s^K) - 2\psi_2(Z_s^K)L^K\psi_2(Z_s^K))ds\right| > \eta\right)\\
&\qquad\leq \epsilon \quad \text{if } K_0 \text{ is large enough and } \delta \text{ is small enough.}
\end{aligned} \tag{3.18}$$

The sequence of processes $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$ is then tight from Rebolledo and Aldous criteria (Theorem 2.3.2 of Joffe & Métivier (1986)).

STEP 3. Now let us consider a subsequence of $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$ that converges in law in $\mathbb{D}([0,T], \mathbb{R}^2)$ toward a process (N^A, N^a). Since for all $K > 0$, $\sup_{t\in[0,T]} \|(N^A_t, N^a_t) - (N^A_{t^-}, N^a_{t^-})\| \leq 2/K$ by construction, almost all trajectories of the limiting process (N^A, N^a) belong to $C([0,T], \mathbb{R}^2)$.

STEP 4. Finally we prove that the sequence $\{(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))\}_{K\in\mathbb{N}^*}$ of stochastic processes converges toward the unique continuous solution of the martingale problem given by Equation (3.16). Indeed for every function $f \in \mathcal{C}^3_c(\mathbb{R}^2)$, from Equation (3.12) and the inequalities following this equation, there exists a constant C_4 such that

$$\begin{aligned}
&\left|L^K f(\psi_1(z), \psi_2(z)) - Lf(\psi_1(z), \psi_2(z))\right| \\
&\leq C_4 \left[\frac{\phi_1(z)^2}{K} + |\phi_3(z)|(1+\phi_1(z)) + \gamma K \phi_1(z) \mathbf{1}_{\phi_1(z)\geq C_2 K} + (\phi_1(z)^2 + 1)\mathbf{1}_{\phi_1(z)\geq C_2 K}\right]
\end{aligned} \tag{3.19}$$

Note here that the fast-scale property shown in Proposition 3.3.2, combined to Proposition 3.3.1, will insure that $\sup_{t\leq u\leq t+s} \mathbb{E}(|\phi_3(Z^K_t)|\phi_1(Z^K_t))$ converges to 0 when K goes to infinity. Then for all $0 \leq t_1 < t_2 < ... < t_k \leq t < t+s$, for all bounded continuous measurable functions $h_1, ..., h_k$ on $(\mathbb{R}_+)^2$ and every $f \in \mathcal{C}^3_c(\mathbb{R}^2)$:

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}\left[\left(f(\psi_1(Z^K_{t+s}), \psi_2(Z^K_{t+s})) - f(\psi_1(Z^K_t), \psi_2(Z^K_t)) - \int_t^{t+s} Lf(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u))du\right)\right. \\
&\qquad\qquad \left.\times \prod_{i=1}^k h_i(\psi_1(Z^K_{t_i}), \psi_2(Z^K_{t_i}))\right] = \\
&\mathbb{E}\left[\int_t^{t+s} \left(L^K f(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u)) - Lf(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u))\right) du\right. \\
&\qquad\qquad \left.\times \prod_{i=1}^k h_i(\psi_1(Z^K_{t_i}), \psi_2(Z^K_{t_i}))\right] \\
&\leq \sup_i \|h_i\|_\infty \, \mathbb{E}\left[\int_t^{t+s} \left|L^K f(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u)) - Lf(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u))\right| du\right] \\
&\leq \sup_i \|h_i\|_\infty \, s \sup_{t\leq u\leq t+s} \mathbb{E}\left[\left|L^K f(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u)) - Lf(\psi_1(Z^K_u), \psi_2(Z^K_u))\right|\right] \\
&\underset{K\to\infty}{\to} 0,
\end{aligned}$$

under (H1) and (H2), from Equation (3.19) and Propositions 3.3.1 and 3.3.2. The extension of this result to any $f \in \mathcal{C}^2_b((\mathbb{R}_+)^2, \mathbb{R})$ is easy to obtain by approximating

uniformly f by a sequence of functions $f_n \in \mathcal{C}_c^3((\mathbb{R}_+)^2, \mathbb{R})$. Then from Theorem 8.10 (p. 234) of Ethier & Kurtz (1986), $(\psi_1(Z^K), \psi_2(Z^K))$ converges in law in $\mathbb{D}([0,T], \mathbb{R}^2)$ toward the unique (in law) solution of the martingale problem given in Equation (3.16), which is equal to the diffusion process (N^A, N^a) of Equation (3.13). □

The proof of Corollary 3.3.4 relies on the following analytic lemma:

Lemma 3.3.6. *For any $x = (x_t^1, x_t^2)_{0\le t\le T} \in \mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^2)$ and any $\epsilon > 0$, let us define*

$$\zeta_\epsilon(x) = \inf\{t \in [0,T] : x_t^1 + x_t^2 \le 2\epsilon\}.$$

Let $x = (x_t^1, x_t^2)_{0\le t\le T} \in \mathcal{C}([0,T], (\mathbb{R}_+)^2)$ such that $x_0^1 + x_0^2 > 2\epsilon$ and $\epsilon' \mapsto \zeta_{\epsilon'}(x)$ is continuous in ϵ. Consider a sequence of functions $(x_n)_{n\in\mathbb{Z}_+}$ such that for any $n \in \mathbb{Z}_+$, $x_n = (x_t^{1,n}, x_t^{2,n})_{0\le t\le T} \in \mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^2)$ and x_n converges to x for the Skorohod topology. Then the sequence $((x^{1,n}_{t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)}, x^{2,n}_{t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)}), t \in [0,T])$ converges to $((x^1_{t\wedge\zeta_\epsilon(x)}, x^2_{t\wedge\zeta_\epsilon(x)}), t \in [0,T])$ when n goes to infinity.

Proof. We first prove that $\zeta_\epsilon(x_n)$ converges to $\zeta_\epsilon(x)$ when n goes to infinity. For any $\delta > 0$, since $\epsilon' \mapsto \zeta_\epsilon(x)$ is continuous in ϵ, there exists $n' \in \mathbb{Z}_+^*$ such that $\zeta_{\epsilon-1/n'}(x) - \delta < \zeta_\epsilon(x) < \zeta_{\epsilon+1/n'}(x) + \delta$. Now let us assume that $\zeta_\epsilon(x_n)$ does not converge to $\zeta_\epsilon(x)$ when n goes to infinity. Then there exists δ such that for all n there exists $k_n > n$ such that $|\zeta_\epsilon(x_{k_n}) - \zeta_\epsilon(x)| > \delta$. Then there exists m such that

$$\overline{\lim_{n\to+\infty}} \sup_{0\le t\le\zeta_{\epsilon-1/m}(x)} |x_n^1(t) + x_n^2(t) - (x^1(t) + x^2(t))| \ge 1/m$$

which is impossible if x is continuous. Now we prove that $(x_n)_{.\wedge\zeta_\epsilon(x_n)}$ converges to $x_{.\wedge\zeta_\epsilon(x)}$ when n goes to infinity. Let us denote by $r(v,w)$ the Euclidean distance between two points v and w of $\mathbb{R}^2$. Since x_n converges to x in $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^2)$, there exists a sequence of strictly increasing functions λ_n mapping $[0,\infty)$ onto $[0,\infty)$ such that

$$\gamma(\lambda_n) \underset{n\to+\infty}{\longrightarrow} 0 \quad \text{and} \quad \lim_{n\to+\infty} \sup_{0\le t\le T} r(x_n(t), x(\lambda_n(t))) = 0 \tag{3.20}$$

where $\gamma(\lambda) = \sup_{0\le t<s} \left|\log \frac{\lambda(s)-\lambda(t)}{s-t}\right|$ (Ethier & Kurtz (1986), p. 117). Now for all $t \ge 0$,

$$\begin{aligned} r(x_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)), x(\lambda_n(t)\wedge\zeta_\epsilon(x)) \le\ & r(x_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)), x(\lambda_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)))) \\ & + r(x(\lambda_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n))), x(\lambda_n(t)\wedge\zeta_\epsilon(x)), \quad \text{and} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} r(x(\lambda_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n))),x(\lambda_n(t)\wedge\zeta_\epsilon(x))) &= r(x(\lambda_n(\zeta_\epsilon(x_n))),x(\zeta_\epsilon(x)))\mathbf{1}_{\{t>\zeta_\epsilon(x_n),\lambda_n(t)>\zeta_\epsilon(x)\}} \\ &+ r(x(\zeta_\epsilon(x)),x(\lambda_n(t)))\mathbf{1}_{\{t\leq\zeta_\epsilon(x_n),\lambda_n(t)>\zeta_\epsilon(x)\}} \\ &+ r(x(\lambda_n(\zeta_\epsilon(x_n))),x(\lambda_n(t)))\mathbf{1}_{\{t>\zeta_\epsilon(x_n),\lambda_n(t)\leq\zeta_\epsilon(x)\}}. \end{aligned}$$

Therefore, using that x is continuous, that $\zeta_\epsilon(x_n)\to\zeta_\epsilon(x)$ and that $\sup_{0\leq t\leq T}|\lambda_n(t)-t|\to 0$ when n goes to infinity, and from Equation (3.20), we obtain that $\lim_{n\to+\infty}\sup_{0\leq t\leq T} r(x_n(t\wedge\zeta_\epsilon(x_n)),x(\lambda_n(t)\wedge\zeta_\epsilon(x))=0$ which gives the result. □

Proof of Corollary 3.3.4. Note that the function ζ_ϵ defined in Lemma 3.3.6 satisfies $T_\epsilon^K=\zeta_\epsilon(\psi_1(Z^K),\psi_2(Z^K))=\inf\{t\in[0,T]:N_t^K\leq\epsilon\}$, and $T_\epsilon=\zeta_\epsilon(N^A,N^a)=\inf\{t\in[0,T]:N_t\leq\epsilon\}$. From the Theorem 3.3 of Pinsky (1995), we know that the function $\epsilon'\mapsto\zeta_\epsilon(N^A,N^a)$ is almost surely continuous in ϵ. Therefore from Lemma 3.3.6, the function f such that for all $x\in\mathbb{D}([0,T],(\mathbb{R}_+)^2)$, $f(x)=(x_{t\wedge\zeta_\epsilon(x)},t\in[0,T])$ is continuous in almost all trajectories of the diffusion process (N^A,N^a). Therefore from Corollary 1.9 p.103 of Ethier & Kurtz (1986) and Theorem 3.3.3, if the sequence of random variables $(\psi_1(Z_0^K),\psi(Z_0^K))\in(\mathbb{R}_+)^2$ converges in law toward a random variable (N_0^A,N_0^a) when K goes to infinity, then for all $T>0$,the sequence of stochastic processes $(\psi_1(Z^K_{.\wedge T_\epsilon^K}),\psi(Z^K_{.\wedge T_\epsilon^K}))$ converges in law in $\mathbb{D}([0,T],(\mathbb{R}_+)^2)$ toward $(N^A_{.\wedge T_\epsilon},N^a_{.\wedge T_\epsilon})$. Since the function $(n^A,n^a)\mapsto\left(\frac{n^A+n^a}{2},\frac{n^A}{n^A+n^a}\right)$ is lipschitz continuous on $\{(n^A,n^a)\in(\mathbb{R}_+)^2:n^A+n^a\geq 2\epsilon\}$, we get the result. □

Remark 3.3.7. *The diffusion process $(N_t,X_t)_{t\geq0}$ of Corollary 3.3.5 can be compared to the haploid neutral population (stochastic Lotka-Volterra process) studied in detail in Cattiaux & Méléard (2010) and defined by:*

$$\begin{aligned} dH_t^1 &= \sqrt{2\gamma H_t^1}dB_t^{1,h}+(\beta-\delta-\alpha(H_t^1+H_t^2))H_t^1dt \\ dH_t^2 &= \sqrt{2\gamma H_t^2}dB_t^{2,h}+(\beta-\delta-\alpha(H_t^1+H_t^2))H_t^2dt \end{aligned} \tag{3.21}$$

where $B^{1,h}$ and $B^{2,h}$ are independent Brownian motions. Here, H^1 is the number of alleles A while H^2 is the number of alleles a. $N^h=H^1+H^2$ is then the total number of individuals while $X^h=H^1/(H^1+H^2)$ is the proportion of alleles A in the haploid population. We easily see that the total population size satisfies the same diffusion equation in the haploid and diploid populations. We therefore compare the stochastic processes (N,X) and (N^h,X^h). Now by Itô's formula, the stochastic process (N^h,X^h) satisfies a diffusion equation that can be written using a new 2-dimensional brownian motion $(\tilde{B}^1,\tilde{B}^2)$ as:

$$\begin{aligned} dN_t^h &= (\beta - \delta - \alpha N_t^h) N_t^h dt + \sqrt{2\gamma N_t^h} d\tilde{B}_t^1 \\ dX_t^h &= \sqrt{\frac{2\gamma X_t^h (1 - X_t^h)}{N_t^h}} d\tilde{B}_t^2 \end{aligned} \tag{3.22}$$

Then the differences between the haploid and the diploid neutral models only reside in a variation of the proportion of allele A divided by $\sqrt{2}$ in the diploid population (see Equations (3.13) and (3.22)). However note from Equations (3.14) and (3.21) that this apparently insignificant difference induce that the respective numbers of alleles A and a are directed by correlated Brownian motions in a diploid population which is not the case in a haploid population.

3.4 New change of variable and quasi-stationarity

In this section we study the long-time behavior of the diffusion process (N^A, N^a) introduced in Theorem 3.3.3. For any process U, we denote by $\mathbb{P}_x^U$ the distribution law of U starting from a point x, and $\mathbb{E}_x^U$ the associated expectation. First, the process $N = N^A + N^a$ defined in Corollary 3.3.4 reaches 0 almost surely in finite time:

Proposition 3.4.1. *Let $T_0 = \inf\{t \geq 0 : N_t = 0\}$. Under (H1), $\mathbb{P}_x^N(T_0 < +\infty) = 1$ for all $x \in \mathbb{R}_+$, and there exists $\lambda > 0$ such that $\sup_x \mathbb{E}_x(e^{\lambda T_0}) < +\infty$.*

Proof. Under (H1), as in the proof of Proposition 3.3.1, there exists a positive constant m such that N is stochastically dominated by a diffusion process $\overline{N}$ satisfying $d\overline{N}_t = \sqrt{2\gamma \overline{N}_t} dB_t^1 + \overline{N}_t(\sup_i \beta_i - \inf_i \delta_i - m\overline{N}_t)dt$. Theorem 5.2 of Cattiaux et al. (2009) gives the result for $\overline{N}$ and therefore for N. □

The long-time behavior of the diffusion (N^a, N^A) is therefore trivial and we now study the long-time behavior of this diffusion process conditioned on non-extinction, i.e. conditioned on not reaching the absorbing state $(0, 0)$. In particular, we are interested in studying the possibility of a long-time coexistence of the two alleles A and a in the population conditioned on non-extinction.

3.4.1 New change of variables

To study the quasi-stationary behavior of the diffusion (N, X) conditioned on non-extinction, we need to change variables in order to obtain a 2-dimensional Kolmogorov diffusion (i.e. a diffusion process with a diffusion coefficient equal to 1 and

a gradient-type drift coefficient) whose quasi-stationary behavior can be most easily derived. Such ideas have been developed in Cattiaux et al. (2009) and Cattiaux & Méléard (2010). Let us define, as long as $N_t > 0$:

$$\begin{aligned} S_t^1 &= \sqrt{\frac{2N_t}{\gamma}} \cos\left(\frac{\arccos(2X_t - 1)}{\sqrt{2}}\right) \\ S_t^2 &= \sqrt{\frac{2N_t}{\gamma}} \sin\left(\frac{\arccos(2X_t - 1)}{\sqrt{2}}\right). \end{aligned} \tag{3.23}$$

If $N_t = 0$, we obviously set $S_t = (S_t^1, S_t^2) = (0, 0)$. To begin with, simple calculations give the following Proposition, illustrated in Figure 3.1.

Proposition 3.4.2. *For all $t \geq 0$, $S_t^2 \geq 0$ and $S_t^2 \geq u S_t^1$ with $u = tan\left(\frac{\pi}{\sqrt{2}}\right) < 0$.*

Proof. For all $t \geq 0$, $2X_t - 1 \in [-1, 1]$, therefore $\frac{\arccos(2X_t - 1)}{\sqrt{2}} \in [0, \pi/\sqrt{2}]$ and $\sin\left(\frac{\arccos(2X_t-1)}{\sqrt{2}}\right) > 0$. Then $S_t^2 \geq 0$ for all $t \geq 0$. Now if $\frac{\arccos(2X_t-1)}{\sqrt{2}} \in [0, \pi/2]$, then $S_t^1 \geq 0$ and $S_t^2 \geq 0$, so $S_t^2 \geq u S_t^1$. Finally, if $\frac{\arccos(2X_t-1)}{\sqrt{2}} \in]\pi/2, \pi/\sqrt{2}]$, then $S_t^1 < 0$, $S_t^2 \geq 0$, and $\frac{S_t^2}{S_t^1} = \tan\left(\frac{\arccos(2X_t-1)}{\sqrt{2}}\right) \in]-\infty, u]$. Then $S_t^2 \geq u S_t^1$. □

Remark 3.4.3. *Let us define for all $(s_1, s_2) \in \mathbb{R}^2$, the sets $\mathbf{A} = \{s_2 = 0, s_1 > 0\}$, $\mathbf{a} = \{s_2 = u s_1, s_2 > 0\}$ and $\mathbf{0} = \{s_1 = s_2 = 0\}$. The sets $\{S_t \in \mathbf{A}\}$, $\{S_t \in \mathbf{a}\}$, and $\{S_t \in \mathbf{0}\}$ are respectively equal to the sets $\{X_t = 1\}$ (fixation of allele A), $\{X_t = 0\}$ (fixation of allele a) and $\{N_t = 0\}$ (extinction of the population).*

We denote by $\mathcal{D} = \mathbf{R} \times \mathbf{R}_+ \cap \{(S^1, S^2) : S^2 \geq u S^1\}$ the set of values taken by S_t for $t \geq 0$, $\partial\mathcal{D} = \mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ its boundary in $\mathbb{R}^2$, and $T_{\mathbf{D}}$ the hitting time of $\mathbf{D}$ for any $\mathbf{D} \subset \mathcal{D}$. $\mathbf{0}$, $\mathbf{A} \cup \mathbf{0}$ and $\mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ are therefore absorbing sets and from Proposition 3.4.1, starting from any point $s \in \mathcal{D}$, S reaches any of these sets almost surely in finite time.

Finally,

Proposition 3.4.4. *The transformation*

$$\begin{aligned} \psi : \mathbb{R}_+^* \times [0, 1] &\to \mathcal{D} \setminus \boldsymbol{0} \\ (n, x) &\mapsto (s_1, s_2) = \left(\sqrt{\frac{2n}{\gamma}} \cos\left(\frac{\arccos(2x - 1)}{\sqrt{2}}\right), \sqrt{\frac{2n}{\gamma}} \sin\left(\frac{\arccos(2x - 1)}{\sqrt{2}}\right)\right) \end{aligned}$$

introduced in Equation (3.23) is a bijection.

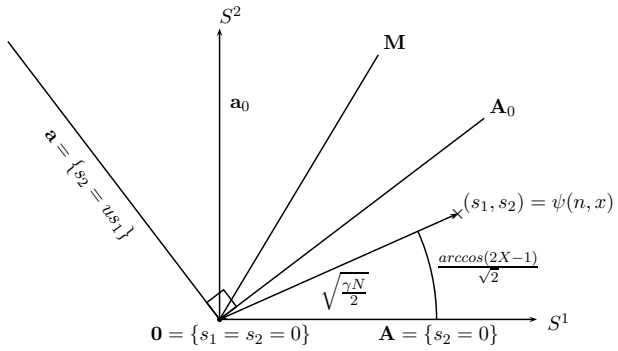


Figure 3.1: Set $\mathcal{D}$ of the values taken by S_t, for $t \geq 0$.

Proof. For any $(s_1, s_2) \in \mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$, we easily get the following inverse transformation:

$$x = \begin{cases} \frac{1+\cos\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)}{2} & \text{if } s_1 \geq 0, \\ \frac{1+\cos\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}+\pi\right)\right)}{2} & \text{if } s_1 \leq 0, \end{cases} \qquad \text{and} \quad n = \frac{\left((s_1)^2+(s_2)^2\right)\gamma}{2},$$

for which we obviously have $n \in \mathbb{R}_+^*$ and $x \in [0, 1]$. □

Now from Itô's formula, S satisfies the following diffusion equation:

$$\begin{aligned} dS_t^1 &= dW_t^1 - q_1(S_t)dt \\ dS_t^2 &= dW_t^2 - q_2(S_t)dt, \end{aligned} \tag{3.24}$$

where, in the neutral case (Equation (3.5)), $q(s) = (q_1(s), q_2(s))$ is defined for all $s = (s_1, s_2) \in \mathcal{D}$ such that $s_1 \geq 0$ by

$$q(s) = \begin{pmatrix} -\frac{s_2}{(s_1)^2+(s_2)^2} \frac{1}{\sqrt{2}\tan\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)} \\ -s_1\left[\left(\beta - \delta - \frac{\alpha\gamma}{2}\left((s_1)^2 + (s_2)^2\right)\right)\frac{1}{2} - \frac{1}{(s_1)^2+(s_2)^2}\right] \\ \\ \frac{s_1}{(s_1)^2+(s_2)^2} \frac{1}{\sqrt{2}\tan\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)} \\ -s_2\left[\left(\beta - \delta - \frac{\alpha\gamma}{2}\left((s_1)^2 + (s_2)^2\right)\right)\frac{1}{2} - \frac{1}{(s_1)^2+(s_2)^2}\right] \end{pmatrix} \tag{3.25}$$

and when $s_1 \leq 0$ by

$$q(s) = \begin{pmatrix} -\frac{s_2}{(s_1)^2+(s_2)^2}\frac{1}{\sqrt{2}\tan\left(\sqrt{2}\left(\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)+\pi\right)\right)} \\ -s_1\left[\left(\beta-\delta-\frac{\alpha\gamma}{2}((s_1)^2+(s_2)^2)\right)\frac{1}{2}-\frac{1}{(s_1)^2+(s_2)^2}\right] \\ \frac{s_1}{(s_1)^2+(s_2)^2}\frac{1}{\sqrt{2}\tan\left(\sqrt{2}\left(\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)+\pi\right)\right)} \\ -s_2\left[\left(\beta-\delta-\frac{\alpha\gamma}{2}((s_1)^2+(s_2)^2)\right)\frac{1}{2}-\frac{1}{(s_1)^2+(s_2)^2}\right] \end{pmatrix}.$$

The formula for q in the general case and if $s_1 \geq 0$ is given in Appendix A.2.

We now give conditions on the demographic parameters so that S satisfies $dS_t = dW_t - \nabla Q(S_t)dt$, i.e. $q = (q_1, q_2) = \nabla Q$ for a real-valued function Q of two variables. This requires at least that $\frac{\partial q_2}{\partial s_1}(s) = \frac{\partial q_1}{\partial s_2}(s)$ for all $s \in \mathcal{D}$. We state the following

Proposition 3.4.5. *(i)* $\frac{\partial q_2(s)}{\partial s_1} = \frac{\partial q_2(s)}{\partial s_2}$ *for all* $s = (s_1, s_2) \in \mathcal{D}$ *if and only* α *is symmetric, i.e.* $\alpha_{12} = \alpha_{21}$, $\alpha_{31} = \alpha_{13}$, $\alpha_{23} = \alpha_{32}$.

(ii) In this case we have

$$dS_t = dW_t - \nabla Q(S_t)dt, \tag{3.26}$$

with, in the neutral case and for all $s = (s_1, s_2) \in \mathcal{D}$,

$$Q(s) = \begin{cases} \frac{\ln((s_1)^2+(s_2)^2)}{2} + \frac{1}{2}\ln\left(\sin\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)\right) \\ \qquad -(\beta-\delta-\frac{\alpha\gamma}{4}((s_1)^2+(s_2)^2))\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4} \text{ if } s_1 \geq 0 \\ \frac{\ln((s_1)^2+(s_2)^2)}{2} + \frac{1}{2}\ln\left(\sin\left(\sqrt{2}\left(\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)+\pi\right)\right)\right) \\ \qquad -(\beta-\delta-\frac{\alpha\gamma}{4}((s_1)^2+(s_2)^2))\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4} \text{ if } s_1 \leq 0. \end{cases} \tag{3.27}$$

This function Q in the non-neutral case is given in Appendix A.1.

Proof. For (i), we can decompose the functions q_1 and q_2 as:

$$\begin{aligned} q_1(s) = {} & \frac{\gamma}{2n}s_1 + \frac{\gamma}{\sqrt{2}n}s_2\frac{2x-1}{4\sqrt{x(1-x)}} \\ & - \frac{s_1}{2}[x^2U + 2x(1-x)V + (1-x)^2W] \\ & - \frac{s_2}{\sqrt{2}}\sqrt{x(1-x)}[x(U-V) + (1-x)(V-W)] \end{aligned} \tag{3.28}$$

and

$$\begin{aligned} q_2(s) = {} & \frac{\gamma}{2n}s_2 - \frac{\gamma}{\sqrt{2}n}s_1\frac{2x-1}{4\sqrt{x(1-x)}} \\ & - \frac{s_2}{2}[x^2U + 2x(1-x)V + (1-x)^2W] \\ & + \frac{s_1}{\sqrt{2}}\sqrt{x(1-x)}[x(U-V) + (1-x)(V-W)] \end{aligned} \tag{3.29}$$

where

$$\begin{aligned} x &= \begin{cases} \frac{1+\cos\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)}{2} & \text{if } s_1 \geq 0, \\ \frac{1+\cos\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}+\pi\right)\right)}{2} & \text{if } s_1 \leq 0, \end{cases} \qquad n = \frac{\left((s_1)^2+(s_2)^2\right)\gamma}{2}, \\ U &= \beta_1 - \delta_1 - n\left(\alpha_{11}x^2 + \alpha_{21}2x(1-x) + \alpha_{31}(1-x)^2\right) \\ V &= \beta_2 - \delta_2 - n\left(\alpha_{12}x^2 + \alpha_{22}2x(1-x) + \alpha_{32}(1-x)^2\right), \text{ and} \\ W &= \beta_3 - \delta_3 - n\left(\alpha_{13}x^2 + \alpha_{23}2x(1-x) + \alpha_{33}(1-x)^2\right). \end{aligned} \tag{3.30}$$

From Equation (3.30), we easily obtain that:

$$\frac{\partial n(s_1,s_2)}{\partial s_1} = \frac{s_1}{s_2}\frac{\partial n(s_1,s_2)}{\partial s_2} \quad \text{and} \quad \frac{\partial x(s_1,s_2)}{\partial s_1} = -\frac{s_2}{s_1}\frac{\partial x(s_1,s_2)}{\partial s_2}.$$

Finally, after some calculations and using that

$$\frac{\partial n}{\partial s_1} = \gamma s_1 \quad \text{and} \quad \frac{\partial x}{\partial s_1} \times \left(\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{s_2}\right) = \sqrt{2x(1-x)},$$

we obtain that $\frac{\partial q_1(s)}{\partial s_2} = \frac{\partial q_2(s)}{\partial s_1}$ if and only if for all $x \in [0,1]$,

$$x^2[\alpha_{21}-\alpha_{31}-\alpha_{12}+\alpha_{13}+\alpha_{32}-\alpha_{23}] + x[\alpha_{31}-\alpha_{13}+2\alpha_{23}-2\alpha_{32}] + [\alpha_{32}-\alpha_{23}] = 0$$

which happens if and only if α is symmetric. For (ii), the result comes from straightforward calculations that are given in the general case in Appendix A.1. □

Assuming now that α is symmetric, we can establish some sufficient conditions on the parameters α_{ij} so that the function g introduced in Proposition 3.3.1 is positive, i.e. Hypothesis (H1) is satisfied.

Proposition 3.4.6. *Let us now assume that $\alpha_{ij} = \alpha_{ji}$ for all $i,j \in \{1,2,3\}$. If $\alpha_{ii} > 0$ for all $i \in \{1,2,3\}$ and one of the following conditions is satisfied:*

(i) $\alpha_{ij} > 0$ *for all* i,j.

(ii) *There exists* $i \in \{1,2,3\}$ *such that* $\alpha_{ik} > 0$ *for all* k, *and* $\alpha_{jl}^2 < \alpha_{jj}\alpha_{ll}$ *if* i, j *and* l *are all distinct.*

(iii) *There exists* $i \in \{1,2,3\}$ *such that* $\alpha_{ii}\alpha_{jl} > \alpha_{ij}\alpha_{il}$, $\alpha_{ij}^2 < \alpha_{ii}\alpha_{jj}$, *and* $\alpha_{il}^2 < \alpha_{ii}\alpha_{ll}$ *where* i, j *and* l *are all distinct.*

(iv) *There exists* $i \in \{1,2,3\}$ *such that* $\alpha_{ij}^2 < \alpha_{ii}\alpha_{jj}$, $\alpha_{il}^2 < \alpha_{ii}\alpha_{ll}$, *and* $(\alpha_{ii}\alpha_{jl} - \alpha_{ij}\alpha_{il})^2 < (\alpha_{ii}\alpha_{ll} - \alpha_{il}^2)(\alpha_{ii}\alpha_{jj} - \alpha_{ij}^2)$ *where* i, j *and* l *are all distinct.*

then Hypothesis (H1) is satisfied.

Proof. Since α is symmetric, we have for all $z = (z_1, z_2, z_3) \in (\mathbb{R}_+)^3$:

$$g(z) = \alpha_{11}(z_1)^2 + 2\alpha_{12}z_1z_2 + \alpha_{22}(z_2)^2 + 2\alpha_{23}z_2z_3 + 2\alpha_{13}z_1z_3 + \alpha_{33}(z_3)^2.$$

Considering g as a polynomial function of z_1, we easily obtain that g is positive if (1) : the discriminant $\Delta_1(z_2, z_3) = (2\alpha_{12}z_2 + 2\alpha_{13}z_3)^2 - 4\alpha_{11}(\alpha_{22}(z_2)^2 + \alpha_{33}(z_3)^2 + 2\alpha_{23}z_2z_3)$ is negative or if (2) : $(2\alpha_{12}z_2+2\alpha_{13}z_3) > \sqrt{\Delta_1(z_2, z_3)}$. If $\alpha_{12} > 0$, $\alpha_{13} > 0$, and $\alpha_{23} > 0$ or $\alpha_{23}^2 < \alpha_{22}\alpha_{33}$ (case (i) or (ii)), then (2) is true for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$. If $\alpha_{11}\alpha_{22} > \alpha_{12}^2$, $\alpha_{11}\alpha_{33} > \alpha_{13}^2$, and $\alpha_{11}\alpha_{23} > \alpha_{12}\alpha_{13}$ or $(\alpha_{11}\alpha_{23} - \alpha_{12}\alpha_{13})^2 < (\alpha_{11}\alpha_{33} - \alpha_{13}^2)(\alpha_{11}\alpha_{22} - \alpha_{12}^2)$ (case (iii) or (iv)), then (1) is true for all $z \in (\mathbb{R}_+)^3$, which gives the result, allowing in the end for permutations of indices 1, 2, and 3. □

Note that these conditions mean that for Hypothesis (H1) to be true, we need that cooperation is not too strong or is compensated in some way by competition.

3.4.2 Absorption of the diffusion process S

In this section, we establish more precise results concerning the absorption of the process S in the absorbing sets $\mathbf{0}$, $\mathbf{A} \cup \mathbf{0}$, $\mathbf{a} \cup \mathbf{0}$ and $\mathbf{A} \cup \mathbf{a} \cup \mathbf{0}$.

Theorem 3.4.7. (i) *For all* $s \in \mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$, $\mathbb{P}_s^S(T_\mathbf{A} \wedge T_\mathbf{a} < T_\mathbf{0}) = 1$.

(ii) *Let* $\mathbf{M} = \{(s_1, s_2) \in \mathcal{D} : s_2 = tan(\frac{\pi}{2\sqrt{2}}\}$ *(see Figure 3.1). For all* $s \in \mathbf{M}$, $\mathbb{P}_s^S(T_\mathbf{a} < T_\mathbf{0}) > 0$ *and* $\mathbb{P}_s^S(T_\mathbf{A} < T_\mathbf{0}) > 0$.

(iii) *For all* $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$, $\mathbb{P}_s^S(T_\mathbf{A} < T_\mathbf{0}) > 0$, *and* $\mathbb{P}_s^S(T_\mathbf{a} < T_\mathbf{0}) > 0$.

The following corollary gives the corresponding results using the more intuitive variables N and X and comes directly, using the change of variable ψ presented in Proposition 3.4.4.

Corollary 3.4.8. (i) *For all* $(n, x) \in \mathbb{R}_+^* \times [0, 1]$, $\mathbb{P}_{n,x}^{N,X}(T_0^X \wedge T_1^X < T_0^N) = 1$.

(ii) *For all* $n \in \mathbb{R}$, $\mathbb{P}_{(n,1/2)}^{N,X}(T_0^X < T_1^X) > 0$ *and* $\mathbb{P}_{(n,1/2)}^{N,X}(T_0^X < T_1^X) > 0$.

(iii) *For all* $(n, x) \in \mathbb{R}_+^* \times]0, 1[$, $\mathbb{P}_{(n,x)}^{N,X}(T_0^X < T_1^X) > 0$, *and* $\mathbb{P}_{(n,x)}^{N,X}(T_0^X > T_1^X) > 0$.

Proof of Theorem 3.4.7. We first consider the neutral case. To prove (i), we start with extending Girsanov approach as presented in Cattiaux & Méléard (2010) (proof of Proposition 2.3), on two different subsets of $\mathcal{D}$. Let us indeed define (see Figure 3.1)

$$\begin{aligned}
\mathcal{D}_1 &= \{(s_1,s_2)\in\mathcal{D}, s_1\geq 0\} = (\mathbb{R}_+)^2,\\
\mathcal{D}_2 &= \{(s_1,s_2)\in\mathcal{D}, us_2 - s_1\geq 0\},\\
\mathbf{A}_0 &= \{(s_1,s_2)\in\mathcal{D}, s_1 = -us_2, s_1<0\}, \quad \text{and}\\
\mathbf{a}_0 &= \{(s_1,s_2)\in\mathcal{D}, s_1 = 0, s_2>0\}.
\end{aligned}$$

Note that $\partial\mathcal{D}_1 = \mathbf{A}\cup\mathbf{a_0}\cup\mathbf{0}$ and that $\partial\mathcal{D}_2 = \mathbf{a}\cup\mathbf{A_0}\cup\mathbf{0}$). Let us first assume that S starts in $\mathcal{D}_1$. We consider the diffusion process H which is solution of the following stochastic differential equation:

$$\begin{aligned}
dH_t^1 &= dB_t^1\\
dH_t^2 &= dB_t^2 - \frac{1}{2H_t^1}.
\end{aligned}$$

Then H^1 and H^2 are independent diffusion processes defined up to their respective hitting time of origin $T_0^{H^1}$ and $T_0^{H^2}$. Let us define for all $x\in\mathbb{R}_+^*$, $Q_1(x)=0$ and $Q_2(x)=\frac{\ln(x)}{2}$. Then from Girsanov Theorem extension, for $i\in\{1,2\}$, for all $t>0$, for all bounded Borel function f on $C([0,t],\mathbb{R}_+)$ and for all $x\in\mathbb{R}_+^*$,

$$\mathbb{E}_x^{H^i}\left(f(w)\mathbf{1}_{t<T_0(w)}\right) = \mathbb{E}_x^W\left(f(w)\mathbf{1}_{t<T_0(w)}e^{G_i(t)}\right), \tag{3.31}$$

where W is a $1-$dimensional brownian motion and

$$G_i(t) = Q_i(x) - Q_i(w_t) - \frac{1}{2}\int_0^t \left((Q_i'(w_u))^2 - Q_i''(w_u)\right)du.$$

Therefore the law of the couple of stopping times $(T_0^{H^1}, T_0^{H^2})$ is equivalent to the Lebesgue measure on $]0,\infty[\otimes]0,\infty[$ and $\mathbb{P}(T_0^{H^1}=T_0^{H^2})=0$. We now consider the diffusion processes S and H starting from $s\in\mathcal{D}_1$ and stopped when they reach $\partial\mathcal{D}_1=\mathbf{A}\cup\mathbf{a}_0\cup\mathbf{0}$ and define for all $(x_1,x_2)\in(\mathbb{R}_+)^2$, $\tilde{Q}(x_1,x_2)=Q_2(x_2)-Q(x_1,x_2)$ (where Q is given in the neutral case in Equation (3.27) and in the general case in Equation (3.38)). Then from the extended Girsanov theory again, we have for all bounded Borel function f on $C([0,t],(\mathbb{R}_+)^2)$ and for all $s\in\mathcal{D}_1\setminus\mathbf{0}$,

$$\mathbb{E}_s^S\left(f(w)\mathbf{1}_{t<T_{\partial\mathcal{D}_1}(w)}\right) = \mathbb{E}_s^H\left(f(w)\mathbf{1}_{t<T_{\partial\mathcal{D}_1}(w)}e^{R_t}\right)$$

where $R_t = Q_2(s) - Q_2(w_t) - \frac{1}{2}\int_0^t\left(|\nabla Q_2(w_u)|^2 - \Delta Q_2(w_u)\right)du$. Now remark that $R_{t\wedge T_{\mathbf{A}}\wedge T_{\mathbf{a}_0}})$ is well defined if $t<T_{\mathbf{0}}$, which gives for all $s\in\mathcal{D}_1$:

$$\mathbb{E}_s^S[f(w)\mathbf{1}_{t<T_{\mathbf{0}}(w)}] = \mathbb{E}_s^H\left[f(w)\mathbf{1}_{t<T_{\mathbf{0}}(w)}\exp(R_{t\wedge T_{\mathbf{A}}\wedge T_{\mathbf{a}_0}})\right]. \tag{3.32}$$

Therefore, the law of $(T_{\mathbf{A}}, T_{\mathbf{a}_0})$ is equivalent to the Lebesgue measure on $\mathbb{R}_+^2$, so for any $s\in\mathcal{D}_1$,

$$\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{A}} \wedge T_{\mathbf{a}_0} < T_{\mathbf{0}}) = 1. \tag{3.33}$$

Now, in the neutral case, the proportion $1 - X$ of allele a is a bounded martingale, from Corollary 3.3.4, which gives that starting from any $s \in \mathbf{A}_0 \subset \mathcal{D}_1$,

$$\mathbf{E}_s^S\left(1 - X_{T_{\mathbf{A}} \wedge T_{\mathbf{a}_0}}\right) = \mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{A}} > T_{\mathbf{a}_0}) \times \frac{1 - \cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}{2} = \mathbb{E}_s^S(1 - X_0) = \frac{1 + \cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}{2}.$$

Finally, the same work can be done on $\mathcal{D}_2$ by symmetry, which gives that for all $s \in \mathcal{D}_2$,

$$\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} \wedge T_{\mathbf{A}_0} < T_{\mathbf{0}}) = 1, \tag{3.34}$$

and for all $s \in \mathbf{a}_0 \subset \mathcal{D}_2$,

$$\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} > T_{\mathbf{A}_0}) = \frac{1 + \cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}{1 - \cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}.$$

Then the number of back and forths of S between $\mathbf{A}_0$ and $\mathbf{a}_0$ follows a geometrical law with parameter $\frac{1+\cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}{1-\cos(\frac{\pi}{\sqrt{2}})}$ and is therefore almost surely finite. What is more, from Equations (3.33) and (3.34), each time the diffusion S reaches $\mathbf{A}_0$ (resp. $\mathbf{a}_0$), it goes to $\mathbf{a}_0$ or $\mathbf{A}$ (resp. $\mathbf{A}_0$ or $\mathbf{a}$) before $\mathbf{0}$ almost surely, which gives the result for the neutral case. Now note from Equation (3.23) that $S_t \in \mathbf{M}$ if and only $X_t = 1/2$. Therefore (ii) is obvious in the neutral case since by symmetry, for all $s \in \mathbf{M}$, $\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} < T_{\mathbf{A}}) = 1/2$ which gives that $\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} < T_{\mathbf{0}}) = \mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{A}} < T_{\mathbf{0}}) = 1/2 > 0$ from (i). Finally for (iii), using Girsanov theory as in the proof of (i), for all $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$, $\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{M}} < T_{\mathbf{0}}) = \mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{M}} < \infty) > 0$. Now by Markov's Property, for all $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$, we get

$$\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} < T_{\mathbf{0}}) \geq \mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{a}} < T_{\mathbf{0}}, T_{\mathbf{M}} < \infty) = \frac{\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{M}} < \infty)}{2} \quad \text{from } (i).$$

Similarly, for all $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$, $\mathbb{P}_s^S(T_{\mathbf{A}} < T_{\mathbf{0}}) > 0$.

In the non-neutral case, by Girsanov theory again, the law of the process (S^1, S^2) starting from $(s_1, s_2) \in \mathcal{D}$ is equivalent on $C([0,t], \mathcal{D})$ to the law of a process $(\tilde{S}^1, \tilde{S}^2)$ starting from (s_1, s_2) and that is neutral, which gives all the results. □

3.4.3 Quasi-stationary behavior of S

In Cattiaux & Méléard (2010), the study of quasi-stationary distributions has been developped for diffusion processes of the form (3.26). In particular, existence and uniqueness is given under some conditions on the diffusion coefficient Q. Let us prove that these conditions are satisfied in our case.

Proposition 3.4.9. (*i*) *There exists a constant C such that for all $s = (s_1, s_2) \in \mathcal{D}$,*

$$|\nabla Q(s)|^2 - \Delta Q(s) \geq C.$$

(*ii*) $\inf\{|\nabla Q(s)|^2 - \Delta Q(s), |s| \geq R, s \in \mathcal{D}\} \to +\infty$ *when* $R \to \infty$.

Proof. Let us define $F(s) = |\nabla Q(s)|^2 - \Delta Q(s)$ for all $s \in \mathcal{D}$. In the neutral case, we find:

$$\begin{aligned} F(s) = & \frac{1}{2((s_1)^2 + (s_2)^2)\tan^2\left(\sqrt{2}\arctan\frac{s_2}{s_1}\right)} \\ & + ((s_1)^2 + (s_2)^2)\left[\frac{(\beta - \delta - \frac{\alpha\gamma}{2}((s_1)^2 + (s_2)^2)^2}{4} + \frac{1}{((s_1)^2 + (s_2)^2)^2}\right] \\ & - ((s_1)^2 + (s_2)^2)\frac{\alpha\gamma}{2} \\ & + \frac{1}{(s_1)^2 + (s_2)^2}\frac{1 + \tan^2\left(\sqrt{2}\arctan\frac{s_2}{s_1}\right)}{\tan^2\left(\sqrt{2}\arctan\frac{s_2}{s_1}\right)} \\ & \geq C \qquad \text{clearly.} \end{aligned}$$

We also have

$$F(s) \geq ((s_1)^2 + (s_2)^2)\left[\frac{(\beta - \delta - \frac{\alpha\gamma}{2}((s_1)^2 + (s_2)^2)^2}{4} + \frac{1}{(s_1)^2 + (s_2)^2} - \frac{\alpha\gamma}{2}\right]$$

which gives (*ii*). The proof of the two points in the non-neutral case is given in Appendix A.3. □

As in Cattiaux & Méléard (2010), the quasi-stationary behavior of S is first studied respectively to the absorbing set $\partial\mathcal{D}$ and then for the absorbing set $\mathbf{0}$ that corresponds to the extinction of the population.

Theorem 3.4.10. (*i*) *There exists a unique distribution ν on $\mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$ such that for all $E \subset \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$ and all $t \geq 0$,*

$$\mathbb{P}^S_\nu(S_t \in E | T_{\partial\mathcal{D}} > t) = \nu(E).$$

What is more, this distribution is a Yaglom limit for S, i.e. for all $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$,

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^S_s(S_t \in E | T_{\partial\mathcal{D}} > t) = \nu(E).$$

(*ii*) *There exists a unique probability measure ν_0 on $\mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$ such that for all $s \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}$ and for all $E \subset \mathcal{D} \setminus \mathbf{0}$,*

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^S_s(S_t \in E | T_{\mathbf{0}} > t) = \nu_0(E). \tag{3.35}$$

Proof. The set of assumptions (H) of Cattiaux & Méléard (2010) (p. $816-818$) is satisfied from Propositions 3.4.1 and 3.4.9, which gives (i) from Proposition $B.12$ of Cattiaux & Méléard (2010). (ii) is obtained as in Cattiaux & Méléard (2010) by using Theorem 3.4.7 and decomposing:

$$\mathbb{P}_s(S_t \in E | T_{\mathbf{0}} > t) = \frac{\mathbb{P}_s(S_t \in E)}{\mathbb{P}_s(T_{\partial\mathcal{D}} > t)} \frac{\mathbb{P}_s(T_{\partial\mathcal{D}} > t)}{\mathbb{P}_s(T_{\mathbf{0}} > t)}. \tag{3.36}$$

□

Note that the quasi-stationary behavior of the diffusion process $((N_t, X_t), t \geq 0)$ conditioned on non extinction is obtained easily since

$$\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in F | N_t > 0) = \mathbb{P}^S_s(S_t \in E | T_{\mathbf{0}} > t)$$

and

$$\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in F | N_t > 0, 0 < X_t < 1) = \mathbb{P}^S_s(S_t \in E | T_{\partial\mathcal{D}} > t),$$

if $s = \psi(n,x)$ and $E = \psi(F)$ where ψ is defined in Proposition 3.4.4. The results of the previous theorem are expressed in the following corollary using the variables N and X instead of S:

Corollary 3.4.11. (i) *There exists a unique distribution* $\nu^{N,X}$ *on* $\mathbb{R}^*_+ \times]0,1[$ *such that for all* $F \subset \mathbb{R}^*_+ \times]0,1[$ *and all* $t \geq 0$,

$$\mathbb{P}^{(N,X)}_{\nu^{N,X}}((N_t, X_t) \in F | T^N_0 \wedge T^X_0 \wedge T^X_1 > t) = \nu^{N,X}(F).$$

What is more, this distribution is a Yaglom limit for the diffusion process (N, X), *i.e. for all* $(n,x) \in \mathbb{R}^*_+ \times]0,1[$,

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in F | T^N_0 \wedge T^X_0 \wedge T^X_1 > t) = \nu^{N,X}(F).$$

(ii) *There exists a unique probability measure* $\nu^{N,X}_0$ *on* $\mathbb{R}^*_+ \times [0,1]$ *such that for all* $(n,x) \in \mathbb{R}^*_+ \times]0,1[$ *and for all* $F \subset \mathbb{R}^*_+ \times [0,1]$,

$$\lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{n,x}((N_t, X_t) \in F | T^N_0 > t) = \nu^{N,X}_0(F).$$

Let us remind that we are interested in studying the possibility of a long-time coexistence of the two alleles A and a in the population conditioned on non-extinction. This means that we would like to approximate the quasi-stationary distribution ν_X such that

$$\nu_X(.) := \lim_{t\to\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}(X_t \in . | N_t > 0) \tag{3.37}$$

and we are interested in knowing whether $\nu_X(]0,1[) = 0$ or not. Indeed, if $\nu_X(]0,1[) \neq 0$ we can observe a long-time coexistence of the two alleles in the population conditioned on non-extinction whereas if $\nu_X(]0,1[) = 0$, no such coexistence is possible. Note that $\nu_X(]0,1[) = \nu_0(\mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D})$. For a haploid population with clonal reproduction, Cattiaux & Méléard (2010) proved that in a pure competition case, i.e. when every individual competes with every other one, no coexistence of alleles is possible. However, in our diploid population, this result should not be true anymore. Indeed, from Equation (3.36),

$$\mathbb{P}_s(S_t \in \mathcal{D} \setminus \partial\mathcal{D}) = \frac{\mathbb{P}_s(T_{\partial\mathcal{D}} > t)}{\mathbb{P}_s(T_{\mathbf{0}} > t)},$$

therefore the possibility of coexistence of the two alleles relies on the fact that the time spent by the population in $\mathcal{D}\setminus\partial\mathcal{D}$ is not negligible compared to the time spent in $\mathcal{D}\setminus\mathbf{0}$. In a diploid population, if the heterozygotes are favored compared to homozygous individuals (this situation is called overdominance), they can make the coexistence period last longer than the remaining lifetime of the population once one of the alleles has disappeared. Similarly, as in Cattiaux & Méléard (2010), cooperation can favor the long-time coexistence of alleles in the population conditioned on non-extinction. These biological and mathematical intuitions are now sustained by numerical results.

3.5 Numerical results

Numerical simulations of ν_X are obtained following the Fleming-Viot algorithm introduced by Burdzy et al. (1996) and which has been extensively studied by Villemonais (2011) and Villemonais (2013). This approach consists in approximating the conditioned distribution $\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t)$ by the empirical distribution of an interacting particle system. More precisely, we consider a large number k of particles, that all start from a given $(n,x) \in \mathbb{R}^*_+ \times]0,1[$ and evolve independently from (n,x) and from each other according to the law of the diffusion process (N,X) defined by the diffusion equation (3.14), until one of them hits $N = 0$. At that time, the absorbed particle jumps to the position of one of the remaining $k-1$ particles, chosen uniformly at random among them. Then the particles evolve independently according to the law of the diffusion process (N,X) until one of them reaches $N = 0$, and so on. Theorem 1 of Villemonais (2013) gives the convergence when k goes to infinity of the empirical distribution of the k particles at time t toward the conditioned distribution $\mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t)$. Here we present three biologically relevant examples. For each case, we set $k = 2000$ and plot the empirical distribution at a large enough time T of the 2000 proportions of allele A given by the respective

positions of the 2000 particles, starting from $(n, x) = (10, 1/2)$. First, we consider a neutral competitive case, in which each individual is in competition with every other one, independently from their genotypes. Here, the quasi-stationary distribution ν_X of the proportion X is a sum of two Dirac functions in 0 and 1 (Figure 3.2), i.e. alleles A and a do not coexist in a long time limit.

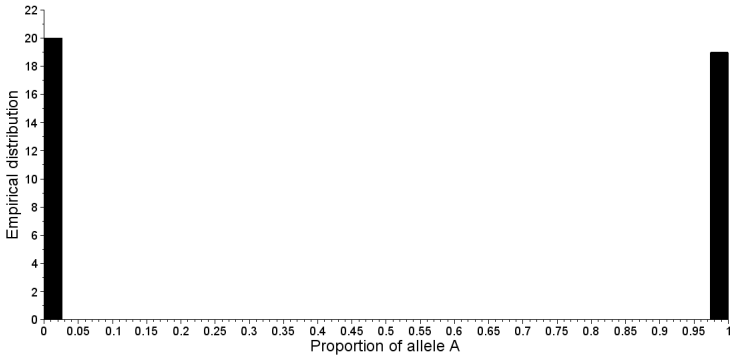


Figure 3.2: Approximation of the quasi-stationary distribution ν_X of the proportion X of allele A (Equation (3.37)), in a neutral competitive case. In this figure, $\beta_i = 1$, $\delta_i = 0$, and $\alpha_{ij} = 0.1$ for all i, j, and $T = 40$.

Second (Figure 3.3), we show an overdominance case: every individual competes equally with every other ones but heterozygous individuals are favored compared to homozygotes, as their reproduction rate is higher. In this case, the quasi-stationary distribution ν_X charges only points of $]0, 1[$, i.e. alleles A and a seem to coexist with probability 1. This behavior is specific to the Mendelian reproduction: in Cattiaux & Méléard (2010), the authors proved that no coexistence of alleles is possible in a haploid population with clonal reproduction, if every individual is in competition with every other one.

Third (Figure 3.4), we show a case in which individuals only compete with individuals with same genotype; this can happen if different genotypes feed differently and have different predators. In this case, we can observe either a coexistence of the two alleles A and a or an elimination of one of the alleles, since the distribution ν_X charges both $\{0\} \cup \{1\}$ and $]0, 1[$.

Note that in Appendix B.2, we provide a Scilab code to plot histograms of two-dimensional variables, and we give an approximation of the quasi-stationary distribution of the 2-dimensional diffusion process $(N_t, X_t)_{t\geq 0}$:

$$\lim_{t\to+\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t),$$

in each of the biological cases studied previously.

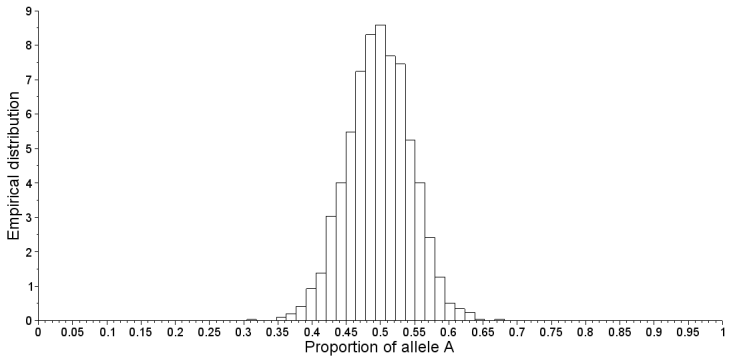


Figure 3.3: Approximation of the quasi-stationary distribution ν_X of the proportion X of allele A (Equation (3.37)), in an overdominance case. In this figure, $\beta_i = 1$ for all $i \neq 2$, $\beta_2 = 5$, $\delta_i = 0$ for all i, $\alpha_{ij} = 0.1$ for all (i, j), and $T = 100$.

Perspectives

Dans ce chapitre, nous montrons des résultats de simulations numériques pour différents cas biologiques intéressants (voir par exemple Figure 3.3). Dans un cas aucune coexistence en temps long des deux allèles n'est possible dans la population conditionnée à ne pas être éteinte, dans le deuxième cette coexistence a lieu avec probabilité 1, tandis que dans le troisième elle a lieu avec probabilité $p \in]0, 1[$ (voir respectivement les Figures 3.2, 3.3 et 3.4). Il serait intéressant de donner des conditions sur les paramètres démographiques de la population qui permettent de dire dans quel cas la population se trouve. Ce problème revient à comparer le temps passé par une diffusion dans deux espaces donnés, en fonction des paramètres qui régissent son équation. Pour une population haploïde, le problème n'a pas non plus été résolu. Dans ce dernier cas la question est plus simple car il y a moins de paramètres démographiques. On pourrait donc commencer par résoudre cette question pour une population haploïde.

A Calculations in the general case

A.1 Form of the function Q

If α is symmetric, we use Equations (3.28), (3.29) and (3.30) and search a function Q such that $\frac{\partial Q(s)}{\partial s_1} = q_1(S)$ and $\frac{\partial Q(s)}{\partial s_2} = q_2(S)$. After calculating the partial

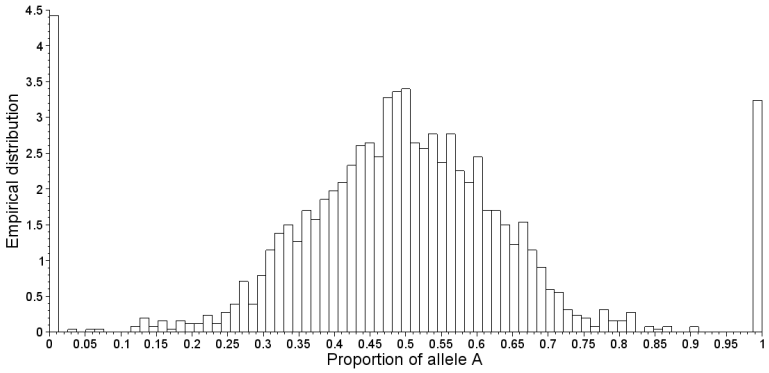


Figure 3.4: Approximation of the quasi-stationary distribution ν_X of the proportion X of allele A (Equation (3.37)), in a case where individuals with different genotypes do not compete or cooperate with each other. In this figure, $\beta_i = 1$, $\delta_i = 0$, $\alpha_{ii} = 0.1$ for all i, $\alpha_{ij} = 0$ for all $i \neq j$, and $T = 2500$.

derivatives of functions of the form:

$$(s_1, s_2) \mapsto \begin{cases} ((s_1)^2 + (s_2)^2)^k \cos^l\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right) & \text{if } s_1 \geq 0 \\ ((s_1)^2 + (s_2)^2)^k \cos^l\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1} + \pi\right)\right) & \text{if } s_1 \leq 0 \end{cases}$$

for $k \in \{1, 2\}$ and $l \in \{1, 2, 3, 4\}$, we find that

$$
Q(s) = \begin{cases}
\frac{\ln((s_1)^2+(s_2)^2)}{2} + \frac{1}{2}\ln\left(\sin\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)\right) \\
-\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4}\left[\frac{\beta_1-\delta_1+2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{4}\right. \\
\qquad\left.-\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4}\gamma\frac{\alpha_{11}+4\alpha_{12}+2\alpha_{13}+4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16}\right] \\
-((s_1)^2+(s_2)^2)\left[h(s)\frac{\beta_1-\delta_1-(\beta_3-\delta_3)}{8} + h(s)^2\frac{\beta_1-\delta_1-2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{16}\right] \\
+\frac{((s_1)^2+(s_2)^2)^2}{16}\gamma h(s)\left[\frac{\alpha_{11}+2\alpha_{12}-2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4} + h(s)\frac{3\alpha_{11}-2\alpha_{13}-4\alpha_{22}+3\alpha_{33}}{8}\right. \\
\qquad\left.+h(s)^2\frac{\alpha_{11}-2\alpha_{12}+2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4} + h(s)^3\frac{\alpha_{11}-4\alpha_{12}+2\alpha_{13}-4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16}\right] \\
\quad \text{if } s_1 \geq 0 \\
\\
\frac{\ln((s_1)^2+(s_2)^2)}{2} + \frac{1}{2}\ln\left(\sin\left(\sqrt{2}\left(\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)+\pi\right)\right)\right) \\
-\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4}\left[\frac{\beta_1-\delta_1+2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{4}\right. \\
\qquad\left.-\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4}\gamma\frac{\alpha_{11}+4\alpha_{12}+2\alpha_{13}+4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16}\right] \\
-((s_1)^2+(s_2)^2)\left[h(s)\frac{\beta_1-\delta_1-(\beta_3-\delta_3)}{8} + h(s)^2\frac{\beta_1-\delta_1-2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{16}\right] \\
+\frac{((s_1)^2+(s_2)^2)^2}{16}\gamma h(s)\left[\frac{\alpha_{11}+2\alpha_{12}-2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4} + h(s)\frac{3\alpha_{11}-2\alpha_{13}-4\alpha_{22}+3\alpha_{33}}{8}\right. \\
\qquad\left.+h(s)^2\frac{\alpha_{11}-2\alpha_{12}+2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4} + h(s)^3\frac{\alpha_{11}-4\alpha_{12}+2\alpha_{13}-4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16}\right] \\
\quad \text{if } s_1 \leq 0
\end{cases}
\tag{3.38}
$$

where

$$
h(s) = \begin{cases}
\cos\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right) & \text{when } s_1 \geq 0 \\
\cos\left(\sqrt{2}\left(\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)+\pi\right)\right) & \text{when } s_1 \leq 0.
\end{cases}
$$

A.2 Form of the function q

Therefore if $s_1 \geq 0$:

$$
\begin{aligned}
q_1(s) = & \frac{s_1}{(s_1)^2+(s_2)^2} - \frac{s_2}{(s_1)^2+(s_2)^2}\frac{1}{\sqrt{2}\tan\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)} \\
& - s_1\left[\frac{\beta_1-\delta_1+2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{8}\right. \\
& \left. -\frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{4}\gamma\frac{\alpha_{11}+4\alpha_{12}+2\alpha_{13}+4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16}\right] \\
& - 2s_1\left[h(s)\frac{\beta_1-\delta_1-(\beta_3-\delta_3)}{8}+h(s)^2\frac{\beta_1-\delta_1-2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{16}\right] \\
& + s_1\frac{((s_1)^2+(s_2)^2)}{4}\gamma h(s)\left[\frac{\alpha_{11}+2\alpha_{12}-2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4}\right. \\
& \quad + h(s)\frac{3\alpha_{11}-2\alpha_{13}-4\alpha_{22}+3\alpha_{33}}{8} \\
& \quad \left. + h(s)^2\frac{\alpha_{11}-2\alpha_{12}+2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4}+h(s)^3\frac{\alpha_{11}-4\alpha_{12}+2\alpha_{13}-4\alpha_{23}+4\alpha_{22}\alpha_{33}}{16}\right] \\
& - \sqrt{2}s_2\sin\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)\left[\frac{\beta_1-\delta_1-(\beta_3-\delta_3)}{8}\right. \\
& \quad \left. +h(s)\frac{\beta_1-\delta_1-2(\beta_2-\delta_2)+\beta_3-\delta_3}{8}\right] \\
& + \frac{(s_1)^2+(s_2)^2}{16}\gamma\sqrt{2}s_2\sin\left(\sqrt{2}\arctan\left(\frac{s_2}{s_1}\right)\right)\left[\frac{\alpha_{11}+2\alpha_{12}-2\alpha_{23}-\alpha_{33}}{4}\right. \\
& \quad + h(s)\frac{3\alpha_{11}-2\alpha_{13}-4\alpha_{22}+3\alpha_{33}}{4} \\
& \quad + h(s)^2\frac{3(\alpha_{11}-2\alpha_{12}+\alpha_{23}-\alpha_{33})}{4} \\
& \quad \left. +h(s)^3\frac{\alpha_{11}-4\alpha_{12}+2\alpha_{13}-4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{4}\right].
\end{aligned}
\tag{3.39}
$$

We have similar formulas for q_2 and when $s_1 \leq 0$.

A.3 Proof of Proposition 3.4.9

Now $F(s) = |\nabla Q(s)|^2 - \Delta Q(s) = (q_1(s))^2 + (q_2(s))^2 - \frac{\partial q_1}{\partial s_1}(s) - \frac{\partial q_2}{\partial s_2}(s)$. Besides, note that under (H1), $\frac{\alpha_{11}+4\alpha_{12}+2\alpha_{13}+4\alpha_{23}+4\alpha_{22}+\alpha_{33}}{16} > 0$. Therefore using Equations (3.28) and (3.29) we easily obtain that there exists a positive constant C_1 such that $(q_1(s))^2 + (q_2(s))^2 \geq C_1((s_1)^2+(s_2)^2)^3$. Finally, from Equation (3.39), we obtain after some calculations that there exists a positive constant C_2 such that $\frac{\partial q_1}{\partial s_1}(s) + \frac{\partial q_2}{\partial s_2}(s) \leq C_2((s_1)^2+(s_2)^2)^2$. Therefore Proposition 3.4.9 is true if $s_1 \geq 0$. If $s_1 \leq 0$, the result is true as well by symmetry.

B Numerical simulations: convergence of a sequence of stochastic processes and histogram of a 2 dimensional random variable

B.1 Convergence of a sequence of stochastic processes

The following Scilab code helped us to anticipate the convergence results we obtained in Chapter 3. The code includes both for the convergence toward the deterministic function presented in Section 3.2 and the convergence toward the slow-fast dynamics presented in Section 3.3.

```
clear;
stacksize(100000000);
function C=fonctionY(n)//n is the scale parameter

//X(i,:)=[nb AA at time i, nb Aa at time i, nb aa at time i]
X(1,:)=[20 20 10];//Initial state

//Hardy-Weinberg deviation
Y(1)=(4*X(1,1)*X(1,3)-X(1,2)*X(1,2))/(4*(X(1,1)+X(1,2)+X(1,3)));
//T(i,1)= time of the i-th event.
T(1)=0;//Initial time
t=T(1);

//For the convergence toward a deterministic function:
b=10;//Individual reproduction rate
d=20;//Individual natural death rate
c=0.1/(n);//Competition death rate
i=2;//Event index

//For the convergence toward a diffusion process
//(this paragraph has to be uncommented if necessary):

//b=n+10;//Individual reproduction rate
//d=n+20;//Individual natural death rate
//c=0.1/(n);//Competition death rate
//i=2;//Event index
```

```
while (t<0.07)
    if (X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3)<=1/n) then
        X(i,:)=X(i-1,:);
        T(i)=T(i-1)+1;
        t=T(i);
        Y(i)=(4*X(i,1)*X(i,3)-X(i,2)*X(i,2))
         /(4*(X(i,1)+X(i,2)+X(i,3)));
        i=i+1;
    else
        //total event rate.
        B=(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))*n
        *(b+d+n*c*(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3)));
        y=grand(1,1,'exp',1/B);
        U=grand(1,1,'def');
           if (U<(n*b*X(i-1,1)-b*n*(4*X(i-1,1)*X(i-1,3)-
               X(i-1,2)*X(i-1,2))/(4*(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))))/B)
               then X(i,:)=X(i-1,:)+[1/n 0 0]; T(i)=T(i-1)+y;t=T(i);
           elseif (U<(n*b*(X(i-1,1)+X(i-1,2))+b*n*(4*X(i-1,1)*X(i-1,3)-
               X(i-1,2)*X(i-1,2))/(4*(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))))/B)
               then X(i,:)=X(i-1,:)+[0 1/n 0]; T(i)=T(i-1)+y;t=T(i);
           elseif (U<(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))*n*b/B) then
               X(i,:)=X(i-1,:)+[0 0 1/n]; T(i)=T(i-1)+y;t=T(i);
           elseif (U<((X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))*n*b
           +(d+n*c*(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3)))*n*X(i-1,1))/B) then
               X(i,:)=X(i-1,:)-[1/n 0 0]; T(i)=T(i-1)+y;t=T(i);
           elseif (U<((X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3))*n*b
       +(d+n*c*(X(i-1,1)+X(i-1,2)+X(i-1,3)))*n*(X(i-1,1)+X(i-1,2)))/B)
               then
                   X(i,:)=X(i-1,:)-[0 1/n 0]; T(i)=T(i-1)+y;t=T(i);
               else
                   X(i,:)=X(i-1,:)-[0 0 1/n]; T(i)=T(i-1)+y; t=T(i);
               end
      Y(i)=(4*X(i,1)*X(i,3)-X(i,2)*X(i,2))/(4*(X(i,1)+X(i,2)+X(i,3)));
      i=i+1;
   end
end
C=[T Y];
endfunction
```

```
//To clear graphic windows:
clf(0);


//For the convergence toward a deterministic function:
x=linspace(0,0.07,1000);
Y1=fonctionY(1);
Y2=fonctionY(10);
Y3=fonctionY(100);
Y4=fonctionY(1000);

//For the convergence toward a diffusion process
//(the paragraph has to be uncommented if necessary):
//Y1=fonctionY(1);
//Y2=fonctionY(10);
//Y4=fonctionY(100);

//Hardy-Weinberg deviation
a = gca();
a.font_size = 5;
a.x_label.text = "Time t" ;
a.x_label.font_size = 6;
a.y_label.text = "Hardy-Weinberg deviation Y^K_t";
a.Y_label.font_size = 6;

//For the convergence toward a deterministic function:
plot2d2([Y1(:,1)],[Y1(:,2)], [2]);
plot2d2([Y2(:,1)],[Y2(:,2)], [3]);
plot2d2([Y3(:,1)],[Y3(:,2)], [4]);
plot2d2(x,4*exp(-20*x).*(1-5*exp(-10*x)./(-15+5*exp(-10*x)))/3,[1]);
plot2d2([Y4(:,1)],[Y4(:,2)], [5]);
legends(['K=1';'K=10';'K=100'; 'K=1000'; 'Y_t']
,[2,3,4,5,1],opt="ur", font_size=5)

//For the convergence toward 0
//(the paragraph has to be uncommented if necessary):
```

```
//plot2d2([Y1(:,1)],[Y1(:,2)], [2]);
//plot2d2([Y2(:,1)],[Y2(:,2)], [3]);
//plot2d2([Y3(:,1)],[Y3(:,2)], [4]);
//plot2d2([Y4(:,1)],[Y4(:,2)], [5]);
//legends(['K=1';'K=10';'K=100'],[2,3,4],opt="ur",font_size=5)

show_window;
```

Using this code, we can observe the convergence of the sequence of stochastic processes Y^K toward a deterministic function $\mathcal{Y}$ (Figure 3.5) when the birth and natural death parameters are of order 1 (Proposition 3.2.2) and the convergence of Y_t^K toward 0 for all t (Figure 3.6) when these parameters are of order K (Proposition 3.3.2).

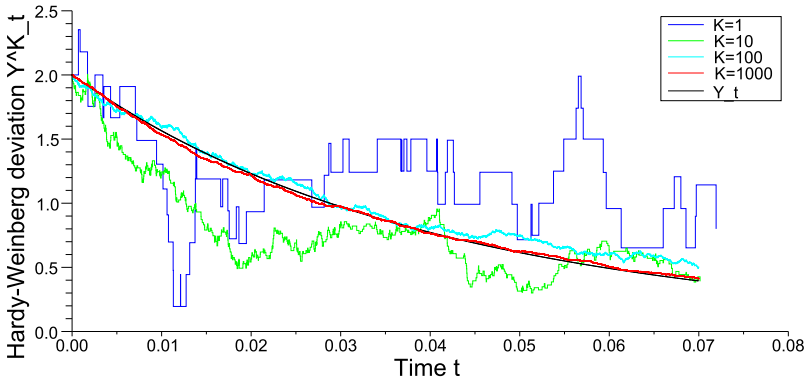


Figure 3.5: Convergence of the sequence of processes Y^K toward the deterministic function $\frac{\mathcal{Y}_0}{1-\frac{\alpha\mathcal{N}_0}{\beta-\delta}}e^{-\delta t}\left(1-\frac{\alpha\mathcal{N}_0 e^{(\beta-\delta)t}}{(\beta-\delta)+\alpha\mathcal{N}_0(e^{(\beta-\delta)t}-1)}\right)$. Each curve corresponds to a different value of K. In this figure, $\mathcal{N}_0 = 50$, $\mathcal{Y}_0 = 2$, $\beta = 10$, $\delta = 20$, and $\alpha = 0.1$.

B.2 Histogram of a 2 dimensional random variable

The following Maple code plots the 3-dimensional histogram of a $\mathbb{R}^2$-valued random variable (N, X).

$M1$ must be a real-valued matrix with size $n \times 2$ where n is the (large) number of realisations of a 2-dimensional random variable, and each line of the matrix M is a realisation of this random variable. The quantities $n1$, $n2$ and cn (resp. $x1$, $x2$ and cx) respectively give the lower bound of the interval

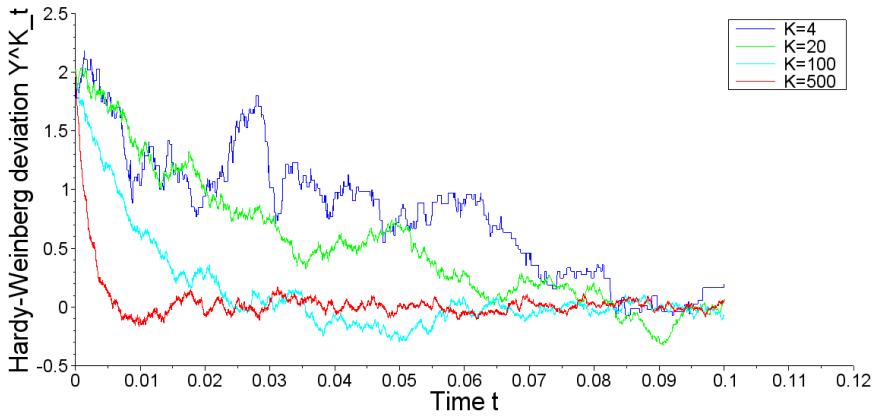


Figure 3.6: Convergence of the sequence of random variables Y_t^K toward 0 when the scaling parameter K goes to infinity, for $t > 0$. Each curve corresponds to a different value of K.

```
restart: with(LinearAlgebra): with(linalg): with(plots):
histo2d := proc (M1, n11, n12, c1, n21, n22, c2)
local dim, M2, K, L, i, j, k, l;
dim := rowdim(M1);
M2 := Matrix(c1, c2);
K := Matrix(c1, c2);
L := Matrix(c1, c2);
for i from 1 to dim do
M[trunc((X[i,1]-n1)*c1/(n2-n1))+1, trunc((X[i,2]-x1)*c2/(x2-x1))+1]
:=M[trunc((X[i,1]-n1)*c1/(n2-n1))+1,trunc((X[i,2]-x1)*c2/(x2-x1))+1]+1
end do;
matrixplot(M*c1*c2/dim, heights = histogram, axes = boxed)
end proc;
```

This program can plot the histogram of the Fleming-Viot interacting particle system presented in Section 3.5 and we therefore obtain an approximation of the quasi-stationary distribution of the 2-dimensional diffusion process $(N_t, X_t)_{t\geq 0}$:

$$\lim_{t\to+\infty} \mathbb{P}^{N,X}_{(n,x)}((N_t, X_t) \in .|T_0 > t).$$

In the following figures, this distribution is given for each of the biologically cases that we considered in Section 3.5: a neutral competitive case (Figure 3.7), an overdominance case (Figure 3.8), and a case where individuals with different genotypes do not compete or cooperate with each other (Figure 3.9).

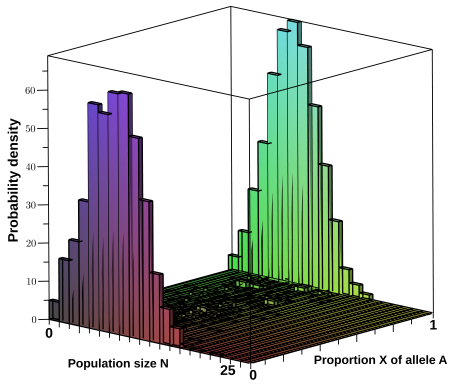


Figure 3.7: Approximation of the quasi-stationary distribution of the diffusion process (N, X) conditionned on non-extinction, in a neutral competitive case. In this figure, $\beta_i = 1$, $\delta_i = 0$, and $\alpha_{ij} = 0.1$ for all i, j, and $T = 20$.

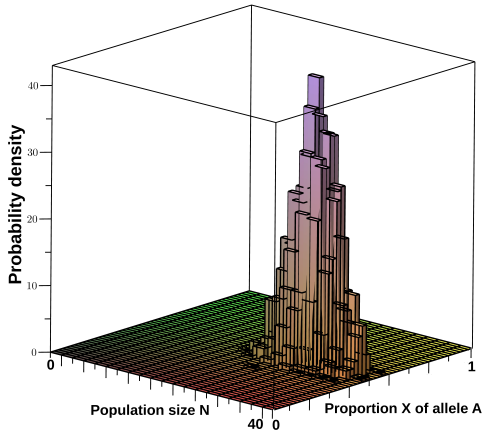


Figure 3.8: Approximation of the quasi-stationary distribution of the diffusion process (N, X) conditionned on non-extinction, in an overdominance case. In this figure, $\beta_i = 1$ if $i \neq 2$, $\beta_2 = 5$ $\delta_i = 0$, and $\alpha_{ij} = 0.1$ for all i, j, and $T = 1000$.

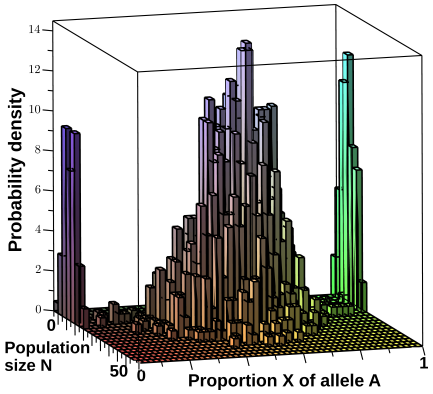


Figure 3.9: Approximation of the quasi-stationary distribution of the diffusion process (N, X) conditionned on non-extinction, in a case where individuals with different genotypes do not compete or cooperate with each other. In this figure, $\beta_i = 1$, $\delta_i = 0$, $\alpha_{ii} = 0.1$ for all i, $\alpha_{ij} = 0$ for all $i \neq j$, and $T = 1000$.

4

Dynamique stochastique lente-rapide et convergence vers un superprocessus d'une population diploïde et multi-allélique

Ce chapitre est un travail commencé plus récemment et effectué en collaboration avec Sylvie Méléard.

RÉSUMÉ : On s'intéresse à la dynamique d'une population diploïde à reproduction sexuée, caractérisée par sa composition génétique à un locus qui présente un nombre quelconque L d'allèles. La population est modélisée par un processus de naissance et mort non-linéaire à $\frac{L(L+1)}{2}$ types. Ce processus stochastique est indicé par un paramètre d'échelle K qui tend vers l'infini, suivant une hypothèse de grande taille de population. Lorsque les taux de naissance et mort intrinsèque des individus sont de l'ordre de K, la suite de processus stochastiques indicée par K converge vers une dynamique lente-rapide lorsque K tend vers l'infini. Tout d'abord, nous prouvons la convergence vers 0 de la variable rapide donnant la déviation par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg de la population. Ensuite, nous prouvons la convergence des variables lentes donnant la taille de population et les proportions de chaque allèle vers une diffusion de dimension L, qui est la généralisation d'une diffusion de type Wright-Fisher à L types avec sélection diploïde et une taille de population qui évolue aléatoirement au cours du temps. Enfin, nous modélisons la population par un processus à valeurs mesures dont nous prouvons la convergence lorsque les effets des allèles sont additifs et lorsque le nombre d'allèles tend vers l'infini, vers un superpro-

cessus de type Fleming-Viot avec sélection diploïde additive et taille de population variable.

Mots-clés : Populations diploïdes ; Nombre fini quelconque d'allèles ; Dynamique stochastique lente-rapide ; Diffusion de type Wright-Fisher diploïde avec taille de population variable ; Processus à valeurs mesures ; Continuum d'allèles ; Superprocessus de type Fleming-Viot diploïde avec taille de population variable.

4.1 Motivation

Dans le cadre de l'étude de l'évolution darwinienne d'une population diploïde, il est important d'autoriser l'apparition de nouvelles mutations. Si ces mutations ne sont pas rares (contrairement à ce qui a été étudié dans le Chapitre 1), alors une mutation n'a pas nécessairement le temps de se fixer avant l'apparition de la prochaine mutation. Un locus pourra donc présenter plus de deux allèles simultanément dans la population. C'est pourquoi nous étudions maintenant la dynamique d'une population dans laquelle les individus sont caractérisés par leur génome à un locus qui présente un nombre quelconque, voire une infinité d'allèles. Dans un premier temps nous généralisons donc les résultats de convergence vers une dynamique lente-rapide, obtenus dans le chapitre précédent, à un modèle présentant un nombre fini quelconque d'allèles. Dans un deuxième temps, nous cherchons à étudier la dynamique de la composition génétique de la population sur un continuum d'allèles. Nous modélisons donc la population par un processus à valeurs mesures et nous prouvons sa convergence, lorsque le nombre d'allèles tend vers l'infini, vers un superprocessus de type Fleming-Viot avec taille de population variable.

4.2 Modèle et quantités importantes

Modèle

On considère une population d'individus diploïdes et hermaphrodites, caractérisés par leur génotype à un locus donné. Il existe L versions (ou allèles) du gène placé à ce locus et l'on note 1, 2,.., L, ces allèles. Les individus peuvent donc avoir pour génotype ij pour tous i, et j dans $[\![1, L]\!]$, et l'on étudie l'évolution génétique de la population, c'est-à-dire la dynamique des nombres respectifs d'individus de chaque génotype. Il est important de noter ici que les génotypes ij et ji pour $j \neq i$ ne sont pas distingués. Comme dans le chapitre précédent, on fait une hypothèse de grande taille de population (voir aussi Champagnat et al. (2006) ou Fournier & Méléard (2004) par exemple). On introduit donc un paramètre d'échelle $K \in \mathbb{N}^*$ qui est de

l'ordre de la taille initiale de la population et qui tendra vers l'infini. La population est alors représentée à tout temps t par une matrice symétrique de taille L dont les coefficients sont dans $\mathbb{Z}_+/2K$:

$$\mathbf{X}^K(t) = (x_{ij}^K(t))_{1\leq i,j\leq L},$$

où pour tout $i \in [\![1, L]\!]$, $x_{ii}^K(t) \in \mathbb{Z}_+/K$ est le nombre divisé par K d'individus de génotype ii au temps t et pour tout $i \neq j \in [\![1, L]\!]$,

$$x_{ij}^K(t) + x_{ji}^K(t) = 2x_{ij}^K(t) = x_{\{ij\}}^K(t) \in \mathbb{Z}_+/K$$

est le nombre divisé par K d'individus ayant pour génotype ij au temps t. Pour tout temps t, et tout K, $\mathbf{X}^K(t)$ appartient à l'espace $\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ des matrices symétriques dont les coefficients sont à valeurs dans $\mathbb{R}_+$. Pour toute matrice symétrique $\nu = (\nu_{ij})_{1\leq i,j\leq L} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$, on notera $\nu_{\{ii\}} = \nu_{ii}$ et $\nu_{\{ij\}} = 2\nu_{ij}$ pour tous $i \neq j$.

On suppose que la population suit un processus de naissance et mort non-linéaire dont les taux de saut seront donnés plus tard.

Changement de variables

Les quantités suivantes joueront un rôle crucial dans ce modèle :

- $N^K(t) = \sum_{i,j\in[\![1,L]\!]} x_{ij}^K(t)$ est la taille de population renormalisée au temps t,
- $x_i^K(t) = 2x_{ii}^K(t) + 2\sum_{i\neq j} x_{ij}^K(t) = 2\sum_{j=1}^L x_{ij}^K(t) = 2x_{ii}^K(t) + \sum_{j\neq i} x_{\{ij\}}^K(t)$ est le nombre renormalisé d'occurrences de l'allèle i au temps t,
- $p_i^K(t) = \frac{x_i^K(t)}{2N^K(t)}$ est la proportion d'allèles i au temps t,
- $p_{ij}^K(t) = \frac{x_{\{ij\}}^K(t)}{N^K(t)}$ est la proportion de génotypes ij au temps t,
- $\epsilon_{ij}^K(t) = N^K(t)p_i^K(t)p_j^K(t) - x_{ij}^K(t)$ est la distance à l'équilibre de Hardy-Weinberg de la population, pour les allèles i et j.

Remarquons que si $\epsilon_{ij}^K(t) = 0$ pour tous $i, j \in [\![1, L]\!]$ alors $p_{ij}^K(t) = 2p_i^K(t)p_j^K(t)$ pour tous $i \neq j$, et

$$\begin{aligned} p_{ii}^K(t) &= \frac{x_{ii}^K(t)}{N^K(t)} = \frac{x_i^K(t)}{2N^K(t)} - \sum_{j\neq i} \frac{x_{ij}^K(t)}{N^K(t)} \\ &= p_i^K(t) - \sum_{j\neq i} \frac{p_{ij}^K(t)}{2} = p_i^K(t) - \sum_{j\neq i} p_i^K(t) p_j^K(t) \\ &= (p_i^K(t))^2. \end{aligned}$$

Alors la proportion d'individus portant un génotype donné est égale à la probabilité de tirer deux allèles qui forment ce génotype, en effectuant deux tirages uniformes, avec remise et indépendants, parmi tous les allèles présents dans la population. On dit alors que la population satisfait un équilibre de Hardy-Weinberg, par abus de langage (Crow & Kimura (1970), p. 34). L'ensemble des valeurs $(\epsilon_{ij}^K(t))_{1\leq i<j\leq L}$ est appelé la déviation au temps t de la population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg. On note $\mathbf{0}$ la matrice carrée de taille L dont les coefficients sont tous égaux à 0. Pour tout $\mathbf{x} = (x_{ij})_{i,j\in[\![1,L]\!]} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+) \setminus \mathbf{0}$, on pose pour tout $i \neq j$,

$$\psi_{ij}(\mathbf{x}) = \epsilon_{ij} = \frac{(x_{ii} + \sum_{k\neq i} x_{ik})(x_{jj} + \sum_{l\neq j} x_{jl})}{\sum_{i,j} x_{ij}} - x_{ij}.$$

On démontre aisément le résultat suivant :

Lemme 4.2.1. *Pour tout* $\mathbf{x} = (x_{ij})_{i,j\in[\![1,L]\!]} \in \mathcal{S}^N(\mathbb{R}_+) \setminus \mathbf{0}$, *définissons*

$$\begin{aligned} \phi_1(\mathbf{x}) &= \sum_{i,j} x_{ij}, \\ \phi_i(\mathbf{x}) &= \frac{2x_{ii} + 2\sum_{j\neq i} x_{ij}}{\sum_{i,j} x_{ij}} \quad \textit{pour tout } i \in [\![2, L]\!], \\ (\phi_{L+1}(\mathbf{x}), ..., \phi_{L(L+1)/2}(\mathbf{x})) &= ((\psi_{1j}(\mathbf{x}))_{1<j\leq L}, (\psi_{1j}(\mathbf{x}))_{2<j\leq L}, ..., \psi_{(L-1)L}(\mathbf{x})) \end{aligned}$$

Alors la fonction

$$\begin{aligned} \phi : \mathcal{S}^N(\mathbb{R}_+) \setminus \mathbf{0} &\to \phi(\mathcal{S}^N(\mathbb{R}_+) \setminus \mathbf{0}) \\ \mathbf{x} &\mapsto \phi(\mathbf{x}) = \left(\phi_1(\mathbf{x}), ..., \phi_{\frac{L(L+1)}{2}}(\mathbf{x})\right) \end{aligned}$$

est une bijection.

Notons que

$$\phi(\mathbf{X}^K(t)) = (N^K(t), p_2^K(t), p_3^K(t), ..., p_L^K(t), (\epsilon_{1j}^K(t))_{1<j\leq L}, (\epsilon_{2j}^K(t))_{2<j\leq L}, ...\epsilon_{(L-1)L}^K(t))$$

où $N^K(t)$, $p_i^K(t)$ et $\epsilon_{ij}^K(t)$ pour $i \neq j \in [\![2, L]\!]$, ont été définis précédemment.

Preuve. On obtient que

$$(n, p_2, p_3, ..., p_L, (\epsilon_{1j})_{1\leq i<j\leq L}, (\epsilon_{2j})_{2\leq i<j\leq L}, ..., \epsilon_{(L-1)L}) = \phi(\mathbf{x})$$

si et seulement si, en posant $p_1 = 1 - p_2 - p_3 - ... - p_L$,

$$\begin{aligned} x_{ij} &= np_ip_j - \epsilon_{ij} \quad \text{pour tout } i \neq j, \text{ et} \\ x_{ii} &= n(p_i)^2 + \sum_{j\neq i} \epsilon_{ij}, \end{aligned}$$

ce qui donne le résultat. □

Taux de naissance et mort

Pour tous $i, j \in [\![1, L]\!]$, on note maintenant e_{ij} la matrice carrée de taille L telle que pour tous $k, l \in [\![1, L]\!]$, $e_{ij}(k, l) = \frac{\delta_{(i,j)}^{(k,l)} + \delta_{(j,i)}^{(k,l)}}{2}$ où δ est le symbole de Kronecker. Comme dans Coron (2013b), Coron (2013a), ou encore Collet et al. (2013b), les individus se reproduisent de façon mendélienne et panmictique. Plus précisément, pour tous $i < j \in [\![1, L]\!]$, tant que $\sum_{1\leq i,j\leq L} x_{ij} = n \neq 0$, le taux $\lambda_{ij}^K(\mathbf{x})$ (resp. $\lambda_{ii}^K(\mathbf{x})$) auquel le processus stochastique $\mathbf{X}^K$ saute de $\mathbf{x} = (x_{ij})_{i,j\in[\![1,L]\!]} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ à $\mathbf{x} + e_{ij}/K$ (resp. $\mathbf{x} + e_{ii}/K$) est donné par :

$$\begin{aligned} \lambda_{ij}^K(\mathbf{x}) &= Kb_{ij}^K 2\phi_1(\mathbf{x})p_ip_j = Kb_{ij}^K 2\frac{\left(\sum_{k=1}^L x_{ik}\right)\left(\sum_{l=1}^L x_{jl}\right)}{\phi_1(\mathbf{x})} \\ \lambda_{ii}^K(\mathbf{x}) &= Kb_{ii}^K \phi_1(\mathbf{x})(p_i)^2 = Kb_{ii}^K \frac{\left(\sum_{k=1}^L x_{ik}\right)^2}{\phi_1(\mathbf{x})}, \end{aligned} \tag{4.1}$$

avec $b_{ij}^K \in \mathbb{R}_+$ pour tous $i \leq j \in [\![1, L]\!]$. Les taux de naissance $\lambda_{ij}^K(\mathbf{x})$ valent évidemment tous 0 si la population est éteinte (i.e. si $n = \sum_{1\leq i,j\leq L} x_{ij} = 0$).

Les individus peuvent mourir naturellement ou du fait de la compétition avec les autres individus. Plus précisément, pour tous $i \leq j \in [\![1, L]\!]$, le taux $\mu_{ij}^K(\mathbf{x})$ auquel le processus stochastique $\mathbf{X}^K$ saute de $\mathbf{x} = (x_{ij})_{i,j\in[\![1,L]\!]} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ à $\mathbf{x} - e_{ij}/K$, est donné par

$$\mu_{ij}^K(\mathbf{x}) = K\left(d_{ij}^K + K\sum_{1\leq k,l\leq L} c_{kl,ij}^K x_{kl}\right)x_{\{ij\}}, \tag{4.2}$$

où $d_{ij}^K \in \mathbb{R}_+$ est le taux de mort intrinsèque d'un individu de génotype ij, et $c_{kl,ij}^K \in \mathbb{R}_+^*$ est le taux auquel un individu donné de génotype kl fait mourir par compétition un individu donné de génotype ij. On suppose bien sûr que $c_{kl,ij}^K = c_{lk,ij}^K = c_{lk,ji}^K$ pour tous i, j, k, et l, puisque les génotypes ij et ji sont indistinguables.

Notons que pour tout $K \in \mathbb{N}^*$, le processus de saut pur $\mathbf{X}^K$ est bien défini pour tout $t \in \mathbb{R}_+$. En effet, le processus $(N^K(t), t \geq 0)$ est stochastiquement dominé par un processus de naissance et mort logistique $\overline{N}^K$ ayant pour paramètres de naissance, mort intrinsèque et mort par compétition, $\sup_{i,j} b_{ij}^K < +\infty$, $\inf_{i,j} d_{ij}^K$ et $\inf_{i,j,k,l} c_{kl,ij}^K > 0$, et d'après le Théorème 10 de Méléard & Villemonais (2012), $\overline{N}^K$ n'explose pas, presque sûrement.

Le processus stochastique $(\mathbf{X}^K(t), t \geq 0)$ est donc un processus de saut pur à valeurs dans $\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ (que l'on munit de la distance r telle que $r(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \max_{i,j} |x_{ij} - y_{ij}|$, par exemple), absorbé en $\mathbf{0}$, et défini pour tout $t \geq 0$ par

$$\mathbf{X}_t^K = \mathbf{X}_0^K + \sum_{1 \leq i \leq j \leq L} \left[\int_0^t \frac{e_{ij}}{K} \mathbf{1}_{\{\theta \leq \lambda_{ij}^K(\mathbf{X}_{s-}^K)\}} \eta_1^{ij}(ds, d\theta) - \int_0^t \frac{e_{ij}}{K} \mathbf{1}_{\{\theta \leq \mu_{ij}^K(\mathbf{X}_{s-}^K)\}} \eta_2^{ij}(ds, d\theta) \right]$$

où les mesures η_k^{ij} pour $i \leq j \in [\![1, L]\!]$ et $k \in \{1, 2\}$ sont des mesures ponctuelles de Poisson indépendantes sur $(\mathbb{R}_+)^2$, d'intensité $dsd\theta$. Pour tout K, la loi de $\mathbf{X}^K$ est donc une mesure de probabilité sur l'espace des trajectoires $\mathbb{D}(\mathbb{R}_+, \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+))$ qui est l'espace des fonctions limitées à gauche et continues à droite, de $\mathbb{R}_+$ dans $\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$, que l'on munit de la topologie de Skorokhod. Enfin, le générateur étendu $\mathcal{L}^K$ de $(\mathbf{X}^K(t), t \geq 0)$ vérifie, pour toute fonction mesurable f de $\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ dans $\mathbb{R}$, et pour tout $\mathbf{x} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$:

$$\mathcal{L}^K f(\mathbf{x}) = \sum_{1 \leq i \leq j \leq L} \left[\lambda_{ij}^K(\mathbf{x}) \left(f\left(\mathbf{x} + \frac{e_{ij}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) \right) + \mu_{ij}^K(\mathbf{x}) \left(f\left(\mathbf{x} - \frac{e_{ij}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) \right) \right], \tag{4.3}$$

où les taux $\lambda_{ij}^K(\mathbf{x})$ et $\mu_{ij}^K(\mathbf{x})$ ont été définis dans les équations (4.1) et (4.2) pour tous $i \leq j$.

4.3 Dynamique lente-rapide

Nous étudions maintenant la convergence de la suite de processus stochastiques $(\mathbf{X}^K(t), t \geq 0)_{K \in \mathbb{N}^*}$ vers une dynamique lente-rapide, comme nous l'avons fait dans le chapitre précédent (Section 3.3). Pour cela, les paramètres démographiques de naissance et mort doivent être renormalisés convenablement, selon les hypothèses suivantes, pour $\gamma > 0$:

$$b_{ij}^K = \gamma K + \beta_{ij} \in]0, \infty[, \quad d_{ij}^K = \gamma K + \delta_{ij} \in [0, \infty[, \quad \text{et} \quad c_{ij,kl}^K = \frac{\alpha_{ij,kl}}{K} \in]0, \infty[.$$

Nous supposons par ailleurs que

$$\text{il existe une constante } C<\infty \quad \text{telle que} \quad \sup_K \mathbb{E}((N^K(0))^3) \leq C. \tag{H1}$$

Alors, d'après le Lemme 1 de Champagnat (2006) et la preuve du Théorème 5.3 de Fournier & Méléard (2004) :

(i) Il existe une constante $C>0$ telle que

$$\sup_K \sup_{t\geq 0} \mathbb{E}((N^K(t))^3) \leq C. \tag{4.4}$$

(ii) Pour tout $T<+\infty$, il existe une constante C_T telle que

$$\sup_K \mathbb{E}\left(\sup_{t\leq T} (N^K(t))^3\right) \leq C_T. \tag{4.5}$$

Nous prouvons maintenant la convergence de la suite de processus stochastiques $(\mathbf{X}^K(t), t\geq 0)$, vers une dynamique lente-rapide. La proposition suivante donne la convergence vers 0 de la variable rapide donnant la déviation de la population par rapport à l'équilibre de Hardy-Weinberg :

Proposition 4.3.1. *Sous l'Hypothèse* (H1)*, pour tous temps $s,t>0$ et pour tous $i\neq j\in[\![1,L]\!]$, $\sup_{t\leq u\leq t+s} \mathbb{E}((\epsilon_{ij}^K(u))^2)\to 0$ quand K tend vers l'infini.*

Preuve. La preuve de ce résultat utilise les mêmes raisonnements que la preuve de la Proposition 3.3.2 du Chapitre 3. Fixons $\mathbf{x}=(x_{ij})_{1\leq i,j\leq L}\in\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$, et posons

$$(n,p_2,p_3,...p_L,(\epsilon_{1,j})_{1<j\leq L},(\epsilon_{2,j})_{2<j\leq L},...,\epsilon_{L-1,L}) = \phi(\mathbf{x})$$

où ϕ a été définie dans le Lemme 4.2.1. Rappelons aussi que $\psi_{ij}(\mathbf{x})=\epsilon_{ij}$ et posons $p_1=1-p_2-...-p_L$. On remarque que le générateur étendu $\mathcal{L}^K$ du processus de saut $\mathbf{X}^K$ appliquée à une fonction mesurable à valeurs réelles f (Equation (4.3)) se décompose de la manière suivante en $\mathbf{x}=(x_{ij})_{i,j\in[\![1,L]\!]}\in\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$:

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}^K f(\mathbf{x}) &= \gamma K^2 \sum_{1\leq k\leq l\leq L} x_{\{kl\}}\left[f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{kl}}{K}\right)+f\left(\mathbf{x}-\frac{e_{kl}}{K}\right)-2f(\mathbf{x})\right]\\
&+\gamma K^2\sum_{k=1}^{L}[-x_{kk}+n(p_k)^2]\left[f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{kk}}{K}\right)-f(\mathbf{x})\right]\\
&+\gamma K^2\sum_{1\leq k<l\leq L}[-2x_{kl}+2np_kp_l]\left[f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{kl}}{K}\right)-f(\mathbf{x})\right]\\
&+Kn\sum_{1\leq i,j\leq L}\beta_{ij}p_ip_j\left[f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{ij}}{K}\right)-f(\mathbf{x})\right]\\
&+K\sum_{i\leq j}\left(\delta_{ij}+\sum_{1\leq k,l\leq L}\alpha_{kl,ij}x_{kl}\right)x_{\{ij\}}\left[f\left(\mathbf{x}-\frac{e_{ij}}{K}\right)-f(\mathbf{x})\right].
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Par ailleurs, notons que $-2x_{kl} + 2np_kp_l = 2\epsilon_{ij}$ et que $-x_{kk} + n(p_k)^2 = -\sum_{j\neq k}\epsilon_{jk}$. Ensuite, si $f = (\psi_{ij})^2$, alors il existe des fonctions $(g_{kl})_{k,l\in[\![1,L]\!]}$ sur $\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$ et une constante C_1 telle que pour tout $\mathbf{x} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$,

$$
\begin{aligned}
f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{kl}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) &= -2\epsilon_{ij}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{Kn^2} + g_{kl}(\mathbf{x}), \text{ si } \{k,l\}\cap\{i,j\}=\emptyset \\
f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{ki}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) &= \frac{2\epsilon_{ij}}{K}\left(\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{2n} - \frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n^2}\right) \\
&\quad + g_{ki}(\mathbf{x}) \quad \text{si } k\notin\{i,j\} \\
f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{ij}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) &= \frac{2\epsilon_{ij}}{K}\left(\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{2n} + \frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)}{2n}\right. \\
&\qquad \left. -\frac{1}{2} - \frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{Kn^2}\right) \\
&\quad + g_{ij}(\mathbf{x}), \quad \text{et} \\
f\left(\mathbf{x}+\frac{e_{ii}}{K}\right) - f(\mathbf{x}) &= \frac{2\epsilon_{ij}}{K}\left(\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n} - \frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n^2}\right) + g_{ii}(\mathbf{x}),
\end{aligned}
$$

avec $|g_{kl}(\mathbf{x})| \leq \frac{C_1}{K^2}$ pour tous $1 \leq k,l \leq L$ et pour tout $x \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$. On en déduit qu'il existe une constante $C_3 > 0$ telle que

$$
\begin{aligned}
L^K(\psi_{ij})^2(\mathbf{x}) &\leq 2\gamma K\epsilon_{ij}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n^2}\left[\sum_{k=1}^L\sum_{l\neq k}\epsilon_{kl} - 2\sum_{1\leq k<l\leq L}\epsilon_{kl}\right] \\
&\quad - 2\gamma K\epsilon_{ij}\sum_{k\neq i,k\neq j} 2\epsilon_{jk}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n} - 2\gamma K\epsilon_{ij}\sum_{k\neq i,k\neq j} 2\epsilon_{ik}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)}{n} \\
&\quad + \gamma K(2\epsilon_{ij})^2\left[\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n} + \frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)}{n} - \frac{1}{2}\right] \\
&\quad + 2\gamma K\epsilon_{ij}\sum_{k\neq j} 2\epsilon_{jk}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{jm}\right)}{n} + 2\gamma K\epsilon_{ij}\sum_{k\neq i} 2\epsilon_{ik}\frac{\left(\sum_{m=1}^L x_{im}\right)}{n} \\
&\quad + C_3(\phi_1(\mathbf{x})^3 + 1) \\
&= -2\gamma K(\psi_{ij})^2(\mathbf{x}) + C_3(\phi_1(\mathbf{x})^3 + 1).
\end{aligned}
$$

Alors, d'après l'Équation (4.4), il existe une constante $C > 0$ telle que sous (H1), $\sup_K \sup_{t\geq 0} \mathbb{E}\left(C_3((N^K(t))^3+1)\right) \leq C$. Donc d'après l'équation de Kolmogorov forward (puisque $0 \leq (\epsilon_{ij}^K(t))^2 \leq (N^K(t))^2$ pour tout t et d'après (4.4)), on a

$$\frac{d\mathbb{E}\left((\epsilon_{ij}^K(t))^2\right)}{dt} \leq -2\gamma K \mathbb{E}\left((\epsilon_{ij}^K(t))^2\right) + C.$$

Ceci nous donne donc pour tout $t \geq 0$, $\frac{d}{dt}\left(e^{2\gamma Kt}\mathbb{E}\left((\epsilon_{ij}^K(t))^2\right)\right) \leq Ce^{2\gamma Kt}$. Alors par intégration, on a

$$\begin{aligned}\mathbb{E}\left((\epsilon_{ij}^K(t))^2\right) &\leq \mathbb{E}\left((\epsilon_{ij}^K(0))^2\right)e^{-2\gamma Kt} + \frac{C}{2\gamma K} - \frac{C}{2\gamma K}e^{-2\gamma Kt} \\ &\leq \mathbb{E}\left((N^K(0))^2\right)e^{-2\gamma Kt} + \frac{C}{2\gamma K} - \frac{C}{2\gamma K}e^{-2\gamma Kt}, \text{ ce qui donne le résultat.}\end{aligned}$$

□

Nous étudions maintenant le comportement asymptotique lorsque K tend vers l'infini de la suite des processus stochastiques constitués des variables restantes, à savoir $(N^K(t), p_2^K(t), p_3^K(t), ..., p_L^K(t))_{t\geq 0}$. Par commodité, nous considérons dans un premier temps la suite de processus stochastiques donnant les nombres respectifs d'occurrences des différents allèles $((x_1^K(t), x_2^K(t), ..., x_L^K(t))_{t\geq 0})_{K\in\mathbb{N}^*}$ dont les dynamiques sont plus simples. Notons que pour tout K, le processus stochastique $(x_1^K(t), x_2^K(t), ..., x_L^K(t))_{t\geq 0}$ est un processus de saut pur dont les trajectoires sont dans l'espace $\mathbb{D}(\mathbb{R}_+, (\mathbb{R}_+)^L)$. Introduisons la notation suivante pour tout $\mathbf{x} = (x_{ij})_{1\leq i,j\leq L} \in \mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$:

$$\psi_i(\mathbf{x}) = 2\sum_{j=1}^{L} x_{ij}$$

(on a $\psi_i(\mathbf{X}^K(t)) = x_i^K(t)$). D'après (4.4), pour tout $K \in \mathbb{N}^*$, le processus stochastique $\psi_i(\mathbf{X}^K(t))_{t\geq 0}$ admet la décomposition en semi-martingale suivante : pour tout $t \geq 0$,

$$\psi_i(\mathbf{X}^K(t)) = \psi_i(\mathbf{X}^K(0)) + M_t^{i,K} + \int_0^t \mathcal{L}^K\psi_i(\mathbf{X}^K(s))ds$$

où $M^K = (M_t^{1,K}, ..., M_t^{L,K})_{t\geq 0}$ est une martingale càd-làg de carré intégrable à valeurs dans $\mathbb{R}^L$ et telle que pour tous $i, j \in [\![1, L]\!]$, les variations quadratiques sont définies pour tout $t \geq 0$ par :

$$\begin{aligned}\langle M^{i,K}, M^{j,K}\rangle_t = \int_0^t (&\mathcal{L}^K\psi_i\psi_j(\mathbf{X}^K(s)) \\ &- \psi_i(\mathbf{X}^K(s))\mathcal{L}^K\psi_j(\mathbf{X}^K(s)) - \psi_j(\mathbf{X}^K(s))\mathcal{L}^K\psi_i(\mathbf{X}^K(s)))ds.\end{aligned}$$

Comme dans le Chapitre 3, Theorème 3.3.3, en utilisant cette décomposition on prouve le

Théorème 4.3.2. *Sous l'hypothèse* (H1)*, si la suite* $(x_1^K(0), x_2^K(0), ..., x_L^K(0))_{K\in\mathbb{N}^*}$ *converge en loi vers une variable aléatoire* $(x_1(0), x_2(0), ..., x_L(0)) \in (\mathbb{R}_+)^L$ *quand* K *tend vers l'infini, alors pour tout* $T > 0$*, la suite de processus stochastiques* $((x_1^K(t), x_2^K(t), ..., x_L^K(t)), t \in [0,T])$ *converge en loi dans* $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^L)$ *quand* K *tend vers l'infini, vers un processus de diffusion* $((x_1(t), x_2(t), ..., x_L(t)), t \in [0,T])$ *partant de* $(x_1(0), x_2(0), ..., x_L(0))$*, qui est l'unique solution continue du problème de martingale :*

$$g(x_1(t), x_2(t), ..., x_L(t)) - g(x_1(0), x_2(0), ..., x_L(0)) - \int_0^t \mathcal{L}g(x_1(s), x_2(s), ..., x_L(s))ds \tag{4.7}$$

est une martingale pour toute fonction $g \in \mathcal{C}_b^2((\mathbb{R}_+)^L, \mathbb{R})$ *où* $\mathcal{L}$ *satisfait*

$$\begin{aligned}\mathcal{L}g(a_1, ..., a_L) = &\sum_{i=1}^{L} \frac{\partial g}{\partial a_i}(a) \left[\sum_{j=1}^{L} \left(\beta_{ij} - \delta_{ij} - \sum_{k,l} \alpha_{kl,ij} \frac{a_k a_l}{\sum_k a_k}\right) \frac{a_i a_j}{2\sum_k a_k}\right] \\ &+ \gamma \sum_{i=1}^{L} \frac{\partial^2 g}{\partial a_i^2}(a) \left[\frac{(a_i)^2}{\sum_k a_k} + a_i\right] \\ &+ \gamma \sum_{i<j} \frac{\partial^2 g}{\partial a_i \partial a_j}(a) \left[\frac{2a_i a_j}{\sum_k a_k}\right]\end{aligned} \tag{4.8}$$

pour tout point $a = (a_1, ..., a_L)$ *de* $(\mathbb{R}_+)^L$*.*

De ce théorème nous déduisons pour tout $\epsilon > 0$ la convergence de la suite de processus stochastiques $(N^K(t), p_2^K(t), p_3^K(t), ...p_L^K(t))_{t\geq 0}$ arrêtés lorsque $N^K(t) \leq \epsilon$, vers un processus de diffusion de dimension L $(N(.), p_2(.), ..., p_L(.))_{.\wedge T_\epsilon}$, arrêté lorsque $N(t) \leq \epsilon$:

Corollaire 4.3.3. *Pour tout* $\epsilon > 0$ *et* $T > 0$*, définissons* $T_\epsilon^K = \inf\{t \in [0,T] : N^K(t) \leq \epsilon\}$*. Si la suite de variables aléatoires* $(N^K(0), p_2^K(0), p_3^K(0), ...p_L^K(0)) \in [\epsilon, +\infty[\times[0,1]^{L-1}$ *converge en loi quand* K *tend vers l'infini, vers un vecteur aléatoire* $(N(0), p_2(0), p_3(0), ...p_L(0)) \in]\epsilon, +\infty[\times[0,1]^{L-1}$*, alors la suite de processus stochastiques arrêtés* $\{(N^K(t\wedge T_\epsilon^K), p_2^K(t\wedge T_\epsilon^K), p_3^K(t\wedge T_\epsilon^K), ..., p_L^K(t\wedge T_\epsilon^K))_{0\leq t\leq T}\}_{K\geq 1}$ *converge en loi dans* $\mathbb{D}([0,T], [\epsilon, \infty[\times[0,1]^{L-1})$ *quand* K *tend vers l'infini, vers un processus de diffusion arrêté* $(N(t\wedge T_\epsilon), p_2(t\wedge T_\epsilon), ..., p_L(t\wedge T_\epsilon))_{0\leq t\leq T}$ *au temps* $T_\epsilon = \inf\{t \in [0,T] : N_t = \epsilon\}$*, partant de* $(N(0), p_2(0), p_3(0), ...p_L(0))$ *et ayant pour générateur infinitésimal* $\mathcal{L}_1$ *défini pour toute fonction* $f \in \mathcal{C}_b^2([\epsilon, \infty[\times[0,1]^{L-1}, \mathbb{R})$ *par*

$$\begin{aligned}\mathcal{L}_1 f(n,p_2,...,p_L) = n&\left(\sum_{1\le i,j\le L}\left(\beta_{ij}-\delta_{ij}-\sum_{1\le k,l\le L}\alpha_{kl,ij}np_kp_l\right)p_ip_j\right)\frac{\partial f}{\partial n}(n,p_2,...,p_L)\\ &+\gamma n\frac{\partial^2 f}{\partial n^2}(n,p_2,...,p_L)\\ &+\sum_{i=2}^{L}p_i\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}p_jp_k\left[\left(\ (\beta_{ik}-\beta_{jk})-(\delta_{ik}-\delta_{jk})\right.\right.\\ &\qquad\left.\left.-\sum_{1\le l,m\le L}(\alpha_{ml,ik}-\alpha_{ml,jk})np_mp_l\right)\right]\frac{\partial f}{\partial p_i}(n,p_2,...,p_L)\\ &+\sum_{i=2}^{L}\gamma\frac{p_i(1-p_i)}{2n}\frac{\partial^2 f}{\partial p_i^2}(n,p_2,...,p_L)-\sum_{i\ne j\in[\![2,N]\!]}\gamma\frac{p_ip_j}{2n}\frac{\partial^2 f}{\partial p_i\partial p_j}(n,p_2,...,p_L)\end{aligned} \tag{4.9}$$

Les preuves de ces deux résultats suivent respectivement les preuves du Théorème 3.3.3 et du Corollaire 3.3.4 du Chapitre 3.

Preuve du Théorème 4.3.2. La preuve est divisée en 4 étapes.

ÉTAPE 1. Tout d'abord, par le Théorème 6.2 de Ethier & Kurtz (1986), la solution partant de $(x_1(0),x_2(0),...,x_L(0))$ au problème de martingale défini par l'Équation (4.7), est unique en loi.

ÉTAPE 2. Comme dans la preuve de la Proposition 4.3.1, on obtient aisément qu'il existe deux constantes positives C_1 et C_2 telles que pour tout $\mathbf{x}\in\mathcal{S}^L(\mathbb{R}_+)$, le générateur $\mathcal{L}^K$ de $\mathbf{X}^K$, decomposé dans l'Équation (4.6), satisfait :

$$\sum_{i=1}^{L}|\mathcal{L}^K\psi_i(\mathbf{x})|\le C_2(\phi_1(\mathbf{x})^2+1),$$

et de même

$$\left|\sum_{i=1}^{L}\mathcal{L}^K\psi_i^2(\mathbf{x})-2\psi_i(\mathbf{x})L^K\psi_i(\mathbf{x})\right|\le C_2(\phi_1(\mathbf{x})^2+1).$$

Donc d'après l'Équation (4.5), sous l'Hypothèse (H1), pour toute suite de temps d'arrêts $\tau_K\le T$ et pour tout $\epsilon>0$:

$$\begin{aligned}\sup_{K\ge K_0}\sup_{\sigma\le\delta}\mathbb{P}\left(\sum_{i=1}^{L}\left|\int_{\tau_K}^{\tau_K+\sigma}L^K\psi_i(\mathbf{X}_s^K)ds\right|>\eta\right)&\le\sup_{K\ge K_0}\mathbb{P}\left(\delta\sup_{0\le s\le T+\delta}C_2((N_s^K)^2+1)>\eta\right)\\ &\le\epsilon\quad\text{si }\delta\text{ est assez petit.}\end{aligned} \tag{4.10}$$

De la même manière,

$$\sup_{K\geq K_0}\sup_{\sigma\leq\delta}\mathbb{P}\left(\left|\int_{\tau_K}^{\tau_K+\sigma}\sum_{i=1}^{L}\left(\mathcal{L}^K\psi_i^2(\mathbf{X}_s^K)-2\psi_i(\mathbf{X}_s^K)L^K\psi_i(\mathbf{X}_s^K)\right)ds\right|>\eta\right) \leq \epsilon \quad \text{si } \delta \text{ est assez petit.} \tag{4.11}$$

La suite de processus stochastiques $(\psi_1(\mathbf{X}^K),...,\psi_L(\mathbf{X}^K))$ est donc tendue d'après les critères d'Aldous et Rebolledo (Théorème 2.3.2 de Joffe & Métivier (1986)).

ÉTAPE 3. Considérons une suite extraite $(\psi_1(\mathbf{X}^K(t)),...,\psi_L(\mathbf{X}^K(t)))_{t\in[0,T]}$ de processus stochastiques qui converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T],(\mathbb{R}_+)^L)$ vers un processus $(X_1(t),...,X_L(t))_{t\in[0,T]}$. Par construction, pour tout $K>0$, $\sup_{t\in[0,T]}\|(X_1(t),...,X_L(t))-(X_1(t^-),...,X_L(t^-))\|\leq 2/K$, donc presque toutes les trajectoires du processus limite $(X_1(t),...,X_L(t))_{t\in[0,T]}$ appartiennent à $C([0,T],(\mathbb{R}_+)^L)$.

ÉTAPE 4. Enfin, pour toute fonction $f\in\mathcal{C}_c^3((\mathbb{R}_+)^L)$, d'après l'Équation (4.6), il existe une constante C_4 telle que

$$|L^Kf(\psi_1(\mathbf{x}),...,\psi_L(\mathbf{x}))-Lf(\psi_1(\mathbf{x}),...,\psi_L(\mathbf{x}))| \leq C_4\left[\frac{\phi_1(\mathbf{x})^2}{K}+\sup_{i\neq j}|\psi_{ij}(\mathbf{x})|(1+\phi_1(\mathbf{x}))\right] \tag{4.12}$$

Le résultat de convergence rapide des variables $\psi_{ij}(\mathbf{X}_t^K)$ quand K tend vers l'infini prouvés dans la Proposition 4.3.1, nous donnent alors que pour tout $0\leq t_1<t_2<...<t_k\leq t<t+s$, pour toutes fonctions mesurables et bornées $h_1,...,h_k$ sur $(\mathbb{R}_+)^L$ et toute fonction $f\in\mathcal{C}_c^3((\mathbb{R}_+)^L,\mathbb{R})$:

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}\left[\left(f(\psi_1(\mathbf{X}_{t+s}^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_{t+s}^K))-f(\psi_1(\mathbf{X}_t^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_t^K))\right.\right.\\
&\qquad\left.\left.-\int_t^{t+s}\mathcal{L}f(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))du\right)\times\prod_{i=1}^k h_i(\psi_1(\mathbf{X}_{t_i}^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_{t_i}^K))\right]=\\
&\mathbb{E}\left[\int_t^{t+s}\left(\mathcal{L}^Kf(\psi_1\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))-\mathcal{L}f(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))\right)du\right.\\
&\qquad\left.\times\prod_{i=1}^k h_i(\psi_1(\mathbf{X}_{t_i}^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_{t_i}^K))\right]\\
&\leq\sup_i\|h_i\|_\infty\,\mathbb{E}\left[\int_t^{t+s}\left|\mathcal{L}^Kf(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))-\mathcal{L}f(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))\right|du\right]\\
&\leq\sup_i\|h_i\|_\infty\,s\sup_{t\leq u\leq t+s}\mathbb{E}\left[\left|\mathcal{L}^Kf(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))-\mathcal{L}f(\psi_1(\mathbf{X}_u^K),...,\psi_L(\mathbf{X}_u^K))\right|\right]\\
&\underset{K\to\infty}{\to}0\quad\text{sous l'Hypothèse (H1), d'après (4.12), (4.5) et la Proposition 4.3.1.}
\end{aligned}$$

Ce résultat est étendu aisément à toute fonction $f \in \mathcal{C}_b^2((\mathbb{R}_+)^L, \mathbb{R})$ en approchant f uniformément par une suite de fonctions appartenant à $\mathcal{C}_c^3((\mathbb{R}_+)^L, \mathbb{R})$. Alors d'après le Théorème 8.10 (p. 234) de Ethier & Kurtz (1986), la suite de processus stochastiques $(\psi_1(\mathbf{X}^K(t)), ..., \psi_L(\mathbf{X}^K(t)))_{t\in[0,T]}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^L)$ vers l'unique solution en loi du problème de martingale donné par les Équations (4.7) et (4.8). □

Preuve du Corollaire 4.3.3. Comme dans la preuve du Corollaire 3.3.4 du chapitre précédent, puisque la suite de processus stochastiques $(x_1^K(t), x_2^K(t), ..., x_L^K(t))_{t\geq 0}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^L)$ quand K tend vers l'infini vers un processus de diffusion $(x_1(t), x_2(t), ..., x_L(t))_{t\geq 0}$ de dimension L, alors la suite des processus arrêtés $(x_1^K(.), x_2^K(.), ..., x_L^K(.))_{.\wedge T_\epsilon^K}$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T], (\mathbb{R}_+)^L)$ quand K tend vers l'infini vers la diffusion arrêtée $(x_1(.), x_2(.), ..., x_L(.))_{.\wedge T_\epsilon}$ si $T_\epsilon^K = \inf\{t \in [0,T] : x_1^K(t)+x_2^K(t)+...+x_L^K(t) \leq 2\epsilon\}$ et $T_\epsilon = \inf\{t \in [0,T] : x_1(t)+x_2(t)+...+x_L(t) \leq 2\epsilon\}$ (on utilise ici une extension immédiate du Lemme 3.3.6, à la dimension L) Enfin, la fonction $(x_1, x_2, ..., x_L) \to \left(x_1 + x_2 + ... + x_L, \frac{x_2}{x_1+x_2+...+x_L}, ..., \frac{x_L}{x_1+x_2+...+x_L}\right)$ est lipschitzienne sur l'ensemble $\{(x_1, x_2, ..., x_L) \in (\mathbb{R}_+)^L : x_1 + x_2 + ... + x_L \geq 2\epsilon\}$, ce qui donne le résultat. Le générateur $\mathcal{L}_1$ se déduit du générateur $\mathcal{L}$ (Equation (4.8)) grâce à la formule d'Itô. □

Remarque 4.3.4. *Dans le cas neutre où $\beta_{ij} = \beta$, $\delta_{ij} = \delta$ et $\alpha_{ij,kl} = \alpha$, on peut envisager la diffusion limite $(N(t), p_2(t), ..., p_L(t))_{t\geq 0}$ de la façon suivante : commençons par distinguer deux types d'allèles, l'allèle 2 et les autres. Le processus stochastique $(N(t), p_2(t))_{t\geq 0}$ doit vérifier, d'après les résultats obtenus au chapitre précédent, l'équation de diffusion suivante :*

$$dN(t) = (\beta - \delta - \alpha N(t))N(t)dt + \sqrt{2\gamma N(t)}dB_t^1$$
$$dp_2(t) = \sqrt{\frac{\gamma p_2(t)(1-p_2(t))}{N(t)}}dB_t^2,$$

où $((B_t^1, B_t^2), t \geq 0)$ est un mouvement brownien bi-dimensionnel. Ensuite, parmi la population des allèles qui ne sont pas l'allèle 2 (cette population est de taille $N(t)(1-p_2(t))$ au temps t), on peut à nouveau distinguer deux types d'allèles : l'allèle 3 et les autres. La proportion d'allèles 3 dans la population d'allèles qui ne sont pas l'allèle 2 vérifie alors :

$$d\left(\frac{p_3(t)}{1-p_2(t)}\right) = \sqrt{\frac{\gamma \frac{p_3(t)}{1-p_2(t)}\left(1 - \frac{p_3(t)}{1-p_2(t)}\right)}{N(t)(1-p_2(t))}}dB_t^3$$

où $(B_t^3, t \geq 0)$ *est un mouvement brownien indépendant de* B^1 *et* B^2. *On continue de la même manière jusqu'à l'allèle* L. *En définitive, le processus de diffusion* $(N(t), p_2(t), ..., pL(t))_{t\geq 0}$ *satisfait l'équation de diffusion :*

$$\begin{aligned} dN(t) &= (\beta - \delta - \alpha N(t))N(t)dt + \sqrt{2\gamma N(t)}dB_t^1, \quad et \\ d\left(\frac{p_i(t)}{1-p_2(t)-...-p_{i-1}(t)}\right) &= \sqrt{\frac{\gamma p_i(t)(1-p_2-...-p_i(t))}{N(t)(1-p_2(t)-...-p_{i-1}(t))^3}}dB_t^i \end{aligned} \tag{4.13}$$

pour tout $i \in [\![2, L]\!]$, *où* $(B_t^1, ..., B_t^L)_{t\geq 0}$ *est un mouvement brownien de dimension* L. *Pour vérifier ces calculs, il suffit, d'après l'Équation* (4.9), *de montrer que la diffusion* $(N(t), p_2(t), ..., p_L(t))_{t\geq 0}$ *qui vérifie* (4.13), *admet bien les variations quadratiques suivantes :*

$$\begin{aligned} d\langle N(t), p_i(t)\rangle &= 0 \\ d\langle N(t), N(t)\rangle &= 2\gamma N(t)dt, \\ d\langle p_i(t), p_i(t)\rangle &= \frac{\gamma p_i(t)(1-p_i(t))}{N(t)}dt, \quad et \\ d\langle p_i(t), p_j(t)\rangle &= -\frac{\gamma p_i(t)p_j(t)}{N(t)}dt \end{aligned}$$

pour tous les $i \neq j \in [\![2, L]\!]$. *Ces résultats se trouvent aisément par récurrence sur* i. *Le processus de diffusion* (4.13) *constitue une généralisation de la diffusion de Wright-Fisher avec* L *types (Ethier & Kurtz (1986), pp.* $435 - 439$*), pour une population diploïde dont la taille évolue aléatoirement au cours du temps.*

Remarque 4.3.5. *Considérons le cas où il n'y a que deux allèles dans la population (étudié notamment dans le chapitre précédent), et supposons que les effets de ces allèles sont additifs et ne portent que sur les taux de naissance et mort intrinsèque des individus, i.e.* $\beta_{11} - \delta_{11} = \beta - \delta$, $\beta_{12} - \delta_{12} = (\beta - \delta) + s$, $\beta_{22} - \delta_{22} = (\beta - \delta) + 2s$ *avec* $s \in \mathbb{R}$, *et* $\alpha_{ij,kl} = \alpha$ *pour tous* $i, j, k, l \in \{1, 2\}$. *Alors le processus de diffusion limite* (N, p_2) *satisfait l'équation de diffusion :*

$$\begin{aligned} dN(t) &= \sqrt{2\gamma N(t)}dB_t^1 + ([\beta - \delta - \alpha N(t)] + 2sN(t)[1-p_2(t)])N(t)dt \\ dp_2(t) &= \sqrt{\frac{\gamma p_2(t)(1-p_2(t))}{N(t)}}dB_t^2 + sp_2(t)(1-p_2(t))dt. \end{aligned} \tag{4.14}$$

Le coefficient de drift de la proportion d'allèle A *(égal à* $sp_2(t)(1-p_2(t))$*) est donc de la même forme que celui d'une diffusion de Wright-Fisher haploïde avec sélection (Crow & Kimura (1970), p.* 379*). Cependant, rappelons que, comme nous l'avons remarqué dans le chapitre précédent (Remarque 3.3.7), les nombres respectifs d'allèles*

A et a sont dirigés par des mouvements browniens corrélés dans une population diploïde, ce qui n'est pas le cas dans le modèle de population haploïde présenté dans Cattiaux & Méléard (2010). Par ailleurs, la forme générale du processus de diffusion (N, X) que nous étudions ici nous permet d'étudier et de prendre en compte d'autres cas plus généraux de dominances, comme la récessivité et la surdominance.

4.4 Processus à valeurs mesures et superprocessus de type Fleming-Viot diploïde à taille variable

Dans cette partie, nous faisons tendre le nombre d'allèles L vers l'infini tout en renormalisant l'espace des allèles, de façon à modéliser et à étudier l'évolution génétique de la population sur un continuum d'allèles.

La population présentant L allèles au locus que l'on considère est donc représentée pour tout $L \in \mathbb{Z}_+^*$ par un processus à valeurs mesures $(\eta_t^L, t \geq 0)$ tel que pour tout $t \geq 0$,

$$\eta_t^L = \sum_{i=1}^{L} x_i^L(t)\delta_{\frac{i}{L}},$$

où $((x_1^L(t), x_2^L(t), ..., x_L^L(t)), t \geq 0)$ suit l'équation de diffusion de dimension L donnée dans le Théorème 4.3.2 et δ_x est la mesure de Dirac en $x \in [0,1]$. L'espace des allèles est donc maintenant le segment $[0,1]$ et nous notons $\mathcal{M}_F([0,1])$ (resp. $\mathcal{M}([0,1])$, $\mathcal{P}([0,1])$) l'espace des mesures finies (resp. ponctuelles finies, de probabilité) sur $[0,1]$, qui est muni de la topologie faible. Enfin pour toute fonction mesurable f sur $[0,1]$ et pour toute mesure finie ν sur $[0,1]$, on note $\langle \nu, f \rangle = \int_0^1 f d\nu$. En particulier si $\nu = \sum_{i=1}^n p_i \delta_{x_i}$, alors $\langle \nu, f \rangle = \sum_{i=1}^n p_i f(x_i)$.

On s'intéresse au processus stochastique $(\zeta_t^L, t \geq 0)$ tel que pour tout $t \geq 0$:

$$\zeta_t^L = \left(\frac{\langle \eta_t^L, 1 \rangle}{2}, \frac{\eta_t^L}{\langle \eta_t^L, 1 \rangle} \right),$$

qui donne respectivement la taille de population et la composition génétique de la population (si $\langle \eta_t^L, 1 \rangle = 0$, alors la population est éteinte et l'on pose $\frac{\eta_t^L}{\langle \eta_t^L, 1 \rangle} = p_\infty$ où p_∞ est un point cimetière ajouté à $\mathcal{P}([0,1])$). Considérons par ailleurs le temps d'arrêt

$$T_\epsilon^L = \inf\{t \geq 0, \langle \eta_t^L, 1 \rangle \leq 2\epsilon\}.$$

Pour tout $t \geq 0$, nous avons donc $\zeta_t^L \in \mathbb{R}_+^* \times \mathcal{P}([0,1]) \cup \{0\} \times p_\infty$, et les trajectoires du processus stochastique arrêté $(\zeta_{t \wedge T_\epsilon^L}^L, t \in \mathbb{R}_+)$ sont des fonctions presque sûrement continues de $\mathbb{R}_+$ dans $[\epsilon, +\infty[\times \mathcal{P}([0,1])$.

Notons $\mathcal{L}^{\zeta^L}$ le générateur étendu du processus ζ^L, et considérons $G \in \mathcal{C}([0,1])$ à valeurs réelles et $f \in \mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}, \mathbb{R})$. On définit la fonction H sur $\mathbb{R}_+^* \times \mathcal{P}([0,1])$ par

$$H(n,p) = f(n, \langle p, G \rangle)$$

pour tout $n \in \mathbb{R}_+^*$ et pour toute mesure de probabilité $p \in \mathcal{P}([0,1])$. On note par ailleurs pour tous $i,j \in \{1,2\}$, $\partial_i f(x_1,x_2)$ (resp. $\partial_{ij}^2 f(x_1,x_2)$) la dérivée partielle (resp. la dérivée partielle seconde) de la fonction f au point (x_1,x_2), par rapport à la i-ème coordonnée (resp. par rapport aux coordonnées i et j). Enfin, pour tout $(n,p_2,...,p_L) \in \mathbb{R}_+^* \times [0,1]^{L-1}$, posons $p_1 = 1 - p_2 - ... - p_L$ et pour tout $i \in [\![2,L]\!]$, définissons la fonction g_i telle que $g_i(n,p_2,...,p_L) = p_i$.

Alors grâce au Théorème 4.3.2 et au Corollaire 4.3.3 dans lequel nous donnons le générateur $\mathcal{L}_1$ de la diffusion $(N(t),p_2(t),...,p_L(t))_{t\geq 0}$, nous obtenons, tant que $n > 0$:

$$
\begin{aligned}
\mathcal{L}^{\zeta^L} H(n,p) &= n\left(\sum_{1\le i,j\le L}\left(\beta_{ij}-\delta_{ij}-\sum_{1\le k,l\le L}\alpha_{kl,ij}np_kp_l\right)p_ip_j\right)\partial_1 f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\gamma n\partial^2_{11}f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\sum_{i=1}^{L}G\left(\frac{i}{L}\right)p_i\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}p_jp_k\left[\left(\ (\beta_{ik}-\beta_{jk})-(\delta_{ik}-\delta_{jk})\right.\right.\\
&\qquad\left.\left.-\sum_{1\le l,m\le L}(\alpha_{ml,ik}-\alpha_{ml,jk})np_mp_l\right)\right]\partial_2 f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\left[\sum_{i=2}^{L}G\left(\frac{i}{L}\right)^2\mathcal{L}_1(g_i^2)(n,p_2,..,p_L)\right.\\
&\quad+\sum_{2\le i\ne j\le L}G\left(\frac{i}{L}\right)G\left(\frac{j}{L}\right)\mathcal{L}_1(g_ig_j)(n,p_2,..,p_L)\\
&\quad+G\left(\frac{1}{L}\right)^2\mathcal{L}_1((1-g_2-...-g_L)^2)(n,p_2,..,p_L)\\
&\quad\left.+2G\left(\frac{1}{L}\right)\sum_{i=2}^{L}G(i)\,\mathcal{L}_1(g_i(1-g_2-...-g_L))(n,p_2,..,p_L)\right]\partial^2_{22}f(n,\langle p,G\rangle)\\
&=n\left(\sum_{1\le i,j\le L}\left(\beta_{ij}-\delta_{ij}-\sum_{1\le k,l\le L}\alpha_{kl,ij}np_kp_l\right)p_ip_j\right)\partial_1 f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\gamma n\partial^2_{11}f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\sum_{i=1}^{L}G\left(\frac{i}{L}\right)p_i\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}p_jp_k\left[\left(\ (\beta_{ik}-\beta_{jk})-(\delta_{ik}-\delta_{jk})\right.\right.\\
&\qquad\left.\left.-\sum_{1\le l,m\le L}(\alpha_{ml,ik}-\alpha_{ml,jk})np_mp_l\right)\right]\partial_2 f(n,\langle p,G\rangle)\\
&+\partial^2_{22}f(n,\langle p,G\rangle)\left[\sum_{i=2}^{L}G\left(\frac{i}{L}\right)^2\gamma\frac{p_i(1-p_i)}{n}\right.\\
&\qquad-\sum_{2\le i\ne j\le L}G\left(\frac{i}{L}\right)G\left(\frac{j}{L}\right)\gamma\frac{p_ip_j}{n}\\
&\qquad+G\left(\frac{1}{L}\right)^2\left(\sum_{i=2}^{L}\gamma\frac{p_i(1-p_i)}{n}-\sum_{2\le i\ne j\le L}\gamma\frac{p_ip_j}{n}\right)\\
&\qquad\left.+2G\left(\frac{1}{L}\right)\sum_{i=2}^{L}G\left(\frac{i}{L}\right)\left(-\gamma\frac{p_i(1-p_i)}{n}+\sum_{2\le j\le L,j\ne i}\gamma\frac{p_ip_j}{n}\right)\right],
\end{aligned}
$$

ce qui donne finalement

$$\begin{aligned}\mathcal{L}^{\zeta^L} H(n,p) = n &\left(\sum_{1\le i,j\le L}\left(\beta_{ij}-\delta_{ij}-\sum_{1\le k,l\le L}\alpha_{kl,ij}np_kp_l\right)p_ip_j\right)\partial_1 f(n,\langle p,G\rangle)\\ &+\gamma n\partial_{11}^2 f(n,\langle p,G\rangle)\\ &+\sum_{i=1}^{L} G\left(\frac{i}{L}\right)p_i\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}p_jp_k\left[\left(\ (\beta_{ik}-\beta_{jk})-(\delta_{ik}-\delta_{jk})\right.\right.\\ &\qquad\left.\left.-\sum_{1\le l,m\le L}(\alpha_{ml,ik}-\alpha_{ml,jk})np_mp_l\right)\right]\partial_2 f(n,\langle p,G\rangle)\\ &+\frac{\gamma}{n}\left(\langle G^2,p\rangle-\langle p,G\rangle^2\right)\partial_{22}^2 f(n,\langle p,G\rangle).\end{aligned}$$

Nous étudions maintenant la convergence de la suite de processus ζ^L quand L tend vers l'infini. Pour cela nous avons besoin de supposer les conditions suivantes sur les paramètres démographiques du modèle :

$$\begin{aligned}(x,y) &\mapsto \beta_{xy}\in\mathcal{C}([0,1]^2,\mathbb{R}_+^*),\\ (x,y) &\mapsto \delta_{xy}\in\mathcal{C}([0,1]^2,\mathbb{R}_+) \quad \text{et}\\ (u,v,x,y) &\mapsto \alpha_{uv,xy}\in\mathcal{C}([0,1]^4,\mathbb{R}_+^*).\end{aligned} \tag{H2}$$

Nous nous plaçons par ailleurs dans le cas diploïde additif, c'est-à-dire que nous supposons que pour tous $u,v,x,y\in[0,1]$,

$$\beta_{xy}=\frac{\beta_{xx}+\beta_{yy}}{2},\quad \delta_{xy}=\frac{\delta_{xx}+\delta_{yy}}{2}\quad\text{et}\quad \alpha_{uv,xy}=\frac{\alpha_{uu,xx}+\alpha_{vv,xx}+\alpha_{uu,yy}+\alpha_{vv,yy}}{4}. \tag{H3}$$

Pour tout $\epsilon>0$, rappelons que $T_\epsilon^L=\inf\{t\in[0,T]:\langle\eta^L,1\rangle\le 2\epsilon\}$. On obtient alors le

Théorème 4.4.1. *Pour tout $\epsilon>0$, sous les Hypothèses (H2) et (H3), si la suite de variables aléatoires $(\zeta_0^L)_{L\in\mathbb{Z}_+}$ converge lorsque L tend vers l'infini vers une variable aléatoire $\zeta_0\in]\epsilon,+\infty[\times\mathcal{P}([0,1])$, alors pour tout $T>0$, la suite de processus arrêtés $(\zeta^L_{t\wedge T_\epsilon^L},t\ge 0)$ converge en loi dans $\mathbb{D}([0,T],[\epsilon,+\infty[\times\mathcal{P}([0,1]))$ vers l'unique (en loi) processus arrêté $(\zeta_{t\wedge T_\epsilon},t\in[0,T])=((n_{t\wedge T_\epsilon},p_{t\wedge T_\epsilon}),t\in[0,T])$ qui appartient à $\mathcal{C}([0,T],[\epsilon,+\infty[\times\mathcal{P}([0,1]))$ ($T_\epsilon=\inf\{t\ge 0:n_t\le\epsilon\}$), tel que*

$$\sup_{t\in[0,T_\epsilon]}\mathbb{E}(n_t^3)<+\infty, \tag{4.15}$$

et solution du problème de martingale : pour toutes fonctions $f\in\mathcal{C}_b^2(\mathbb{R}_+^*\times\mathbb{R},\mathbb{R})$ et G mesurable sur $[0,1]$, si $H(n,p)=f(n,\langle p,G\rangle)$ pour tout $n\in\mathbb{R}_+^*$ et pour toute

mesure de probabilité $p \in \mathcal{P}([0,1])$*, alors le processus* $(m_t^H, t \in [0,T])$ *tel que pour tout* $t \in [0,T]$*,*

$$m_t^H = H(n_t, p_t) - H(n_0, p_0) - \int_0^{t\wedge T_\epsilon} \mathcal{L}^\zeta H(n_s, p_s) ds \tag{4.16}$$

est une martingale continue, avec

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}^\zeta H(n,p) = n\int_0^1\int_0^1 \beta_{xy} - \delta_{xy} - \left(\int_0^1\int_0^1 \alpha_{uv,xy} n dp(u)dp(v)\right) dp(x)dp(y)\partial_1 f(n,\langle p, G\rangle) \\
+ \gamma n \partial_{11}^2 f(n,\langle p,G\rangle) \\
+ \int_0^1 G(x)\left[\int_0^1\int_0^1 \left(\beta_{xz} - \beta_{yz}\right) - \left(\delta_{xz} - \delta_{yz}\right)\right. \\
\left. - \int_0^1\int_0^1 (\alpha_{uv,xz} - \alpha_{uv,yz}) n dp(u)dp(v)\right) dp(y)dp(z)\Bigg] dp(x)\partial_2 f(n,\langle p,G\rangle) \\
+ \frac{\gamma}{n}\left(\langle p, G^2\rangle - \langle p, G\rangle^2\right)\partial_{22}^2 f(n,\langle p,G\rangle).
\end{aligned} \tag{4.17}$$

Le processus $(\zeta_t)_{t\geq 0}$ peut alors être défini comme un superprocessus de type Fleming-Viot, pour une population de taille variable, avec interaction et sélection diploïde additive. Ce superprocessus présente beaucoup de nouveautés par rapport aux superprocessus de type Fleming-Viot classiquement étudiés, dans Dawson (1993) et Donnelly & Kurtz (1999) notamment. Tout d'abord, la taille de population évolue aléatoirement au cours du temps et la population finit par s'éteindre, ce qui permet d'étudier et de prendre en compte l'extinction des populations et le rôle de la démographie dans l'évolution darwinienne. Ensuite, la compétition entre les individus est prise en compte et joue aussi un rôle dans la dynamique de la population, ce qui permet de considérer l'évolution démo-génétique, ou l'éco-évolution d'une population diploïde. Par ailleurs, nous étudions une population d'individus diploïdes se reproduisant de façon sexuée, donc même en l'absence de compétition, la population considérée n'est pas un processus de branchement, comme nous l'avons remarqué dans le chapitre précédent et à la Remarque 4.3.5.

Remarque 4.4.2. *Considérons ici le processus à valeurs mesures* $(\eta_t, t \in [0,T]) = (2n_t p_t, t \in [0,T])$*. Alors d'après la formule d'Itô, le processus arrêté* $((n_{t\wedge T_\epsilon}, p_{t\wedge T_\epsilon}), t \in [0,T])$ *est solution des Équations* (4.15) *à* (4.17) *si et seulement si le processus arrêté* $(\eta_{t\wedge T_\epsilon^\eta}, t \in [0,T]) \in \mathcal{C}([0,T], \mathcal{M}_F([0,1])$ *en* $T_\epsilon^\eta = \inf\{t \in [0,T] : \langle \eta_t, 1\rangle \leq 2\epsilon\}$ *satisfait*

$$\sup_{t\in[0,T_\epsilon^\eta]} \mathbb{E}(\langle \eta_t, 1\rangle^3) < +\infty \tag{4.18}$$

et est solution du problème de martingale suivant : pour toute fonction $\phi \in \mathcal{C}([0,1])$, *le processus* $(M_t^\phi, t \in [0,T])$ *tel que pour tout* $t \in [0,T]$,

$$\begin{aligned} M_t^\phi &= \langle \eta_t, \phi\rangle - \langle \eta_0, \phi\rangle \\ &\quad - \int_0^t \int_0^1 \frac{\phi(x)}{\langle \eta_s, 1\rangle} \int_0^1 \left(\beta_{xy} - \delta_{xy} - \frac{\int_0^1 \int_0^1 \alpha_{uv,xy} d\eta_s(u) d\eta_s(v)}{2\langle \eta_s, 1\rangle} \right) d\eta_s(y) d\eta_s(x) ds, \end{aligned} \tag{4.19}$$

est une martingale continue de variation quadratique

$$\langle M_t^\phi \rangle = 2\gamma \int_0^t \langle \eta_s, \phi^2\rangle + \frac{(\langle \eta_s, \phi\rangle)^2}{\langle \eta_s, 1\rangle} ds. \tag{4.20}$$

Avant de donner la preuve du Théorème 4.4.1, rappelons le résultat suivant issu de Dawson (1993), qui définit un processus de type Fleming-Viot généralisé pour lequel l'intensité de mélange, notée ici $\overline{\gamma}$ est une fonction du temps :

Théorème 4.4.3 (Théorème 5.7.1 de Dawson (1993)). *Soit* $\overline{\gamma} \in \mathcal{C}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}_+^*)$. *Il existe une unique solution* $(X_t, t \in [0,T]) \in \mathcal{C}([0,T], \mathcal{P}([0,1]))$ *(en loi) au problème de martingale : pour toute fonction* $\phi \in \mathcal{C}([0,1], \mathbb{R})$, *le processus* $(M_t^{1,\phi}, t \in [0,T])$ *tel que pour tout* $t \in [0,T]$,

$$M_t^{1,\phi} = \langle X_t, \phi\rangle - \langle X_0, \phi\rangle$$

est une martingale continue issue de 0, *de variation quadratique*

$$\langle M^{1,\phi}\rangle_t = \int_0^t \overline{\gamma}(s)(\langle X_s, \phi^2\rangle - \langle X_s, \phi\rangle^2) ds.$$

Preuve du Théorème 4.4.1. La difficulté principale ici réside dans la preuve de l'unicité de la solution du problème de martingale donné par les Équations (4.15) à (4.17). On prouve tout d'abord l'unicité dans le cas neutre étendu (qui satisfait bien l'Hypothèse (H3)), où $\beta_{xy} = \beta \geq 0$, $\delta_{xy} = \delta \geq 0$ et $\alpha_{xy,uv} = \alpha \geq 0$. Remarquons que nous autorisons pour ce début de preuve le cas $\beta = 0$ et $\alpha = 0$. Notons par ailleurs que les coefficients de diffusion du générateur donné dans l'Équation (4.17) sont les mêmes dans le cas neutre et dans le cas général. Pour cette preuve on note pour toute fonction $(z_t, t \in [0,T]) \in \mathcal{C}([0,T], [\epsilon, \infty[)$, $\xi(z) = \inf\{t \in [0,T] : z_t = \epsilon\}$. Dans le cas neutre, nous remarquons aisément grâce aux Équations (4.16) et (4.17) que la taille de population arrêtée $(n_{t\wedge\xi(n)}, t \in [0,T])$ est un processus de diffusion arrêté lorsqu'il touche ϵ et dont l'équation de diffusion s'écrit :

$$dn_t = (\beta - \delta - \alpha n_t) n_t dt + \sqrt{2\gamma n_t} dB_t,$$

où $(B_t, t \in [0,T])$ est un mouvement brownien. Ce processus est bien défini de façon unique sur $[\epsilon, \infty[$, d'après Stroock & Varadhan (1979) et le Théorème 6.3 de Ethier & Kurtz (1986). On définit la loi $\mathbb{P}^n$ de la taille de population arrêtée $(n_{t\wedge\xi(n)}, t \in [0,T])$ sur un espace probabilisé $(\Omega_1, \mathcal{F}_1, \mathbb{P}_1)$. Par ailleurs, d'après le Théorème 5.7.1 de Dawson (1993) (Théorème 4.4.3), pour toute fonction $z = (z_t, t \in [0,T]) \in \mathcal{C}([0,T], [\epsilon, \infty[)$, le problème de martingale : pour toute fonction $\phi \in \mathcal{C}([0,1])$, le processus $(M_t^\phi, t \in [0,T])$ tel que

$$M_t^\phi = \langle p_t, \phi \rangle - \langle p_0, \phi \rangle$$

est une martingale continue issue de 0, de variation quadratique

$$\langle M^\phi \rangle_t = \int_0^t \frac{\gamma}{z_s} (\langle p_s, \phi^2 \rangle - \langle p_s, \phi \rangle^2) ds$$

admet une unique solution (en loi) $p^z = (p_t^z, t \in [0,T])$. Pour tout $z \in \mathcal{C}([0,T], [\epsilon, \infty[)$, la loi du processus arrêté $p^z_{\cdot\wedge\xi(z)}$ est définie sur un espace probabilisé $(\Omega_2, \mathcal{F}_2, \mathbb{P}_2)$. La loi $\mathbb{P}^{n,p}$ du processus stochastique arrêté $((n_{t\wedge\xi(n)}, p_{t\wedge\xi(n)}), t \in [0,T])$ solution des Équations (4.16) et (4.17) est alors définie de façon unique par

$$\mathbb{P}^{n,p}(A_1, A_2) = \int_{A_1} \mathbb{P}_2(p^z_{\cdot\wedge\xi(z)} \in A_2) d\mathbb{P}^n(z)$$

pour tous A_1, A_2 ouverts de $\mathcal{C}([0,T], [\epsilon, \infty[)$ et $\mathcal{C}([0,T], \mathcal{P}([0,1]))$. Ceci donne l'unicité voulue.

Pour montrer l'unicité dans un cas général où les paramètres démographiques $\beta_{xy} > 0$ $\delta_{xy} \geq 0$ et $\alpha_{uvxy} > 0$ dépendent de $u, v, x, y \in [0,1]$ (sous l'hypothèse (H3) d'additivité des effets des allèles), on étend la généralisation du Théorème de Girsanov par Dawson (Dawson (1993), Théorème 7.2.2) montrée dans Evans & Perkins (1994) (Théorème 2.3), à notre problème. Plus précisément, nous allons prouver l'unicité de la solution du problème de martingale donné par les équations (4.19) et (4.20), et qui satisfait (4.18). Notons que sous l'Hypothèse (H3) d'additivité des effets des allèles, ce problème de martingale peut être écrit de la façon suivante : pour toute fonction $\phi \in \mathcal{C}([0,1])$,

$$M_t^\phi = \langle \eta_t, \phi \rangle - \langle \eta_0, \phi \rangle - \int_0^t \int_0^1 \phi(x) \int_0^1 r(\eta_s, y) Q(\eta_s; dx, dy) ds$$

est une martingale continue, de variation quadratique

$$\langle M^\phi \rangle_t = \int_0^t \int_0^1 \int_0^1 \phi(x)\phi(y) Q(\eta_s; dx, dy) ds,$$

où

$$r(\mu,y)=\frac{\beta_{yy}}{2}-\frac{\delta_{yy}}{2}-\int_0^1\int_0^1\frac{\alpha_{uu,yy}+\alpha_{vv,yy}}{8\langle\mu,1\rangle}d\mu(u)d\mu(v)$$

et

$$Q(\mu;dx,dy)=\delta_x(dy)\mu(dx)+\frac{\mu(dx)\mu(dy)}{\langle\mu,1\rangle}.$$

Remarquons que cette écriture n'est pas possible si l'hypothèse (H3) d'additivité des allèles n'est pas satisfaite. Cette écriture permet d'appliquer le Théorème de Girsanov de Dawson (1993). Soit $\mathbb{P}$ une solution de ce problème de martingale. Notons $M(ds,dx)$ la mesure martingale définie par $(M_t^\phi, t\in[0,T])$. Posons par ailleurs,

$$T_n=\inf\left\{t:\langle\eta_t,1\rangle+\int_0^t\left(\int_0^1 r(\eta_s,x)\left[1+\int_0^1 r(\eta_s,y)\eta_s(dy)\right]\eta_s(dx)+1\right)ds\geq n\right\},$$

$$\tilde{R}_{t\wedge T_n}=\exp\left(-\int_0^{t\wedge T_n}r(\eta_s,y)M(ds,dx)-\frac{1}{2}\int_0^{t\wedge T_n}\int_0^1\int_0^1 r(\eta_s,x)r(\eta_s,y)Q(\eta_s;dx,dy)ds\right)$$

et $d\mathbb{Q}_n=\tilde{R}_{t\wedge T_n}d\mathbb{P}$. Le reste de la preuve suit la preuve du Théorème 2.3 (point a)) de Evans & Perkins (1994). En particulier, nous obtenons sous l'Hypothèse (4.18), que $\mathbb{Q}_n(T_n>t)\to 0$ quand n tend vers l'infini, et nous en déduisons que $(\tilde{R}_t, t\in[0,T])$ est une $\mathbb{P}$-martingale. La mesure $\mathbb{Q}$ telle que $d\mathbb{Q}=\tilde{R}_t d\mathbb{P}$ pour tout $t\geq 0$, est enfin solution du problème de martingale : pour toute fonction $\phi\in\mathcal{C}([0,1])$,

$$\langle\eta_t^0,\phi\rangle-\langle\eta_0^0,\phi\rangle$$

est une martingale continue, de variation quadratique

$$\langle M^\phi\rangle_t=\int_0^t\int_0^1\int_0^1\phi(x)\phi(y)Q(\eta_s;dx,dy)ds.$$

D'après le début de cette preuve (cas neutre où $\beta=\delta=\alpha=0$), ce problème de martingale a une unique solution, ce qui donne l'unicité voulue.

Ensuite, sous l'Hypothèse (H2), pour tout L, le processus stochastique $(\langle\eta_t^L,1\rangle, t\geq 0)$ est stochastiquement dominé par un processus de diffusion $(\overline{N}_t, t\geq 0)$ indépendant de L tel que $d\overline{N}_t=(\overline{\beta}-\underline{\alpha}\overline{N}_t)\overline{N}_t dt+\sqrt{2\gamma\overline{N}_t}dB_t$ pour un mouvement brownien $(B_t, t\geq 0)$. On a donc

$$\sup_L\sup_{t\in[0,T]}\mathbb{E}\left(\langle\eta_t^L,1\rangle^3\right)<\infty\quad\text{et}\quad\sup_L\mathbb{E}\left(\sup_{t\in[0,T]}\langle\eta_t^L,1\rangle\right)<\infty.\tag{4.21}$$

Notons que la condition (4.15) est impliquée par (4.21). Par ailleurs, la composante à variation finie de $\langle\eta_{S'}^L,g\rangle-\langle\eta_S^L,g\rangle$ est (d'après le Théorème 4.3.2) bornée par :

$$\|g\|_\infty C\int_S^{S+\delta}\langle\eta_s^L,1\rangle^2 ds$$

pour tous temps d'arrêts S et S' tels que $0 \leq S \leq S' \leq S + \delta \leq T$. Par ailleurs, on a aussi pour la partie martingale $M_t^{L,g}$ de $\langle \eta_t^L, g \rangle$:

$$\mathbb{E}[\langle M_{S'}^{L,g} \rangle - \langle M_S^{L,g} \rangle] \leq C\mathbb{E}\left[\int_S^{S+\delta} (1 + \langle \eta_s^L, 1 \rangle^2) ds\right]$$

pour une constante C. D'après le critère d'Aldous-Rebolledo (Joffe & Métivier (1986)), la suite de processus $(\langle \eta_t^L, g \rangle, t \geq 0)$ est donc tendue, pour toute fonction $g \in \mathcal{C}([0,1])$. L'identification de la limite est immédiate d'après l'équation (4.8). □

Perspectives

Nous souhaitons dans un premier temps comparer le processus obtenu $(\zeta_t^L, t \geq 0)$ à celui que l'on pourrait obtenir de façon analogue pour une population haploïde.

Nous voulons ensuite généraliser les résultats obtenus au Théorème 4.4.1 lorsque l'hypothèse d'additivité des allèles (H3) n'est pas satisfaite, afin d'obtenir une forme plus générale de sélection diploïde. Sans cette hypothèse, il n'est plus possible d'appliquer le Théorème de Cameron-Martin-Girsanov pour les processus à valeurs mesures, comme nous l'avons remarqué dans la preuve du Théorème 4.4.1. Nous devrons donc prouver différemment l'unicité de la solution des équations (4.15) à (4.17).

Par ailleurs, dans ce chapitre, nous avons d'abord prouvé la convergence de la population présentant un nombre fini d'allèles L sous une échelle de grande taille de population, vers une dynamique lente-rapide, et dans un deuxième temps nous avons étudié la convergence du processus à valeurs mesures donnant les occurrences de chaque allèle lorsque L tend vers l'infini. Pour la suite, nous souhaitons étudier la convergence de la population lorsque la taille de population et le nombre d'allèles sont renormalisés simultanément par un paramètre d'échelle K. Nous voulons par ailleurs ajouter un mécanisme de mutations de petites tailles à la naissance, dans la population ν introduite au début de ce chapitre.

Nous pouvons enfin étudier le processus limite η introduit dans la section précédente. Nous pourrions en particulier étudier le comportement quasi-stationnaire du processus $(\zeta(t))_{t \geq 0}$. Par ailleurs, nous aimerions étudier le temps et la probabilité de fixation d'un allèle donné dans une telle population, ainsi que les conséquences sur la composition génétique de la population de l'apparition d'un allèle mutant qui est mieux adapté que les autres allèles initialement présents.

Bibliographie

Abu Awad, D., Gallina, S., Bonamy, C. and Billiard, S. (2013). The interaction between selection, demography and selfing and how it affects population viability. *Prepublication.*

Ball, K., Kurtz, T.G., Popovic, L. and Rempala, G. (2006). Asymptotic analysis of multiscale approximations to reaction networks. *Ann. Appl. Probab.*, 16(4) :1925–1961.

Beissinger, S.R. and McCullough, D.R. (2002). *Population Viability Analysis.* University of Chicago Press.

Berglund, N. and Gentz, B. (2006). *Noise-induced phenomena in slow-fast dynamical systems.* Probability and its Applications (New York). Springer-Verlag London Ltd., London.

Betancourt, A.J. and Presgraves, D.C. (2002). Linkage limits the power of natural selection in drosophila. 99(21) :13616–13620.

Billiard, S. (2012). *Qu'apporte la modélisation à la biologie évolutive en tant que science historique ? Quelques réflexions autour de l'évolution des systèmes de reproduction.* Habilitation à diriger des recherches en biologie, Université des Sciences et Technologie de Lille 1.

Blomqvist, D., Pauliny, A., Larsson, M. and Flodin, L.A. (2010). Trapped in the extinction vortex ? strong genetic effects in a declining vertebrate population. *BMC Evol. Biol.*, 10(1) :33.

Brooks, T.M., Mittermeier, R.A., Mittermeier, C.G., Da Fonseca, G.A.B., Rylands, A.B., Konstant, W.R., Flick, P., Pilgrim, J., Oldfield, S., Magin, G. and Hilton-Taylor, C. (2002). Habitat loss and extinction in the hotspots of biodiversity. *Conserv. Biol.*, 16(4) :909–923.

Burdzy, K., Holyst, R., Ingerman, D. and March, P. (1996). Configurational transition in a fleming-viot-type model and probabilistic interpretation of laplacian eigenfunctions. *J. Phys. A*, 29(11) :2633–2642.

Caro, T.M. and Laurenson, M.K. (1994). Ecological and genetic factors in conservation : a cautionary tale. *Science*, 263(5146) :485–486.

Cattiaux, P., Collet, P., Lambert, A., Martínez, S., Méléard, S. and San Martín, J. (2009). Quasi-stationary distributions and diffusion models in population dynamics. *Ann. Probab.*, 37(5) :1926–1969.

Cattiaux, P. and Méléard, S. (2010). Competitive or weak cooperative stochastic Lotka-Volterra systems conditioned on non-extinction. *J. Math. Biol.*, 60(6) :797–829.

Caughley, G. (1994). Directions in conservation biology. *Journal of Animal Ecology*, 63(2) :215–244.

Champagnat, N. (2006). A microscopic interpretation for adaptive dynamics trait substitution sequence models. *Stochastic Process. Appl.*, 116(8) :1127–1160.

Champagnat, N., Diaconis, P. and Miclo, L. (2012). On Dirichlet eigenvectors for neutral two-dimensional Markov chains. *Electron. J. Probab.*, 17 :no. 63, 41.

Champagnat, N., Ferrière, R. and Méléard, S. (2006). Unifying evolutionary dynamics : From individual stochastic processes to macroscopic models. *Theor. Popul. Biol.*, 69 :297–321.

Champagnat, N. and Lambert, A. (2007). Evolution of discrete populations and the canonical diffusion of adaptive dynamics. *Ann. Appl. Probab.*, 17(1) :102–155.

Champagnat, N. and Méléard, S. (2007). Invasion and adaptive evolution for individual-based spatially structured populations. *Journal of Mathematical Biology*, 55 :147–188.

Champagnat, N. and Méléard, S. (2007). Invasion and adaptive evolution for individual-based spatially structured populations. *J. Math. Biol.*, 55(2) :147–188.

Charlesworth, B. (1990). Mutation-selection balance and the evolutionary advantage of sex and recombination. *Genetical Research*, 55 :199–221.

Cherry, J.L. (1998). Should we expect substitution rate to depend on population size ? *Genetics*, 150(2) :911–919.

Civard-Racinais, A. and Gouyon, P.H. (2009). *Aux origines de la sexualité*. Fayard.

Clarke, B. (1973). The effect of mutation on population size. *Nature*, 242 :196–197.

Clay, K. and Shaw, R. (1981). An experimental demonstration of density-dependent reproduction in a natural population of diamorpha smallii, a rare annual. *Oecologia*, 51(1) :1–6.

Collet, P., Martínez, S. and San Martín, J. (2013a). Birth and death chains. In *Markov Chains, Diffusions & Dynamical Systems*, chapter 5. Springer.

Collet, P., Méléard, S. and Metz, J.A. (2013b). A rigorous model study of the adaptive dynamics of Mendelian diploids. *J. Math. Biol.*, 67(3) :569–607.

Coron, C. (2013a). Slow-fast stochastic diffusion dynamics and quasi-stationary distributions for diploid populations. *Arxiv Prepublication : 1309.3405*.

Coron, C. (2013b). Stochastic modeling of density-dependent diploid populations and extinction vortex. *Adv. in Appl. Probab., in press. Arxiv : 1207.4920v1*.

Coron, C., Méléard, S., Robert, A. and Porcher, E. (2013). Quantifying the mutational meltdown in diploid populations. *Am. Nat.*, 181(5) :623–636.

Crow, J.F. and Kimura, M. (1970). *An introduction to population genetics theory*. Harper & Row Publishers, New York.

Darwin, C.R. (1862). On the two forms, or dimorphic condition, in the species of primula, and on their remarkable sexual relations. *J. Proc. Linnean Soc. Lond. Botany*, 6(22) :77–96.

Darwin, C.R. and Royer, C.A. (1862). *De l'origine des espèces ou des lois du progrès chez les êtres organisés*. Guillaumin.

Dawson, D.A. (1993). Measure-valued markov processes. In P.L. Hennequin, editor, *Ecole d'Eté de Probabilités de Saint-Flour XXI - 1991*, volume 1541 of *Lecture Notes in Mathematics*, pages 1–260. Springer Berlin Heidelberg.

Dawson, D.A. and Greven, A. (1999). Hierarchically interacting Fleming-Viot processes with selection and mutation : multiple space time scale analysis and quasi-equilibria. *Electron. J. Probab.*, 4 :no. 4, 81 pp. (electronic).

Depperschmidt, A., Greven, A. and Pfaffelhuber, P. (2012). Tree-valued Fleming-Viot dynamics with mutation and selection. *Ann. Appl. Probab.*, 22(6) :2560–2615.

Dieudonné, J. (1969). *Éléments d'Analyse*, volume 1. Gauthier-Villars, Paris.

Donnelly, P. and Kurtz, T.G. (1999). Particle representations for measure-valued population models. *Ann. Probab.*, 27(1) :166–205.

Drake, J.W., Charlesworth, B., Charlesworth, D. and Crow, J.F. (1998). Rates of spontaneous mutation. *Genetics*, 148(4) :1667–1686.

Durrett, R. (2010). *Probability : theory and examples.* Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics. Cambridge University Press, Cambridge, fourth edition.

Elena, S.F. and Lenski, R.E. (1997). Test of synergistic interactions between deleterious mutations in bacteria. *Nature*, 390 :395–398.

Ethier, S.N. and Kurtz, T.G. (1986). *Markov processes.* Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics : Probability and Mathematical Statistics. John Wiley & Sons Inc., New York. Characterization and convergence.

Evans, S.N. and Perkins, E.A. (1994). Measure-valued branching diffusions with singular interactions. *Canad. J. Math.*, 46(1) :120–168.

Ewens, W.J. (2004). *Mathematical population genetics. I*, volume 27 of *Interdisciplinary Applied Mathematics.* Springer-Verlag, New York, second edition. Theoretical introduction.

Felsenstein, J. (1974). The evolutionary advantage of recombination. *Genetics*, 78 :737–756.

Fisher, R.A. (1930). Chapter VI : sexual reproduction and sexual selection. In *The Genetical Theory of Natural Selection*, pages 121–145. Clarendon Press, Oxford, UK, 1st edition.

Fisher, R.A. (1990). On the dominance ratio. *Bull. Math. Biol.*, 52(1-2) :297–318.

Fleming, W.H. and Viot, M. (1979). Some measure-valued Markov processes in population genetics theory. *Indiana Univ. Math. J.*, 28(5) :817–843.

Fournier, N. and Méléard, S. (2004). A microscopic probabilistic description of a locally regulated population and macroscopic approximations. *Ann. Appl. Probab.*, 14(4) :1880–1919.

Franklin, I. and Frankham, R.D. (1998). How large must populations be to retain evolutionary potential ? *Animal Conservation*, 1(1) :69–70.

García-Dorado, A., Lopez-Fanjul, C. and Caballero, A. (2004). Rates and effects of deleterious mutations and their evolutionary consequences. In *Evolution of Molecules and Ecosystems (Moya, A. and Fontdevila, E., eds)*, pages 20–32. Oxford University Press, New York.

Gilpin, M.E. and Soulé, M.E. (1986). Minimum viable populations : The processes of species extinctions. In *Conservation Biology : The Science of Scarcity and Diversity*, pages 19–34. Sinauer associates, Sunderland, Mass.

Giraud, T. and Penet, L. (2009). Le sexe, un outil dans la lutte séculaire contre nos parasites. In P.H. Gouyon and A. Civard-Racinais, editors, *Aux Origines de la Sexualité*, pages 68–81. Fayard.

Gouyon, P.H. and Giraud, T. (2009). Tout est-il vraiment pour le mieux dans le meilleur des mondes sexués ? In P.H. Gouyon and A. Civard-Racinais, editors, *Aux Origines de la Sexualité*, pages 107–113. Fayard.

Grimmett, G. and Stirzaker, D. (2001). *Probability and Random Processes*. Probability and Random Processes. OUP Oxford, third edition.

Haag-Liautard, C., Dorris, M., Maside, X., Macaskill, S., Halligan, D.L., Charlesworth, B. and Keightley, P.D. (2007). Direct estimation of per nucleotide and genomic deleterious mutation rates in drosophila. *Nature*, 445 :82–85.

Hardy, G.H. (1908). Mendelian proportions in a mixed population. *Science*, 28(706) :49–50.

Hartfield, M. and Keightley, P.D. (2012). Current hypotheses for the evolution of sex and recombination. *Integr. Zool.*, 7(2) :192–209.

Hill, W. and Robertson, A. (1966). The effect of linkage on limits to artificial selection. *Genetics Res.*, 8 :269–294.

Joffe, A. and Métivier, M. (1986). Weak convergence of sequences of semimartingales with applications to multitype branching processes. *Adv. in Appl. Probab.*, 18(1) :20–65.

Kimura, M. (1979). Model of effectively neutral mutations in which selective constraint is incorporated. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 75 :1934–1937.

Kurtz, T.G. (1992). Averaging for martingale problems and stochastic approximation. In *Applied stochastic analysis (New Brunswick, NJ, 1991)*, volume 177 of

Lecture Notes in Control and Inform. Sci., pages 186–209. Springer, Berlin. doi : 10.1007/BFb0007058.

Lande, R. (1976). Natural selection and random genetic drift in phenotypic evolution. *Evolution*, 30(2) :314–334.

Lande, R. (1988). Genetics and demography in biological conservation. *Science*, 241(4872) :1455–1460.

Lande, R. (1993). Risks of population extinction from demographic and environmental stochasticity and random catastrophes. *Am. Nat.*, 142(6) :911–927.

Lande, R. (1994). Risk of population extinction from fixation of new deleterious mutations. *Evolution*, 48(5) :1460–1469.

Lande, R., Engen, S. and Saether, B.E. (2003). *Stochastic Population Dynamics in Ecology and Conservation (Oxford Series in Ecology and Evolution)*. Oxford University Press, USA, illustrated edition edition.

Lotka, A.J. (1932). The growth of mixed populations : two species competing for a common food supply. *J. Wash. Acad. Sci.*, 22 :461–469.

Lynch, M., Blanchard, J., Houle, D., Kibota, T., Schultz, S., Vassilieva, L. and Willis, J. (1999). Perspective : Spontaneous deleterious mutations. *Evolution*, 53(3) :645–663.

Lynch, M., Conery, J. and Burger, R. (1995). Mutation accumulation and the extinction of small populations. *Am. Nat.*, 146(4) :489–518.

Lynch, M. and Gabriel, W. (1990). Mutation load and the survival of small populations. *Evolution*, 44(7) :1725–1737.

Mace, G.M. and Purvis, A. (2008). Evolutionary biology and practical conservation : bridging a widening gap. *Mol. Ecol.*, 17 :9–19.

Maynard Smith, J. (1978). *The evolution of sex*. Cambridge University Press, Cambridge.

Méléard, S. and Tran, V.C. (2012). Slow and fast scales for superprocess limits of age-structured populations. *Stochastic Process. Appl.*, 122(1) :250–276.

Méléard, S. and Villemonais, D. (2012). Quasi-stationary distributions and population processes. *Probab. Surv.*, 9 :340–410.

Mendel, G. (1901). Experiments in plant hybridization. *J. R. Hortic. Soc.*, 26 :1–32.

Metz, J.A.J., Geritz, S.A.H., Meszéna, G., Jacobs, F.J.A. and van Heerwaarden, J.S. (1996). Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. In *Stochastic and spatial structures of dynamical systems (Amsterdam, 1995)*, Konink. Nederl. Akad. Wetensch. Verh. Afd. Natuurk. Eerste Reeks, 45, pages 183–231. North-Holland, Amsterdam.

Metz, J.A.J. and Redig, F. (2013). A birth and death process approach to selection in diploid populations. *Prepublication*.

Motro, U. and Thompson, G. (1982). On the heterozygoty and the effective size of populations subject to size changes. *Evolution*, 36(5) :1059–1066.

Muller, H. (1932). Some genetic aspects of sex. *Am. Nat.*, 66(703) :118–138.

Norris, J.R. (1997). *Markov chains*, volume 2 of *Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics*. Cambridge University Press, Cambridge.

Ohta, T. (1973). Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature*, 246 :96–98.

Orr, H.A. (1998). The population genetics of adaptation : The distribution of factors fixed during adaptive evolution. *Evolution*, 52(4) :935–949.

Orr, H.A. (1999). The mutational genetics of adaptation : a simulation study. *Genet. Res.*, 74(3) :207–214.

Pelletier, F., Garant, D. and Hendry, A. (2009). Eco-evolutionary dynamics. *Philo. Trans. Roy. Soc. Lond. B : Biol. Sci*, 364(1523) :1483–1489.

Pinsky, R.G. (1995). *Positive harmonic functions and diffusion*, volume 45 of *Cambridge Studies in Advanced Mathematics*. Cambridge University Press, Cambridge.

Porcher, E. and Lande, R. (2005a). The evolution of self-fertilization and inbreeding depression under pollen limitation and pollen discounting. *J. Evol. Biol.*, 18 :497–508.

Porcher, E. and Lande, R. (2005b). Reproductive compensation in the evolution of plant mating systems. *New Phytologist*, 166 :673–684.

Robert, A. (2011). Find the weakest link. a comparison between demographic, genetic and demo-genetic metapopulation extinction times. *BMC Evol. Biol.*, 11 :260 :491–194.

Saccheri, I., Kuussaari, M., Kankare, M., Wikman, P., Fortelius, W. and Hanski, I. (1998). Inbreeding and extinction in a butterfly metapopulation. *Nature*, 392 :491–494.

Seddon, P.J., Soorae, P.S. and Launay, F. (2005). Taxonomic bias in reintroduction projects. *Animal Conserv.*, 8 :51–58.

Seneta, E. and Vere-Jones, D. (1966). On quasi-stationary distributions in discrete-time Markov chains with a denumerable infinity of states. *J. Appl. Probability*, 3 :403–434.

Shaffer, M.L. (1981). Minimum population sizes for species conservation. *Biosci.*, 31(2) :131–134.

Soulé, M.E. (1986). *Conservation biology : the science of scarcity and diversity.* Sinauer Associates.

Spielman, D., Brook, B.W. and Frankham, R. (2004). Most species are not driven to extinction before genetic factors impact them. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(42) :15261–15264.

Stephens, P.A. and Sutherland, W.J. (1999). Consequences of the allee effect for behavior, ecology and conservation. *Trends in Ecology and Evolution*, 14(10) :401–405.

Stroock, D.W. and Varadhan, S.R.S. (1979). *Multidimensional diffusion processes*, volume 233 of *Grundlehren der Mathematischen Wissenschaften [Fundamental Principles of Mathematical Sciences]*. Springer-Verlag, Berlin.

Theodorou, T., Souan, H. and Couvet, D. (2009). Metapopulation persistence in fragmented landscapes : significant interactions between genetic and demographic processes. *J. Evol. Biol.*, 22 :152–162.

Traill, L.W., Bradshaw, C.J.A. and Brook, B.W. (2007). Minimum viable population size : a meta-analysis of 30 years of published estimates. *Biol. Conserv.*, 139(1) :159–166.

Verhulst, P.F. (1845). Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population. *Nouv. mém. de l'Acad. Roy. des Sci. B-Lett. de Brux.*, 18 :1–41.

Villemonais, D. (2011). Interacting particle systems and Yaglom limit approximation of diffusions with unbounded drift. *Electron. J. Probab.*, 16 :no. 61, 1663–1692.

Villemonais, D. (2013). General approximation method for the distribution of markov processes conditioned not to be killed. *ESAIM : Probability and Statistics*, eFirst.

Volterra, V. (1931). Variations and fluctuations of the number of individuals in animal species living together. In *Animal Ecology*, pages 409–448. R.N. Chapman, ed., McGraw-Hill, New York.

Weinberg, W. (1908). Über vererbungsgesetze beim menschen. *Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre*, 1(1) :377–392.

Wright, S. (1921). Systems of mating. *Genetics*, 6 :111–178.

Wright, S. (1938). Size of population and breeding structure in relation to evolution. *Science*, 87 :430–431.

Résumé

0n s'intéresse à la modélisation probabiliste pour l'évolution génétique de populations diploïdes, dans un contexte d'éco-évolution. La population considérée est modélisée par un processus de naissance et mort multi-types, avec interaction, et dont les taux de naissance modélisent la reproduction mendélienne. En particulier, la taille de la population considérée n'est pas constante et peut être petite. Une première partie du travail est consacrée à l'étude probabiliste du vortex d'extinction démo-génétique, un phénomène au cours duquel la taille d'une petite population décroît de plus en plus rapidement suite à des fixations de plus en plus fréquentes de mutations délétères. Nous donnons notamment une formule pour la probabilité de fixation d'un allèle légèrement délétère en fonction de la composition génétique de la population et nous prouvons l'existence d'un vortex d'extinction sous une hypothèse de mutations rares. Nous donnons par ailleurs des résultats numériques et une analyse biologique détaillée des comportements obtenus. Nous étudions en particulier l'impact du vortex sur la dynamique de la taille moyenne de population, et nous quantifions ce phénomène en fonction des paramètres écologiques. Dans une deuxième partie, sous une asymptotique de grande taille de population et événements de naissance et mort fréquents, nous étudions d'abord la convergence vers une dynamique lente-rapide et le comportement quasi-stationnaire d'une population diploïde caractérisée par sa composition génétique à un locus bi-allélique. Nous étudions en particulier la possibilité de coexistence en temps long de deux allèles dans la population conditionnée à ne pas être éteinte. Ensuite nous généralisons cette dynamique lente-rapide à une population présentant un nombre fini quelconque d'allèles. La population est alors modélisée par un processus à valeurs mesures dont nous prouvons la convergence lorsque le nombre d'allèles tend vers l'infini vers un superprocessus de Fleming-Viot généralisé, avec une taille de population variable et une sélection diploïde additive.

Abstract

We study the random modeling and the genetic evolution of diploid populations, in an eco-evolutionary context. The population is always modeled by a multi-type birth-and-death process with interaction and whose birth rates are designed to model Mendelian reproduction. In particular, the population size is not assumed to be constant, and can be small. In a first part, we provide a probabilistic study of the mutational meltdown, a phenomenon in which the size of a small population decreases more and more rapidly due to more and more frequent fixations of deleterious mutations. We give a formula for the fixation probability of a slightly deleterious allele, as a function of the initial genetic composition of the population and we prove the existence of a mutational meltdown under a rare mutations hypothesis. Besides, we give numerical results and detailed biological interpretations of the observed behaviors. In particular, we study the impact of the mutational meltdown on the mean population size dynamics and we quantify this phenomenon in terms of demographic parameters. In a second part, under an approximation of large population size and frequent birth and death events, we first study the convergence toward a slow-fast stochastic dynamics and the quasi-stationary behavior of a diploid population characterized by its genetic composition at one bi-allelic locus. In particular, we study the possibility of a long time coexistence of the two alleles in the population conditioned on non extinction. Next, we generalize this slow-fast dynamics for a population presenting an arbitrary finite number of alleles. The population is finally modeled by a measure-valued stochastic process that converges when the number of alleles goes to infinity, toward a generalized Fleming-Viot superprocess with randomly evolving population size and diploid additive selection.