



HAL
open science

Modélisation mathématique de la dynamique multi-échelle pour la propagation des épidémies. : Applications aux maladies infectieuses

Mathilde Massard

► **To cite this version:**

Mathilde Massard. Modélisation mathématique de la dynamique multi-échelle pour la propagation des épidémies. : Applications aux maladies infectieuses. Analyse numérique [math.NA]. Université Bourgogne Franche-Comté, 2024. Français. NNT : 2024UBFCD036 . tel-04880450

HAL Id: tel-04880450

<https://theses.hal.science/tel-04880450v1>

Submitted on 10 Jan 2025

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.

THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE
PREPAREE A L'UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE

Ecole doctorale n° 553

Carnot Pasteur

Doctorat de Mathématiques

Par

Mathilde Massard

Modélisation mathématique de la dynamique multi-échelle pour la propagation des épidémies. Applications aux maladies infectieuses.

Thèse présentée et soutenue à Besançon, le 26 novembre 2024.

Composition du Jury :

Fabien Crauste	DR, Université Paris Cité	Président
Youcef Mammeri	PR, Université Jean-Monnet	Rapporteur
Magali Ribot	PR, Université d'Orléans	Rapporteur
Béatrice Laroche	DR, INRAE de Jouy-en-Josas	Examinatrice
Catherine Chirouze	PR, Université de Franche-Comté	Examinatrice
Bruno Saussereau	MCF, Université de Franche-Comté	Examineur
Raluca Eftimie	PR, Université de Franche-Comté	Directrice de thèse
Antoine Perasso	PR, Université de Franche-Comté	Codirecteur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes trois directeurs de thèse, Raluca Eftimie, Antoine Perasso et Bruno Saussereau, sans qui cette thèse n'aurait jamais pu avoir lieu.

Merci à Raluca pour son aide, sa rigueur et son exigence dans la rédaction d'articles scientifiques qui m'ont sans nul doute fait progresser.

Merci à Antoine et Bruno, qui, depuis la licence, ont toujours été à l'écoute et de très bons conseils, et ont accepté de continuer à travailler avec moi trois années de plus. Je n'aurais jamais imaginé il y a quelques années que j'aurais l'opportunité de faire une thèse et je n'aurais pu rêver mieux que cela se passe avec vous.

Merci à Bruno, qui a supporté mon stress pendant 3 ans, qui a toujours su m'encourager, me soutenir et prendre le temps de répondre à mes questions farfelues. Merci pour ces dernières semaines intenses de réflexion ensemble qui ont permis à ce manuscrit d'aboutir et surtout merci pour nos discussions autour d'un café, ta bonne humeur et les conseils avisés de coach sportif.

Merci à Antoine, qui m'a initié à la recherche en me proposant un stage en master 1 et m'a ainsi permis de trouver ma voie en me faisant découvrir le monde des biomaths. Sans toi tout ceci n'aurait jamais pu avoir lieu. Merci pour la confiance que tu m'as toujours octroyé, ton enthousiasme et le temps que tu m'as accordé même quand tu en manquais, et surtout merci pour nos discussions et la bienveillance dont tu as toujours fait preuve à mon égard.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury de thèse. Je remercie Youcef Mameri et Magali Ribot, pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse, ainsi que Béatrice Laroche pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je remercie Fabien Crauste, qui, en plus d'avoir accepté d'être dans mon comité de suivi de thèse en deuxième année, a encore répondu présent pour faire partie de mon jury. Merci tout particulièrement à Catherine Chirouze pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et également pour avoir pris le temps de collaborer avec nous durant cette thèse.

Je remercie Quentin Lepiller pour le temps qu'il nous a consacré ainsi que son expertise dans le troisième chapitre de cette thèse.

Merci à tous les membres du Laboratoire de Mathématiques de Besançon pour les bons moments passés ensemble, ceux que j'ai rencontré en thèse bien sûr, mais également mes enseignants de licence et de master qui m'ont donné l'envie de poursuivre jusqu'à la thèse. Merci à Charlène, Marion, et Pascaline pour leur patience et leur disponibilité, toujours prêtes à aider et rendre le côté administratif de la thèse et des conférences beaucoup plus léger. Merci bien sûr pour l'accueil des collègues doctorants du LMB (et de chrono), ceux qui sont déjà partis mais également ceux qui me suivent depuis la première année (ou avant). Merci à Laura, Vincent, Lucas, Alexis, Camille (et les autres), sans qui mes études auraient été beaucoup moins

sympa, et qui ont donc contribués de près ou de loin à mon envie de continuer en thèse. Je remercie tout particulièrement Camille qui a toujours été présente (même en m'abandonnant pour Lyon), merci pour nos échanges sur la thèse, ton soutien et pour tout le reste. Merci à Fany, mon amie de toujours, pour ton soutien permanent.

Merci à ma belle-famille, Christine et Gilles, PH et Axelle, Justine et JC, Octave, Raphaël et Igloo ainsi qu'à ma famille qui m'a toujours soutenu. À mon frère, Alexandre ainsi qu'Elsa qui connaissent si bien les déboires de la thèse, à ma sœur jumelle Pauline qui commence tout juste à les connaître, à nos révisions ensemble et nos nocturnes à la BU, à ma grand-mère et à Manu. Merci plus particulièrement à ma mère qui m'a toujours encouragée et m'a permise de faire les études que j'aimais. Merci également pour tes relectures attentives de ce manuscrit. À Paul, qui a toujours cru en moi, qui a supporté mes peines de thèse et partagé les joies. Merci pour ton soutien et surtout merci pour le bonheur que tu m'apportes en partageant ma vie. À nos filles. À celle à quatre pattes, ma collègue de télétravail préférée, plus passionnée par le lancer de balle que l'épidémiologie (chacun son domaine !). À notre Victoria, qui m'a encouragée durant la rédaction de ce manuscrit avec ses coups de pieds (plus ou moins) approbateurs. Je te dédie ce travail en trépignant d'impatience de te rencontrer.

Table des matières

1	Introduction générale	9
1.1	Contexte des problématiques de recherches	10
1.1.1	Les mutations, une perturbation de la situation sanitaire	10
1.1.2	Les infectés asymptomatiques, un grand facteur d'incertitude	11
1.1.3	Le système immunitaire mémoire, un appui majeur lors des réinfections	11
1.1.4	Le multi-échelle, une approche au plus près de la réalité	13
1.2	Maladies étudiées	13
1.2.1	COVID-19	13
1.2.2	Grippe A	14
1.3	Les différentes approches de modélisation	14
1.4	Un point sur les modèles mathématiques en biologie	16
1.5	État de l'art des modèles multi-échelles	19
1.6	Rappel de quelques notions et critères	21
1.6.1	Une notion épidémiologique : Taux de reproduction de base R_0	21
1.6.2	Un critère de stabilité : Le critère de Routh-Hurwitz	23
1.6.3	Une notion algorithmique : l'algorithme d'optimisation par essaims particuliers (PSO)	24
1.7	Résumé des résultats de la thèse	27
1.7.1	Un modèle épidémiologique prenant en compte N -souches. Application aux variants du SARS-CoV-2 α et β .	27
1.7.2	Un modèle immunologique de la réponse immunitaire mémoire dans les réinfections par des maladies infectieuses. Application au virus de la grippe A et au virus SARS-CoV-2.	28
1.7.3	Un modèle immuno-épidémiologique.	28
2	Une approche épidémiologique	29
2.1	Introduction.	30
2.2	A general model with N variants.	32
2.2.1	Model description	32
2.2.2	R_0 calculation.	34
2.3	Parameters estimation for a 2 variant-model ($N = 2$): alpha and beta/gamma variants.	35
2.3.1	Data.	35
2.3.2	Particle Swarm Optimization.	38
2.3.3	Parameter estimation	39
2.4	Results.	41
2.4.1	Estimation of the basic reproduction number.	41

2.4.2	Local sensitivity analysis.	41
2.4.3	Global sensitivity analysis for the infected compartments	43
2.5	Discussion & Conclusion.	46
2.6	Appendix	47
3	Une approche immunologique	53
3.1	Introduction	54
3.2	Materials and Methods	56
3.2.1	Model description.	56
3.2.2	Rescaling of variables and parameters description.	59
3.3	Results	61
3.3.1	Virus free steady states and their local stability	61
3.3.2	Basic reproduction number R_0	66
3.3.3	Numerical Simulations.	66
3.4	Discussion & conclusion.	81
3.5	Appendix	82
3.5.1	Rescaling of parameters in Table 3.2	82
3.5.2	Calculation of R_0	84
4	Une approche immuno-épidémiologique	85
4.1	Modèle épidémiologique	85
4.1.1	Équilibres et taux de reproduction de base	87
4.1.2	Stabilité	87
4.2	Modèle immunologique	87
4.2.1	Équilibres et taux de reproduction de base	88
4.2.2	Stabilité	89
4.3	Modèle immuno-épidémiologique	89
4.3.1	Construction du modèle	90
4.3.2	Modèle immuno-épidémiologique	91
4.3.3	Une proposition alternative de modèle immuno-épidémiologique	93
4.4	Etude du comportement asymptotique de la quantité de virus dans la population Q	95
4.4.1	Cas 1 : Les taux de transmission sont constants et la charge virale ne dépend pas de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale.	95
4.4.2	Cas 2 : Les taux de transmission sont constants et la charge virale dépend de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale.	98
4.4.3	Cas 3 : La quantité de virus dans la population intervient dans les taux de transmission et dans la condition initiale de la charge virale.	101
4.5	Preuves : Modèle épidémiologique	105
4.5.1	Stabilité locale de l'équilibre sans maladie	105
4.5.2	Stabilité locale de l'équilibre endémique	106
4.5.3	Stabilité globale de l'équilibre sans maladie	107
4.5.4	Stabilité globale de l'équilibre endémique	108
4.6	Preuves : Modèle immunologique	111
4.6.1	Stabilité locale de l'équilibre sans maladie	111
4.6.2	Stabilité locale de l'équilibre endémique	111

4.6.3	Stabilité globale de l'équilibre sans maladie	113
4.6.4	Stabilité globale de l'équilibre endémique	114
5	Conclusion et perspectives	119
5.1	Bilan des résultats	119
5.2	Perspectives de recherche	121
	Bibliographie	123

Chapitre 1

Introduction générale

C'est à partir de la révolution néolithique il y a 12 000 ans, période qui a connu l'essor de l'agriculture [129], que les maladies infectieuses sont apparues dans les populations humaines [47]. Les petits groupes de chasseurs-cueilleurs mobiles qui entraient rarement en contact les uns avec les autres, se sont alors regroupés en grandes populations sédentaires et ont ainsi facilité la transmission des maladies [180].

La première épidémie documentée dans l'Histoire est la peste d'Athènes [158], qui ravagea la cité de 430 à 426 avant J.-C., causant la mort du tiers de ses habitants, dont Périclès [126]. Depuis lors, l'histoire des civilisations est marquée par les épidémies. On peut par exemple citer la peste bubonique [119], le choléra, la variole [40], ou encore la grippe espagnole de 1918 qui a fait plus de morts que la Première Guerre mondiale [158, 25]. Plus récemment, le virus Zika [192], la fièvre Ebola [133], le SRAS [169], le VIH [4] et la COVID-19 [148] sont notables. Bien que la connaissance à propos de la dynamique de transmission des maladies se soit considérablement développée au fil de l'apparition de ces épidémies, il reste encore beaucoup à comprendre sur les mécanismes de transmission des maladies au sein d'une population hôte. La description et la meilleure compréhension de ces mécanismes permettent d'apporter des éléments de réponse à des questions de santé publique. Cela nécessite un travail interdisciplinaire, dont la capacité à modéliser est un élément crucial. La situation sanitaire exceptionnelle de 2020, liée à la pandémie du SARS-CoV-2, a mis en lumière ce travail interdisciplinaire liant médecins, biologistes, mathématiciens, etc. Celle-ci a permis d'aider à choisir quelles dispositions devaient être mises en place et quelles actions étaient à mener dans l'intérêt de la santé publique à travers l'utilisation et le développement d'une grande diversité des techniques et approches de modélisation. Outre le travail apporté au contrôle de cette pandémie, le développement de la modélisation de la dynamique de transmission d'une maladie s'inscrit dans des enjeux de santé publique plus pérennes afin de mieux appréhender les maladies futures. Comprendre les mécanismes de transmission des maladies infectieuses induit les questions générales suivantes qui constituent la problématique de la thèse : qu'est-ce qui impacte la transmission d'une maladie à l'échelle populationnelle ? À l'échelle individuelle ? En considérant les deux échelles ?

Dans ce cadre d'étude, cette thèse porte sur la modélisation de la dynamique de transmission des maladies infectieuses appuyée par des applications à deux maladies infectieuses, la COVID19 et la grippe A, en considérant trois approches : à l'échelle populationnelle, avec le point de vue épidémiologique (chapitre 2); à l'échelle intra-hôte, avec le point de vue immunologique (chapitre 3); enfin, un couplage multi-échelle immuno-épidémiologique (chapitre 4). Dans cette partie introductive, les problématiques de recherches précises ainsi que les con-

textes qui ont motivé les travaux de cette thèse seront présentés. Les maladies infectieuses utilisées dans cette thèse, la COVID19 et la grippe A, y seront également présentées. Les différentes approches de modélisations ainsi qu'une présentation des modèles compartimentaux et l'état de l'art des modèles multi-échelles sont ensuite développés dans cette même introduction. Ensuite seront présentés les résultats de thèse sous forme d'articles (publié pour le chapitre 2 dans *Journal of Theoretical Biology*, et publié dans *Infectious Disease Modelling* pour le chapitre 3). Enfin, un travail portant sur le couplage multi-échelle immuno-épidémiologique sera présenté dans le chapitre 4.

1.1 Contexte des problématiques de recherches

1.1.1 Les mutations, une perturbation de la situation sanitaire

Les virus mutent avec le temps. En effet, lorsqu'un virus pénètre dans l'organisme, il se multiplie, créant ainsi des copies de lui-même. Des erreurs, appelées mutations, se produisent ponctuellement lors de ces copies, modifiant ainsi le génome du virus initial [87]. Cette version mutée du virus est appelée variant [137]. Les modifications du matériel génétique n'ont pas d'impact dans la majorité des cas, mais parfois, ces mutations permettent aux virus d'acquérir des caractéristiques différentes de la souche initiale et donc influent sur la gravité de la maladie [137]. Les variants sont donc une question de hasard, mais pas seulement. Les variants ayant acquis des modifications de façon aléatoire qui leur confèrent un avantage pour la survie de l'espèce virale vont persister. Plus une épidémie se propage, plus il faut s'attendre à l'émergence de nouveaux variants, car il y aura eu une plus grande probabilité que des mutations bénéfiques pour l'espèce virale apparaissent [6]. Il y a ensuite un processus de compétition entre les variants, dans lequel celui qui est le plus "fort" et donc le plus apte à perpétuer l'espèce virale gagne [6]. Il est donc important de prendre en compte les différents variants qui complexifient la situation sanitaire et d'ajuster les prises de décisions en fonction de leurs nouvelles caractéristiques [21].

Les mutations peuvent avoir un effet sur la transmissibilité ou la virulence du virus [87]. Les différences observées sur la séquence génétique de ces virus peuvent être classées en trois groupes : variation de transmissibilité (plus ou moins contagieux), variation de pathogénicité (plus ou moins de formes graves), variation d'échappement immunitaire (risque de possibles réinfections) [160]. Ces trois groupes de modifications peuvent aussi potentiellement se combiner. Dans le cas d'un variant avec une contagiosité et une virulence plus importantes, la population peut être plus largement contaminée et peut également développer des formes de gravité augmentée, comparées au virus initial.

Les variants sont classés en trois catégories [150] :

- **Les variants en cours d'investigation**, ou VUM ("variant under monitoring") : Dans cette catégorie se trouvent les variants caractérisés par des modifications génétiques avec un effet possible sur leurs caractéristiques et des signaux précoces d'un avantage de croissance, mais dont l'impact épidémiologique et clinique n'a pas encore été démontré.
- **Les variants d'intérêt**, ou VOI ("variant of interest") : Dans cette catégorie se trouvent les variants caractérisés par des modifications génétiques avec un effet possible ou démontré sur leurs caractéristiques et un avantage de croissance dans plus d'une région associée à une augmentation du nombre de cas ou autre signal épidémiologique suggérant un risque accru pour la santé publique.

- **Les variants préoccupants**, ou VOC ("variant of concern") : Dans cette catégorie se trouvent les variants répondant à la définition d'un VOI et qui satisfont à l'un des critères suivants : une sévérité accrue, une diminution importante de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères ou une modification des caractéristiques pouvant affecter la capacité des structures de soin à prendre en charge les patients.

Selon le classement d'un variant, une surveillance et des analyses virologiques sont mises en place par le centre national de référence (CNR) "Virus des infections respiratoires" et Santé publique France.

Un des objectifs de la première partie du travail de thèse (chapitre 2) a été de prendre en compte les VOC du SARS-CoV-2 (Virus responsable de la COVID-19, voir une présentation de la maladie et des VOC dans la sous-section 1.2.1) pour répondre à la problématique suivante : **Comment les variants impactent-ils la propagation de la COVID-19 en France entre janvier et mai 2021** ¹? Ce questionnement se déroule à une échelle épidémiologique.

1.1.2 Les infectés asymptomatiques, un grand facteur d'incertitude

Une personne asymptomatique est une personne contaminée par le virus, mais qui ne présente pas de symptômes pendant la période d'infection [139]. Ces personnes sont contagieuses. En effet, dans plusieurs études, la charge virale des personnes asymptomatiques était égale à celle des personnes symptomatiques, ce qui suggère un potentiel similaire de transmission virale [193, 101]. Contrairement aux personnes qui présentent des symptômes, dans la majorité des cas, elles n'ont pas conscience qu'elles sont malades et ne prennent donc pas (ou moins) les dispositions nécessaires pour éviter de transmettre la maladie. Les personnes asymptomatiques représentent donc un facteur important de transmission de la maladie au sein d'une population [80], il paraît alors important de les prendre en compte dans le cadre de travail de modélisation, et dans les programmes de dépistage [139]. Cela permet ainsi l'obtention de données nécessaires à l'étude de la dynamique de transmission de la maladie. Les personnes asymptomatiques jouent donc un rôle important mais pour de nombreuses maladies, leur nombre et leurs effets sont incertains [139].

Dans le cas plus particulier de la COVID19 (voir sous-section 1.2.1) où des dépistages massifs ont été mis en place, l'estimation du nombre de personnes asymptomatiques a été rendu plus simple que pour d'autres maladies. Prendre en compte les personnes asymptomatiques dans la modélisation de la dynamique de transmission de la COVID19, et les utiliser dans des simulations à l'aide de données paraît donc possible en utilisant les données massives récoltées au début de l'épidémie. Dans la première partie du travail de thèse (chapitre 2), les personnes asymptomatiques ont donc été prises en considération dans le travail portant sur les variants du SARS-CoV-2.

1.1.3 Le système immunitaire mémoire, un appui majeur lors des réinfections

Le système immunitaire définit l'ensemble des mécanismes de défense mis en œuvre par notre organisme pour nous protéger contre les agents pathogènes. Il existe deux types de réponses

¹Cette période a été considérée pour éviter l'effet de la vaccination sur les données utilisées.

immunitaires : innée et adaptative [14, 33]. Lors de la réponse immunitaire adaptative, le système immunitaire développe une mémoire immunitaire [177] de sorte que si l'on entre en contact une deuxième fois avec le même agent pathogène, la réponse immunitaire est plus rapide et efficace que lors de la réponse primaire [56].

Pour comprendre ce qu'est la mémoire immunitaire et comment elle se forme, décrivons rapidement ce qu'il se passe lors d'une première infection. Cette description résumée a été faite à partir des deux revues suivantes : " Overview of the immune system" de Kellie et Al-Mansour [96] et "Immunological memory to viral infections" de Welsh, Selin et Szomolanyi-Tsuda [177]. La description qui suit n'a pas pour but d'être très précise, elle contient beaucoup de raccourcis, mais permet de comprendre le fonctionnement du système immunitaire adaptatif et donc la mise en place de la mémoire immunitaire. Pour plus de précisions sur le fonctionnement de la réponse immunitaire, voir les deux revues citées précédemment qui décrivent précisément comment la mémoire des lymphocytes T et B est générée en réponse aux infections virales et comment ces cellules réagissent lorsque l'hôte est à nouveau infecté.

Lors d'une première infection, la réponse immunitaire adaptative fait suite à la réaction immunitaire innée qui se termine par la formation d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) qui présente l'antigène exposé sur un de ses récepteurs, le CMH2. Cette CPA migre dans les ganglions lymphatiques [108] où elle va pouvoir communiquer avec le reste du système immunitaire, en particulier les lymphocytes. La CPA communique en premier lieu avec un lymphocyte T CD4⁺ (LTCD4). Le LTCD4 reconnaît l'antigène et le CMH2, ce qui va l'activer spécifiquement. Il y a alors une sélection clonale, seuls les LTCD4 capables de reconnaître l'antigène vont être activés. Il y a ensuite une multiplication des lymphocytes activés (amplification clonale), une prolifération des LTCD4 et un stockage de LTCD4 mémoires. Les LTCD4 se différencient ensuite en lymphocytes auxiliaires qui produisent des interleukines 2. Ces molécules chimiques activent l'intégralité du système immunitaire, et en particulier les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes CD8⁺ (LTCD8). Il y a alors deux mécanismes, l'immunité à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire. L'immunité à médiation humorale repose sur les LB, ils vont également subir les mécanismes de sélection clonale et d'amplification clonale. Il y a donc une prolifération des LB et une formation de LB mémoires [108]. Les LB se différencient en plasmocytes qui produisent des anticorps qui vont venir se fixer sur les antigènes et former un complexe immun pour neutraliser les micro-organismes et favoriser l'élimination des micro-organismes [108]. Il y a également l'immunité à médiation cellulaire, qui va permettre de détruire les cellules infectées. Il y a également les mécanismes de sélection clonale et d'amplification clonale, et la formation de LTCD8 mémoires. Les LTCD8 se différencient en lymphocytes cytotoxiques qui sont alors capables de tuer les cellules infectées [108].

Suite à une première infection, une mémoire immunitaire se met donc en place avec la formation de différents lymphocytes mémoires et d'anticorps. Cette mémoire immunitaire permet une réponse immunitaire plus rapide et agressive si l'hôte est à nouveau en contact avec le même virus [56]. On comprend ainsi que la mémoire immunitaire joue un rôle important pour contrôler une réinfection chez un hôte. C'est d'ailleurs sur ce concept de mémoire immunitaire que se basent les vaccins. Une meilleure compréhension de la mémoire immunitaire permet donc d'aider dans le contrôle des maladies infectieuses, notamment dans le développement de méthode de vaccination [177].

Une question a alors émergé concernant le fonctionnement de la réponse immunitaire mémoire et le délai entre la première infection et la seconde infection. Nous avons notamment

voulu mettre en évidence quelles composantes parmi les anticorps, les LB mémoires et les LTC8 mémoires impactaient le plus en fonction du délai de réinfection. Ce questionnement se déroule donc à une échelle immunologique. Un des objectifs de la deuxième partie du travail de cette thèse (chapitre 3) a donc été de comprendre la réponse immunitaire mémoire dans la réinfection par deux virus, le virus de la grippe A et le SARS-CoV-2, en adaptant un précédent modèle intra-hôte [156] pour répondre à la problématique suivante : **Quelles composantes de la mémoire immunitaire ont le plus grand impact sur l'élimination virale en fonction du délai entre une infection primaire et une réinfection ?**

1.1.4 Le multi-échelle, une approche au plus près de la réalité

Les précédentes problématiques concernaient soit la dynamique de transmission d'une maladie à l'échelle d'une population susceptible, soit l'étude du système immunitaire à l'échelle d'un individu. On sait pourtant que dans la réalité, la dynamique de transmission d'une maladie résulte à la fois de mécanismes entre les individus et de mécanismes à l'intérieur de chaque individu. Il y a alors un véritable intérêt à coupler les deux échelles pour se positionner au plus près de la réalité. Certaines problématiques plus précises peuvent ainsi être étudiées à travers des modèles immuno-épidémiologique. C'est par exemple le cas de la problématique du chapitre 4 : **Comment la dynamique virale impacte-t-elle la dynamique épidémiologique ?**

Un descriptif des principaux résultats à ces problématiques se trouve dans la partie 1.7.

1.2 Maladies étudiées

1.2.1 COVID-19

La maladie à coronavirus 2019, souvent appelée COVID-19, est une maladie infectieuse virale provoquée par le virus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)[136]. Les symptômes de cette maladie sont principalement des maux de tête, de la fièvre, de la toux et de la fatigue. On peut également remarquer chez certains patients une perte brutale de l'odorat et/ou du goût. La COVID-19 peut évoluer vers des atteintes respiratoires graves, souvent chez des personnes âgées, obèses, ou souffrant de diabète et d'hypertension [142, 136]. Certaines personnes atteintes par la maladie ne contractent aucun symptôme, on dit alors qu'elles sont asymptomatiques. La COVID-19 est une maladie récente dont les premiers cas ont été recensés fin 2019, à Wuhan, en Chine [168]. Elle s'est ensuite répandue au monde entier et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie de SARS-CoV-2 le 11 mars 2020. En date du 31 janvier 2023, il y avait plus de 67 millions de personnes infectées par le SARS-COV-2 et plus de 6 millions de décès suite à la maladie [85]. La propagation rapide du SARS-CoV-2 a conduit à l'émergence de différents variants. Début 2021, avant l'effet de la vaccination, il y avait trois variants (α , β , et γ) répertoriés en VOC par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [63]. Le variant α est apparu au Kent au Royaume-Uni et a dominé les infections en raison d'une augmentation de la transmissibilité [86, 143]. Il y a ensuite eu le variant β , identifié pour la première fois en Afrique du Sud en octobre 2020 et le variant γ , identifié pour la première fois au Brésil en décembre 2020 [57]. Ces

variants ont entraîné des augmentations du nombre d'infections dans de nombreuses régions du monde [121].

Un des objectifs de la première partie de cette thèse (voir chapitre 2), était de répondre à la problématique suivante : comment les variants impactent-ils la propagation de la COVID-19 en France entre janvier et mai 2021 ? Nous avons donc considéré les données concernant les variants cités ci-dessus pour répondre à cette problématique.

Une application au SARS-CoV-2 sera également faite lors du chapitre 3 pour répondre à la problématique citée précédemment : quelles composantes de la mémoire immunitaire ont le plus grand impact sur l'élimination virale en fonction du délai entre une infection primaire et une réinfection ? En effet, la COVID-19 persiste dans les populations et les personnes peuvent être réinfectées. Il semble donc intéressant d'étudier spécifiquement la COVID-19 dans l'étude du chapitre 3.

1.2.2 Grippe A

La grippe A est une maladie infectieuse virale provoquée par le virus de la grippe A (IAV), un virus à ARN, qui comporte plusieurs sous-types. Ces sous-types sont identifiés par deux antigènes présents à sa surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase [62]. Le nom donné à chacun des variants fait référence aux types d'antigènes. Par exemple, un variant de ce virus est le variant H5N1 qui provoque la grippe aviaire chez les oiseaux [109, 152]. Le nom H5N1 fait référence à la présence d'hémagglutinine de type 5 et de neuraminidase de type 1 [62]. Le variant H1N1 est lui responsable de certaines pandémies chez l'Homme comme en 2009, ou en 2018 avec la grippe espagnole [89]. Les virus de la grippe A peuvent donc infecter différentes espèces : les humains, les oiseaux, les porcs, les chevaux, etc. [165, 53, 175]

L'infection par la grippe A peut entraîner des formes graves avec des cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë [88]. Il s'agit d'une infection respiratoire saisonnière très contagieuse qui touche chaque année plusieurs millions de personnes en France. Dans le monde, les infections annuelles par l'IAV sont des causes majeures de mortalité [138, 23]. En effet, la grippe provoque jusqu'à cinq millions d'infections graves et au moins un demi-million de décès [138]. Bien que le virus de la grippe A fasse l'objet de recherches depuis de nombreuses années, il représente toujours un risque pour la santé publique. La difficulté à contrôler la propagation de cette maladie vient du fait que, comme tous les virus à ARN, les virus de la grippe A tendent à muter [73]. Ainsi, le vaccin doit être reformulé chaque année pour protéger contre les différents variants qui émergent. L'IAV persiste donc dans les populations et les personnes peuvent être réinfectées. Par conséquent, il est important de comprendre comment le système immunitaire lutte contre ces réinfections. Une application au virus de la grippe A sera donc faite lors du chapitre 3 pour répondre à la problématique citée précédemment : quelles composantes de la mémoire immunitaire ont le plus grand impact sur l'élimination virale en fonction du délai entre une infection primaire et une réinfection ?

1.3 Les différentes approches de modélisation

L'étude de la propagation des maladies infectieuses peut être abordée de différentes manières. Deux disciplines entrent alors en jeu, l'utilisation de l'une ou/et de l'autre dépend de la prob-

lématique posée. L'**Épidémiologie** est une branche des sciences de la vie qui étudie l'état de populations sujettes à maladie. Elle permet de connaître l'évolution des maladies dans le temps et dans l'espace, leur contagiosité, leur impact sur la population. L'OMS en donne la définition suivante en 1991 « l'Épidémiologie est une étude de la distribution et des déterminants des problèmes de santé et des maladies dans les populations et de son application à la prévention et à la lutte contre les maladies et problèmes de santé. » [173]. L'**Immunologie** est une branche des sciences de la vie qui étudie le système immunitaire c'est-à-dire les réponses de l'organisme face à un pathogène (virus, bactéries, etc.). L'étude de la propagation des maladies infectieuses peut donc être abordée avec différentes approches. On peut considérer une approche à une seule échelle, avec un point de vue épidémiologique (à l'échelle de la population, voir Figure 4.3) ou avec un point de vue immunologique (à l'échelle de l'individu, voir Figure 1.2). On peut également considérer une approche multi-échelle en considérant un processus qui couple l'approche immunologique et l'approche épidémiologique (Voir Figure 1.3). En effet, la propagation d'une épidémie est en réalité un processus multi-échelle qui nécessite le couplage d'approches épidémiologiques et immunologiques qui se déroulent sur plusieurs échelles temporelles. À l'échelle de l'heure ou du jour du point de vue de la propagation de l'infection dans un hôte, à l'échelle du jour, de la semaine ou du mois du point de vue de la propagation entre les individus.

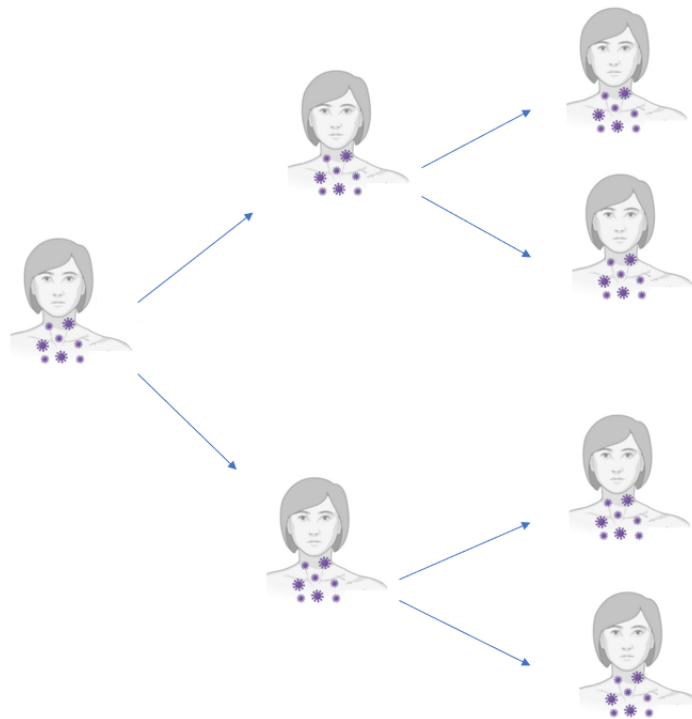


Figure 1.1: Schéma d'un processus épidémiologique à une échelle représentant la transmission d'une maladie avec $R_0 = 2$ (voir la sous-section 1.6.1 pour la présentation du taux de reproduction de base R_0).

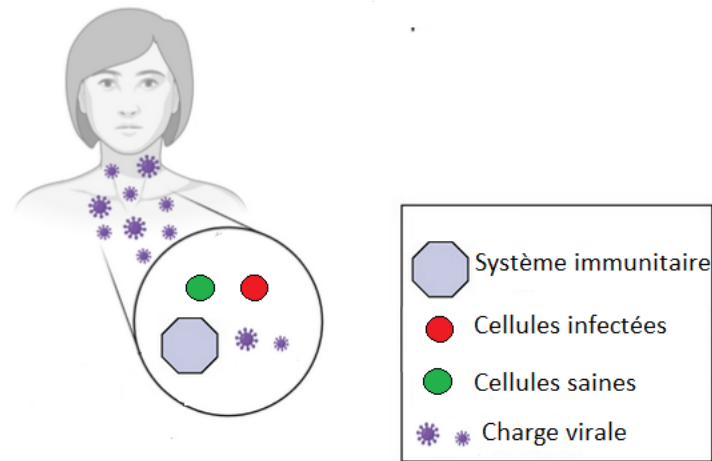


Figure 1.2: Schéma d'un processus immunologique à une échelle représentant la propagation du virus au sein d'un hôte infecté en considérant le système immunitaire, la charge virale, les cellules saines et infectées.

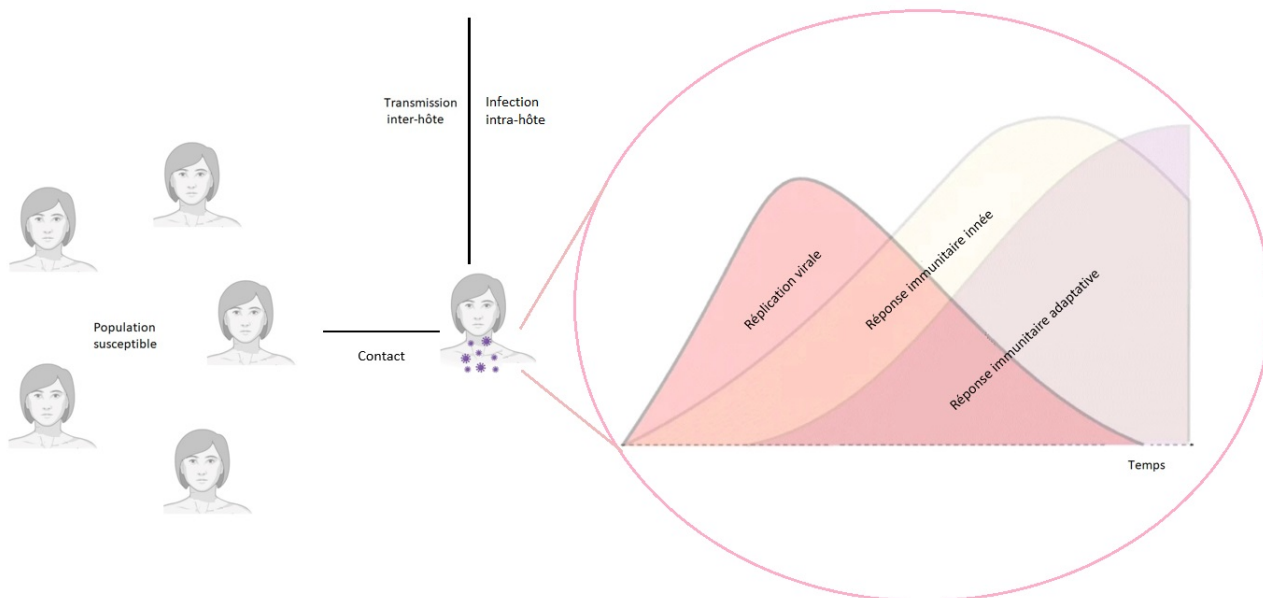


Figure 1.3: Schéma d'un processus multi-échelle qui couple une approche épidémiologique (symbolisé par le contact entre individus susceptibles et infectieux) et immunologique (symbolisé par l'infection intra-hôte avec la réponse immunitaire et la réplication virale) d'après V. Nguyen [132].

1.4 Un point sur les modèles mathématiques en biologie

L'étude des maladies infectieuses repose en partie sur l'utilisation de modèles mathématiques. De nombreux modèles font partie de ce que l'on nomme les modèles compartimentaux. Donnons une vision d'ensemble de ces modèles. Les modèles compartimentaux les plus classiques

sont des modèles déterministes qui utilisent des équations différentielles ordinaires (EDO) où le temps t est supposé continu. Ces modèles sont basés sur la division de la population en plusieurs groupes, appelés compartiments. En épidémiologie, les individus de la population considérée sont identifiés selon leur statut vis-à-vis de la maladie, et chaque statut coïncide avec un compartiment. Les différents statuts peuvent par exemple : être un individu infecté, être un individu guéri, être mort, etc. La modélisation d'épidémie basée sur ce type de modèle commence en 1911 avec les travaux de Ronald Ross sur le paludisme [154]. Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques [140]. Dans ses travaux, Ronald Ross divise la population humaine en deux groupes, les susceptibles S_h qui sont les individus capables de devenir infectés et les infectés I_h , et fait de même avec la population des moustiques en deux groupes I_m et S_m . Ross utilise le système d'EDO suivant pour modéliser l'évolution des compartiments d'individus infectés.

$$\begin{cases} \frac{dI_h}{dt} = ab_1 m I_m (1 - I_h) - \gamma I_h \\ \frac{dI_m}{dt} = ab_2 I_h (1 - I_m) - \mu I_m \end{cases}$$

avec a le taux quotidien de piqûres de moustiques sur l'Homme, b_1 la proportion de piqûres produisant une infection chez l'Homme, b_2 la proportion de piqûres par lesquelles un moustique susceptible devient infecté, m le ratio du nombre de moustiques femelles par humain, γ le taux moyen de guérison pour les humains et μ le taux de mortalité des moustiques. Dans ce modèle, la population de moustiques et d'humains est considérée comme constante. La sortie du groupe des infectés humains se fait lorsqu'ils guérissent, celle du groupe des infectés moustiques en mourant. Grâce à ce modèle, Ross montra que pour éradiquer le paludisme, il suffisait de rapporter la quantité de moustiques infectieux en dessous d'un certain seuil.

En 1927, Kermack et McKendrick ont utilisé les travaux de Ronald Ross pour étudier la dynamique de la transmission des maladies infectieuses [98]. Ils ont ainsi créé le modèle *SIR* sur lequel reposent aujourd'hui beaucoup des modèles dont le nom vient des groupes d'individus "Susceptible", "Infected", et "Recovered". Selon la maladie considérée des vecteurs d'épidémies autres que les humains sont considérés comme c'était le cas dans l'étude du paludisme. Dans le modèle *SIR* plusieurs hypothèses sont élaborées : La taille de la population est considérée comme constante $N = S(t) + I(t) + R(t)$ à chaque temps t , tous les infectés sont contagieux, il n'y a pas de temps d'incubation, une personne guérie ne peut plus transmettre la maladie, la seule façon de quitter le compartiment S est de devenir une personne infectée et il y a une répartition homogène des personnes saines et infectées. Ce modèle peut être représenté sous la forme d'un diagramme épidémiologique avec βI le taux de transmission, βI la force d'infection et $\gamma > 0$ le taux de guérison qui est égale à l'inverse de la durée moyenne d'infection.

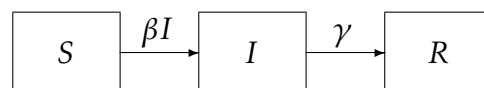


Figure 1.4: Diagramme épidémiologique du modèle *SIR*.

L'évolution au cours du temps de $S(t)$, $I(t)$ et $R(t)$ se fait avec le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

pour une donnée initiale $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0 > 0$ et $R(0) = 0$.

Le modèle SIR est le modèle compartimental le plus simple et le plus classique en épidémiologie mais d'autres variantes existent. On peut par exemple considérer un modèle $SIRS$ qui suppose que les personnes guéries deviennent à nouveau susceptibles à partir d'un certain temps. Le diagramme est alors le suivant en considérant la durée moyenne de l'immunité dans la population des personnes guéries de $\frac{1}{\delta}$.

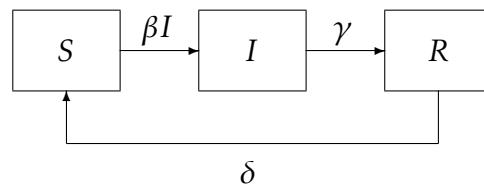


Figure 1.5: Diagramme épidémiologique du modèle $SIRS$.

On peut aussi prendre en compte le temps d'incubation c'est-à-dire le délai entre le moment où l'individu est infecté et celui où il devient infectieux en ajoutant un compartiment, souvent appelé E (exposé), pour obtenir un modèle $SEIRS$. Le diagramme est alors le suivant en considérant que la durée moyenne de la période d'incubation est $\frac{1}{\theta}$.

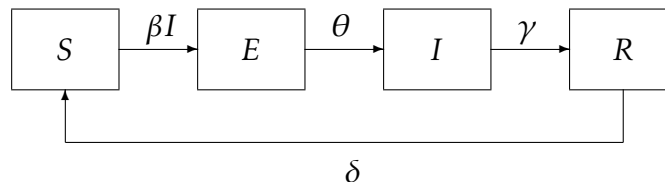


Figure 1.6: Diagramme épidémiologique du modèle $SEIRS$.

D'autres compartimentaux peuvent encore être considérés, comme par exemple : les personnes hospitalisées, les personnes en quarantaines, les personnes asymptomatiques, etc.

Les modèles compartimentaux sont également utilisés dans d'autres domaines avec le même principe. En immunologie par exemple, les compartiments représentent les cellules saines, les cellules infectées, les particules virales, les anticorps etc. On peut par exemple créer le modèle HIV constitué de trois compartiments : les cellules saines H , les cellules infectées I et les particules virales V . Nous obtenons alors le système d'équations différentielles suivant qui modélise les interactions entre ces trois compartiments :

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = -\beta HV \\ \frac{dI}{dt} = \beta HV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV \end{cases}$$

Les cellules saines sont infectées par les particules virales avec un taux β . Les cellules infectées produisent des particules virales à un taux p . Les taux de mortalité des cellules infectées et des particules virales sont respectivement δ et c . On peut représenter ce modèle sous la forme du diagramme suivant :

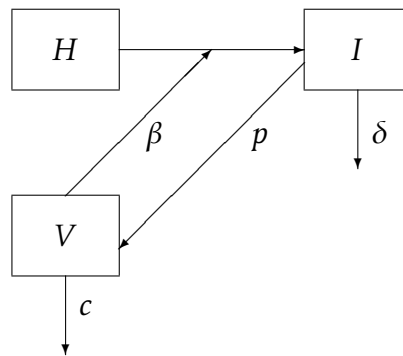


Figure 1.7: Diagramme du modèle *HIV*.

Les modèles classiques de type *SIR* sont à une seule échelle de temps, mais il est également possible d'utiliser les modèles compartimentaux comme base au développement de modèle plus complexe à plusieurs échelles de temps, c'est ce que nous ferons au chapitre 4. Faisons alors un tour d'horizon des modèles multi-échelles dans la section suivante 1.5.

1.5 État de l'art des modèles multi-échelles

Les modèles mathématiques portant sur la propagation des maladies infectieuses se concentrent souvent sur une seule échelle, l'échelle de l'individu (approche immunologique) ou l'échelle de la population (approche épidémiologique), pourtant la propagation d'une épidémie est un processus multi-échelle qui nécessite le couplage d'approches intra-hôte et inter-hôte. On considère alors que la dynamique de l'infection au sein d'un seul individu peut influencer la dynamique de l'infection entre les individus de la population considérée et vice versa.

À titre d'exemple, la pandémie de COVID-19 a stimulé de vastes travaux de recherche à des échelles intra-hôte [50, 37, 84, 43] et inter-hôte [176, 35, 127, 116, 38], ce qui permet d'apporter de nombreuses informations, par exemple sur l'impact de mesures de contrôle au niveau de la population (inter-hôte) ou l'impact d'un vaccin ou d'un médicament pour le contrôle de l'infection (intra-hôte). Cependant, l'interaction entre les deux échelles a été moins étudiée bien que la compréhension des maladies infectieuses à différentes échelles, et en particulier l'impact de l'immunité (intra-hôte) sur la transmission entre les individus (inter-hôte) est capitale pour le contrôle d'une épidémie.

Une façon simple de comprendre la modélisation multi-échelle est par exemple de considérer un modèle épidémiologique SI et d'intégrer dans ce modèle la dynamique immunologique des personnes infectées en considérant les cellules saines, infectées et l'agent pathogène responsable de la maladie (Voir Figure 1.8). Le lien entre ces deux échelles peut alors se faire de différentes manières.

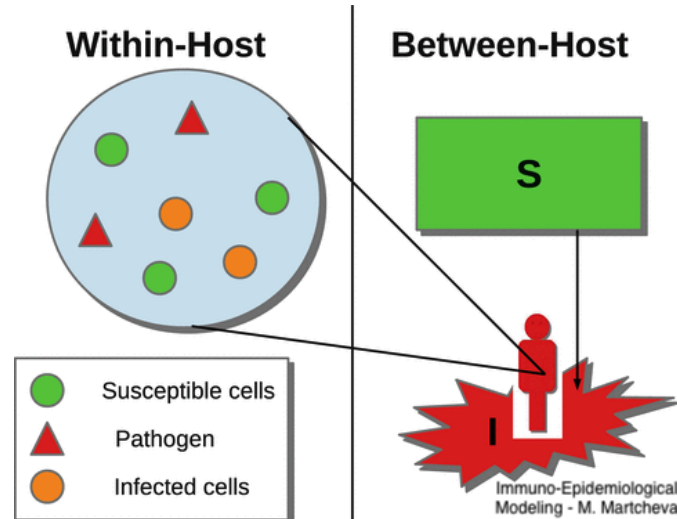


Figure 1.8: Schéma d'un modèle multi-échelle simplifié d'après M. Martcheva [115].

On présente dans la suite une classe de modèles, appelés "modèles imbriqués", et une approche qui prend en compte l'environnement. Elles sont souvent utilisées comme base dans la création de modèles déterministes multi-échelle de maladie infectieuse. À noter que ces façons de lier les échelles peuvent être utilisées en même temps dans un même modèle et qu'il en existe de nombreuses variantes. Nous les utiliserons comme base dans le développement d'un nouveau modèle dans le chapitre 4.

Les modèles imbriqués, ou "nested" modèles, sont une classe de modèles très utilisés et relativement récents suggérée pour la première fois par Gilchrist et Sasaki [69]. Dans les modèles imbriqués les plus simples, le modèle intra-hôte est un système d'EDO structuré en fonction de l'âge de l'infection. Le modèle inter-hôte est lui un système d'EDP structuré en fonction de l'âge de l'infection et du temps chronologique. Le lien entre les deux modèles se fait avec deux mécanismes : le lien via l'âge de l'infection et/ou le lien via les paramètres du modèle inter-hôte qui dépendent des variables intra-hôte. Pour le deuxième lien, dans de nombreux modèles le paramètre inter-hôte considéré est le taux de transmission que l'on fait dépendre de la charge virale (une variable très courante dans les modèles intra-hôte) [36, 157, 71, 145, 131, 10]. Pour plus de précision au sujet de ces modèles, on peut par exemple voir la review de Mideo, Alizon, et Day [122] qui définissent les modèles imbriqués, et mettent en avant les avantages et les limites de ces modèles.

Une approche avec l'environnement est souvent considérée dans les modèles multi-échelles. En effet, une manière de lier les modèles épidémiologique et immunologique est de considérer un lien via l'environnement. Ce type de modélisation est réaliste seulement pour certaines maladies dont le pathogène a besoin de l'environnement pour se développer ou propager la maladie tels que l'eau, l'air ou les aliments par exemple. Dans ce cas, le modèle immunologique est lié

au modèle épidémiologique via une équation qui modélise la dynamique du pathogène dans l'environnement [151, 187, 59, 76, 174].

À titre d'exemple concernant les modèles déterministes multi-échelles récents, on peut noter la littérature suivante à propos de la pandémie du SARS-CoV-2 :

Banerjee et al. [17] proposent un modèle immuno-épidémiologique qui couple un modèle *SIR* classique à un modèle immunologique prenant en compte la charge virale et la concentration des cellules immunitaires. Le lien est créé par le fait que le nombre d'individus susceptibles S dépend du nombre de personnes infectées I via la charge virale initiale. Cette modélisation permet de prendre en compte que l'augmentation du nombre d'individus infectés augmente la charge virale initiale.

Wang et al. [174] utilisent un modèle immuno-épidémiologique pour étudier la dynamique intra-hôte et inter-hôte en prenant en compte plusieurs voies de transmission : d'hôte à hôte et également de l'environnement à l'hôte. Leurs travaux soulignent le rôle potentiel que l'environnement peut jouer dans la transmission de la COVID-19 et ainsi l'importance de bien nettoyer les surfaces et de se laver les mains pour prévenir la transmission. Ce modèle rentre également dans la classe des modèles imbriqués en faisant dépendre des paramètres épidémiologiques de la charge virale du modèle immunologique.

Faniran et al. [54] proposent un modèle immuno-épidémiologique qui lie l'échelle épidémiologique en considérant une transmission d'hôte à hôte et de l'environnement à l'hôte avec une échelle immunologique prenant en compte le système immunitaire de manière détaillée. Le lien se fait en considérant que les taux de transmissions entre les personnes susceptibles, exposées et infectieuses sont fonction de la charge virale du SARS-CoV-2. Ce modèle permet l'étude du rôle de l'interféron de type 1, et des anticorps sur la transmission du SARS-CoV-2 au niveau de la population sous l'effet de certains médicaments antiviraux.

Adewole et al. [5] propose un modèle immuno-épidémiologique avec une dérivée fractionnaire au sens de Caputo – Fabrizio. La réponse immunitaire est intégrée afin de comprendre l'interaction entre le SARS-CoV-2 et les cellules immunitaires et comment celles-ci informent sur la transmission d'humain à humain. Ce modèle couple l'échelle épidémiologique à l'échelle immunologique via le taux de transmission entre les personnes susceptibles et infectées considéré comme fonction de la charge virale moyenne par individu infecté. Les simulations suggèrent que pour réduire la mortalité liée à la maladie il faut maintenir des mesures qui réduisent la transmission du virus et également développer l'utilisation de vaccins et/ou des médicaments qui améliorent le système immunitaire humain, empêchant ainsi l'infection des cellules épithéliales.

1.6 Rappel de quelques notions et critères

1.6.1 Une notion épidémiologique : Taux de reproduction de base R_0

Le taux, ou nombre de reproduction de base R_0 est un concept fondamental en épidémiologie. Il s'agit d'une quantité qui représente le nombre d'infections secondaires résultant d'une personne infectée dans une population sensible [45, 172, 144]. Diekmann le définit comme : « le nombre moyen de nouveaux cas d'infections dues à l'introduction d'un individu infecté dans

une population entièrement constituée d'individus sains et susceptibles d'être infectés» [44]. Le taux de reproduction de base est un concept clé pour prévenir l'apparition d'épidémies. Il peut-être vu comme un seuil. Sa valeur se compare à 1. Si ce taux est supérieur à 1, il y aura une augmentation du nombre de cas, la maladie va se propager et peut devenir une épidémie. S'il est inférieur à 1, il y aura une diminution progressive du nombre de personnes nouvellement infectées, et donc une disparition progressive de la maladie. Enfin s'il est égal à 1 cela signifie qu'une personne infectée infectera une seule autre personne, le nombre de nouveau malade augmentera sans causer d'épidémie.

Pour connaître l'histoire du nombre de reproduction de base, voir l'article de J.A.P. Hans. Heesterbeek [83] qui retrace l'histoire de ce nombre.

La méthode de matrice de prochaine génération (NGM) : calcul dans le cas d'EDO autonomes

La méthode NGM permet de calculer le nombre de reproduction de base dans le cas d'EDO autonomes. Cette méthode est basée sur la définition de R_0 comme valeur propre dominante de la matrice de nouvelle génération [45, 46]. Les différentes étapes pour obtenir ce nombre, noté $R_0(t)$, sont détaillées ci-dessous et s'appuient majoritairement sur l'article de A. Perasso [144].

Supposons pour commencer que nous avons séparé la population en n compartiments. Le nombre d'individu présent dans le i -ème compartiment est donné par x_i .

- Étape 1

Ordonner les compartiments de telle sorte que les m premiers soient constitués d'individus infectés ou en rapport avec l'infection. Ces premiers compartiments sont par exemple les infectieux symptomatiques ou asymptomatiques, les personnes qui ont guéri ou sont décédées de la maladie. Les $m + 1$ à n compartiments sont les compartiments constitués d'individus non infectés comme par exemple les susceptibles.

L'état du système est noté $x = (x_1, x_2, \dots, x_m, x_{m+1}, \dots, x_n)^t$.

- Étape 2

Chercher ensuite l'équilibre sans maladie (DFE) noté $x^* = (0, \dots, 0, x_{m+1}^*, \dots, x_n^*)$.

- Étape 3

Faire le bilan de ce qui rentre et de ce qui sort de chaque compartiments en distinguant les flux d'entrées correspondants aux nouveaux infectés et les autres flux. Soient \mathcal{F} , \mathcal{V}^+ , \mathcal{V}^- positives ou nulles. Notons \mathcal{F}_i le flux de nouveaux infectés du compartiment i , \mathcal{V}_i^+ le flux d'entrée du compartiment i autre que les nouveaux infectés, par exemple les naissances et \mathcal{V}_i^- le flux de sortie du compartiment i qui correspond à toutes les sorties quelles qu'elles soient.

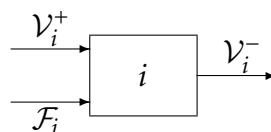


Figure 1.9: Flux du i -ème compartiment.

On a $f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x)$ avec $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$. Ainsi, l'équation différentielle $\dot{x}(t) = f(x(t))$ avec $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ décrit la dynamique de la maladie considérée. Les trois fonctions \mathcal{F} , \mathcal{V}^+ , \mathcal{V}^- doivent vérifier certaines hypothèses pour s'assurer que le modèle est bien posé.

- H_1 : **Pour tout $i = 1, \dots, n$, les fonctions $\mathcal{F}_i(x)$, $\mathcal{V}_i^+(x)$, $\mathcal{V}_i^-(x)$ sont positives ou nulles, continûment différentiables et continues sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^n$.**

En effet même un flux de sortie sera positif car il sera comptabilisé dans la fonction créée à cet effet \mathcal{V}^- sans avoir besoin d'y ajouter un signe négatif. La continuité et la différentiabilité seront utiles pour les étapes suivantes.

- H_2 : **Si $x_i = 0$ alors $\mathcal{V}_i^- = 0$. Pour $i = 1, \dots, m$, $\mathcal{V}_i^-(x^*) = 0$.**

En effet s'il n'y a personne dans le compartiment i alors personne ne peut en sortir. De plus, s'il n'y a pas de maladie, le nombre de personne dans les m compartiments des individus infectés est nul, personne ne peut donc en sortir.

- H_3 : **Si $i > m$ alors $\mathcal{F}_i = 0$.**

Dans les compartiments non infectés, il ne peut pas y avoir d'arrivants infectés.

- H_4 : **$\mathcal{F}_i(x^*) = 0$ et $\mathcal{V}_i^+(x^*) = 0$ pour $i = 1, \dots, m$.**

S'il n'y a pas de maladie, il n'y a personne à faire entrer dans les compartiments des individus infectés.

• Étape 4

Calculer les matrices F et V de taille $m \times m$ suivante :

$$F(t) = \left(\frac{\partial \mathcal{F}_i(t, x_0(t))}{\partial x_j} \right)_{1 \leq i, j \leq m} \quad V(t) = \left(\frac{\partial \mathcal{V}_i(t, x_0(t))}{\partial x_j} \right)_{1 \leq i, j \leq m}$$

• Étape 5

Vérifier que V est inversible, si elle ne l'est pas, faire une réduction en enlevant les compartiments ne dépendant que d'un seul autre compartiment que nous gardons et recommencer à l'étape 2.

• Étape 6

Calculer enfin le R_0 qui est égale au rayon spectrale de la matrice de prochaine génération FV^{-1} .

1.6.2 Un critère de stabilité : Le critère de Routh-Hurwitz

Le critère de Routh-Hurwitz est un critère nécessaire et suffisant pour la stabilité d'un système [112]. Considérons le système linéaire suivant $Y' = AY$ avec $A \in \mathcal{M}_m(\mathbb{R})$. Le polynôme caractéristique correspondant satisfait $\det(A - \lambda I) = 0 \iff \lambda^m + a_1 \lambda^{m-1} + \dots + a_m = 0$. Soient les déterminants de Routh-Hurwitz H_i :

$$H_1 = a_1, H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix}, \dots, H_m = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_m \end{vmatrix}.$$

On a le critère de stabilité suivant :

Proposition 1.6.1. *Critère de stabilité de Routh-Hurwitz*

$$\forall \lambda \in Sp(A), \operatorname{Re}(\lambda) < 0 \iff \forall i = 1, \dots, m, H_i > 0.$$

Dans \mathbb{R}^2

On considère l'équation caractéristique suivante $\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$ avec $a_1 = -\operatorname{Tr}(A)$ et $a_2 = \operatorname{Det}(A)$. Les déterminants de Routh-Hurwitz sont $H_1 = |a_1| = a_1 = -\operatorname{Tr}(A)$

$$\text{et } H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 = -\operatorname{Tr}(A) \operatorname{Det}(A).$$

On obtient alors les conditions de stabilité suivante :

$$H_1 > 0 \iff \operatorname{Tr}(A) < 0,$$

et

$$\begin{aligned} H_2 > 0 &\iff a_1 a_2 > 0 \\ &\iff a_2 > 0 \text{ si } a_1 > 0 \\ &\iff \operatorname{Det}(A) > 0. \end{aligned}$$

Dans \mathbb{R}^3

On considère l'équation caractéristique suivante $\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$ avec $a_1 = -\operatorname{Tr}(J(A))$, $a_2 = \frac{1}{2}(\operatorname{Tr}(J(A))^2 - \operatorname{Tr}(J(A)^2))$ et $a_3 = -\operatorname{Det}(J(A))$. Les déterminants de Routh-Hurwitz sont

$$H_1 = a_1, H_2 = a_1 a_2 - a_3 \text{ et } H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ 0 & 0 & a_3 \end{vmatrix} = H_2 a_3.$$

Ce qui donne les conditions de stabilité suivante : $a_1 > 0$, $a_1 a_2 > a_3$ et $a_3 > 0$.

1.6.3 Une notion algorithmique : l'algorithme d'optimisation par essais particuliers (PSO)

L'algorithme par essais particuliers (PSO) est un algorithme créé en 1995 par Eberhart et Kennedy [97]. Cet algorithme s'inspire des déplacements de certains animaux tels que les bancs de poissons, les essaims d'abeilles ou encore les nuées d'oiseaux. Il s'appuie sur un programme informatique déjà développé par Craig Reynolds en 1986, le programme Boids, qui permettait de simuler le comportement d'une nuée d'oiseaux [153]. Dans cet algorithme les individus sont appelés des particules, symbolisant les oiseaux, qui volent dans l'espace de solution à la recherche de la meilleure position globale qui minimise ou maximise un problème donné. Chaque particule dispose d'une mémoire et va se déplacer en faisant la part des choses entre

se rapprocher de sa solution optimale visitée et se rapprocher des solutions trouvées dans son voisinage [29]. Cet algorithme d'optimisation a de bonnes performances sur l'optimisation de paramètres pour des modèles à équations différentielles ordinaires [8], mais la convergence vers la solution optimale globale n'est pas garantie. Différentes variantes de cet algorithme existent et sont plus ou moins appropriées selon la problématique. Pour une revue détaillée de cet algorithme et des différentes variantes, voir par exemple la revue de Freitas, Lopes et Morgado-Dias [65].

Les explications du fonctionnement de l'algorithme PSO ci-dessous s'appuient majoritairement sur le papier de G. Calas [29].

Au départ de l'algorithme, les particules sont disposées de façon aléatoire et homogène dans l'espace de recherche du problème, elles constituent chacune une solution potentielle. Le nombre de particules dépend de la taille de l'espace de recherche.

Remarque : Dans le logiciel *R*, le nombre de particules par défaut est égale à $10 + 2 * \sqrt{\text{taille}(\text{vecteur de paramètre})}$.

A l'instant t , une particule est caractérisée par : $\vec{x}_i(t)$ sa position dans l'espace de recherche, $\vec{v}_i(t)$ sa vitesse, $x_{pbest_i}(t)$ la position de la meilleure solution par laquelle elle est passée, $x_{vbest_i}(t)$ la position de la meilleure solution connue de son voisinage, $pbest_i$ la valeur de fitness (valeur retournée par la fonction objectif) de sa meilleure solution et $vbest_i$ la valeur de fitness de la meilleure solution connue du voisinage. Une particule se déplace en faisant la part des choses entre se rapprocher de sa solution optimale visitée et se rapprocher des solutions trouvées dans son voisinage. Cette façon de se déplacer est définie dans l'algorithme par les variables aléatoires ρ_1 et ρ_2 qui pondèrent les tendances à retourner vers sa solution optimale et suivre son voisinage. Elles sont définies de la manière suivante $\rho_1 = r_1 c_1$ et $\rho_2 = r_2 c_2$ avec r_1 et r_2 qui suivent une loi uniforme sur $[0; 1]$ et c_1 et c_2 des constantes positives déterminées de façon empirique en respectant $c_1 + c_2 \leq 4$.

Remarque : *R* utilise par défaut les valeurs $c_1 = 0.2$ et $c_2 = 0.2$.

On peut également fixer une vitesse maximale pour que les particules ne se déplacent pas trop rapidement et loupent l'optimum ou utiliser un coefficient de constriction κ défini comme

$$\kappa = 1 - \frac{1}{\rho_1 + \rho_2} + \frac{\sqrt{(\rho_1 + \rho_2)^2 - 4(\rho_1 + \rho_2)}}{2}.$$

L'équation de mouvement est alors :

$$\begin{aligned} \vec{v}_{i+1} &= \kappa(\vec{v}_i + \rho_1(x_{pbest_i} - \vec{x}_i) + \rho_2(x_{vbest_i} - \vec{x}_i)), \\ \vec{x}_{i+1} &= \vec{x}_i + \vec{v}_{i+1}. \end{aligned}$$

Remarque : Dans *R*, le code n'utilise pas de coefficient de constriction mais une vitesse maximale.

Il y a un facteur d'inertie Ψ qui permet de définir la capacité d'exploration de chaque particule en vue d'améliorer la convergence de la méthode. Une valeur de $\Psi > 1$ permet une

exploration globale car il y a une grande amplitude de mouvement, $\Psi < 1$ permet plutôt une exploration locale.

Remarque : Par défaut, dans R, $\Psi = 0.9$.

Le calcul de la vitesse est alors :

$$\vec{v}_i = \Psi \vec{v}_i + \rho_1 (x_{p_{best_i}} - \vec{x}_i) + \rho_2 (x_{v_{best_i}} - \vec{x}_i).$$

Nous pouvons schématiser le déplacement d'une particule de la manière suivante :

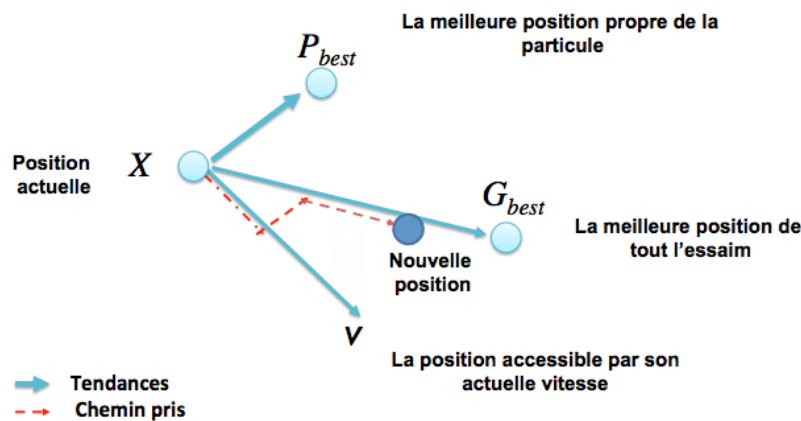


Figure 1.10: Schéma de déplacement d'une particule d'après M. Zemzami [190].

On peut donner comme exemple d'algorithme PSO l'algorithme décrit ci-dessous.

Les critères d'arrêts sont : soit une variation de la vitesse proche de 0 i.e. les particules n'avancent plus, soit un nombre d'itérations maximum atteint.

Algorithm 1 Algorithme PSO

Soit n le nombre de particules de l'essaim
while aucun critère d'arrêt n'est atteint **do**
 for i de 1 à n **do**
 if $F(\vec{x}_i) > pbest_i$ **then**
 $pbest_i = F(\vec{x}_i)$
 $\vec{x}_{pbest_i} = \vec{x}_i$
 end if
 if $F(\vec{x}_i) > vbest_i$ **then**
 $vbest_i = F(\vec{x}_i)$
 $\vec{x}_{vbest_i} = \vec{x}_i$
 end if
 end for
for i de 1 à n **do**

$$\vec{v}_i = \kappa(\vec{v}_i + \rho_1(x_{pbest_i} - \vec{x}_i) + \rho_2(x_{vbest_i} - \vec{x}_i))$$

$$\vec{x}_i = \vec{x}_i + \vec{v}_i$$

end for
end while

1.7 Résumé des résultats de la thèse

On présente ici les résultats principaux de cette thèse.

1.7.1 Un modèle épidémiologique prenant en compte N -souches. Application aux variants du SARS-CoV-2 α et β .

Dans le chapitre 2, nous utilisons un modèle mathématique pour étudier l'impact de trois différents variants du SARS-CoV-2 sur la propagation de la COVID-19 à travers la France, entre janvier et mai 2021 (avant que la vaccination ne soit étendue à l'ensemble de la population). À cette fin, nous utilisons les données de Geodes (produites par Santé publique France) et un algorithme d'optimisation par essaims particulaires (PSO), pour estimer les paramètres du modèle et calculer une valeur pour le nombre de reproduction de base R_0 . L'analyse de sensibilité et d'incertitude est ensuite utilisée pour mieux comprendre l'impact des valeurs estimées des paramètres sur le nombre d'infections conduisant à des individus symptomatiques et asymptomatiques. Les résultats ont confirmé que, comme prévu, les variants alpha, bêta et gamma sont plus transmissibles que la souche virale d'origine. Par ailleurs, les résultats de sensibilité ont montré que les variants bêta/gamma auraient pu conduire à un plus grand nombre d'infections en France (chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques).

Cette partie a été publiée dans le journal "Journal of theoretical biology" (JTB) en mai 2022 sous l'article "A multi-strain epidemic model for COVID-19 with infected and asymptomatic cases: Application to French date - M. Massard, R. Eftimie, A. Perasso, B. Saussereau. "

1.7.2 Un modèle immunologique de la réponse immunitaire mémoire dans les réinfections par des maladies infectieuses. Application au virus de la grippe A et au virus SARS-CoV-2.

Dans le chapitre 3, nous étudions le rôle des cellules mémoires et des anticorps dans la réponse immunitaire contre la réinfection aiguë par le virus de la grippe A (IAV) et le SARS-CoV-2 à l'aide d'un modèle mathématique intra-hôte. À cette fin, nous adaptons un modèle intra-hôte [156] précédemment publié pour la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 en incluant deux types de cellules mémoires : les cellules mémoires T CD8⁺ et les cellules mémoires B. Pour étudier ce modèle, nous identifions d'abord les états stables sans virus et étudions les conditions qui garantissent la stabilité de ces états. Ensuite, nous simulons différentes réinfections virales (20 jours, 60 jours et 400 jours après la première rencontre avec l'agent pathogène) qui permettent de mettre en évidence quelles composantes de la mémoire ont le plus grand impact sur la réponse immunitaire et l'efficacité de la réponse immunitaire en fonction du moment de la réinfection. Nous observons que les réponses immunitaires mémoires ont un effet plus important dans le cas de l'IAV que dans le cas du SARS-CoV-2. De plus, on observe que la réponse immunitaire après une infection secondaire est plus efficace lorsque la réinfection survient dans un délai plus court.

Cette partie a été publiée dans le journal "Infectious disease modelling" en octobre 2024 sous l'article "Modelling and investigating memory immune responses in acute infectious disease. Application to influenza A virus and SARS-CoV-2 reinfections" - M. Massard, B. Sausseureau, C. Chirouze, Q. Lepiller, R. Eftimie, A. Perasso. "

1.7.3 Un modèle immuno-épidémiologique.

Dans le chapitre 4, nous proposons un nouveau modèle immuno-épidémiologique dont le but final sera d'étudier comment la dynamique virale impacte la dynamique épidémiologique. Les résultats de ce chapitre sont : des résultats mathématiques de stabilité locale et globale sur deux sous-systèmes immunologique et épidémiologique; la création d'un nouveau modèle immuno-épidémiologique dont nous motivons la pertinence à travers une description détaillée de sa création; et une étude asymptotique de la nouvelle variable introduite à travers différents cas de figures qui permet d'appuyer la pertinence du modèle. Le modèle immuno-épidémiologique est créé en liant le modèle épidémiologique simplifié du chapitre 2 avec un modèle immunologique simplifié du chapitre 3. Le lien entre le modèle épidémiologique et immunologique se fait suivant les deux idées suivantes.

- La création d'une équation modélisant la dynamique de la quantité de virus $Q(t)$ au sein de la population qui est égale à la quantité de virus présente dans les personnes infectées symptomatiques et asymptomatiques de la population à l'instant t .
- Deux paramètres épidémiologiques (les taux de transmissions, α_i et α_a) liés à une variable immunologique, la charge virale V à travers la quantité de virus Q de la manière suivante : $\alpha_i = k_i Q$ et $\alpha_a = k_a Q$.

Ce modèle peut donc être classé dans les modèles dit imbriqués, avec une approche qui considère l'environnement (voir la section 1.5 de l'introduction).

Le travail présenté dans le chapitre 4 de ce manuscrit doit encore être complété avant d'être mis sous la forme d'un papier et soumis.

Chapitre 2

Une approche épidémiologique

Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur une seule échelle, l'échelle de la population. Le but est d'adopter une approche épidémiologique pour étudier la dynamique de transmission d'une maladie infectieuse dans une population non vaccinée et de se focaliser sur les compétitions qui pourraient se créer entre les souches d'un virus. Les infectés symptomatiques et asymptomatiques sont considérés. Pour cette étude, nous prenons en application la COVID-19 début 2021, soit 1 an après le début de l'épidémie, ce qui permet l'apparition et la récolte de données concernant différents variants d'intérêts, mais que ces données ne soient pas impactées par la vaccination. Nous prenons donc en compte les VOC du SARS-CoV-2 (Virus responsable de la COVID-19, voir une présentation de la maladie et des VOC dans la sous-section [1.2.1](#)) pour répondre à la problématique suivante : **Comment les variants impactent-ils la propagation de la COVID-19 en France entre janvier et mai 2021 ?**

Cette partie a été publiée dans le journal "Journal of theoretical biology" (JTB) en mai 2022 sous l'article " A multi-strain epidemic model for COVID-19 with infected and asymptomatic cases: Application to French date " - M. Massard, R. Eftimie, A. Perasso, B. Saussereau.

A multi-strain epidemic model for COVID-19 with infected and asymptomatic cases: Application to French data.

Abstract

Many SARS-CoV-2 variants have appeared over the last months, and many more will continue to appear. Understanding the competition between these different variants could help make future predictions on the evolution of epidemics. In this study we use a mathematical model to investigate the impact of three different SARS-CoV-2 variants on the spread of COVID-19 across France, between January-May 2021 (before vaccination was extended to the full population). To this end, we use the data from Geodes (produced by Public Health France) and a particle swarm optimisation algorithm, to estimate the model parameters and further calculate a value for the basic reproduction number R_0 . Sensitivity and uncertainty analysis is then used to better understand the impact of estimated parameter values on the number of infections leading to both symptomatic and asymptomatic individuals. The results confirmed that, as expected, the alpha, beta and gamma variants are more transmissible than the original viral strain. In addition, the sensitivity results showed that the beta/gamma variants could have lead to a larger number of infections in France (of both symptomatic and asymptomatic people).

2.1 Introduction.

Since the beginning of 2020, a pandemic of a novel coronavirus disease (COVID-19) has spread throughout the world and caused millions of deaths. COVID-19 is an infectious respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The World Health Organization (WHO) learned of the existence of the SARS-CoV-2 on December 31, 2019 when an outbreak of "viral pneumonia" cases was notified in Wuhan, People's Republic of China [191, 168]. This disease has then spread to the whole world and very quickly led to saturated hospitals.

The fast spread of SARS-CoV-2 also led to the emergence of different variants (i.e., viral genomes that may contain one or more mutations) for this virus, who have been circulating around the world since the beginning of this pandemic. While most of the genetic mutations observed in the circulating SARS-CoV-2 variants do not significantly change virus biology and its properties, some fitness-enhancing mutations (e.g., mutations leading to an increase in transmissibility, or in ability to evade the immune response) have been observed after the first months of virus spread [178]. The circulating variants are classified as: Variants Being Monitored (VBM) – those for which data indicate a potential impact on approved treatments but might not pose yet a significant and imminent risk to public health, Variants of Interest (VOI) – for which there is predicted increase in transmissibility of disease severity, and reduced efficacy of treatments, Variants of Concern (VOC) – for which there is evidence of an increase in transmissibility, increase in the severity of disease, and reduced effectiveness of treatments [61, 64]. Variants can be re-classified based in their attributes and prevalence. As of October 2021, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has listed three VOC (Beta, Gamma and Delta) and two VOI (Mu and Lambda) [64].

To investigate the spread of COVID-19, including the role of the different SARS-CoV-2 variants on this spread, and to propose measures to slow-down this spread, researchers have focused their attention on various mathematical compartmental models, either stochastic [81, 55]

or deterministic [28, 82, 167, 18, 188, 15, 70, 99, 164, 185]; see also references therein. The great majority of these models focus on one single variant and investigate, for example, the impact of hospitalisation and quarantine [82, 167], the impact of vaccination [188], or the impact of different age classes [18, 28]. Over the last few months, when it became clear the importance of different VOC on the fast increase in the number of COVID-19 cases in different countries, a series of mathematical models have been derived to investigate the role of multiple variants on the spread of SARS-CoV-2 [15, 70, 99, 164, 185]. For example, Sridhar *et al.* [164] and Yagan *et al.* [185] used network models to investigate the effectiveness of mask-wearing in limiting the spread of COVID-19 in the context of viral mutations. Arruda *et al.* [15] considered a SEIR model that incorporated several viral strains and also reinfection due to waning immunity. They studied time-varying control strategies in the context of lockdown measures, and so they focused on the cost of infection control (i.e., lockdown) vs. the cost of elevated infection levels to the healthcare system, over a two-year time interval. Khyar and Allali [99] focused on the global stability analysis of a two-strain SEIR epidemic model with two general incidence rates. They also calculated the basic reproduction number for their epidemic model. Finally, Gonzalez-Parra *et al.* [70] extended a two-strain SEIR model to include also asymptomatic, hospitalized and dead individuals, to investigate the transmission of COVID-19 in Columbia. They consider variations in the contagiousness of the two strains, to see their impacts on the number of infections, hospitalisations and deaths.

In this study we also focus on the role of different SARS-CoV-2 variants on the transmission of this virus across France in the absence of vaccination. However, unlike the previous studies, here we consider a simpler compartmental model (i.e., a generalisation of a SIR model) that includes also asymptomatic cases and dead individuals infected with the original variant, as well as cases infected with other variants. To calculate the basic reproductive number R_0 , we first focus on a general model with $N > 0$ variants, and derive a formula for R_0 . Then, we apply this formula for the case with two variants ($N = 2$), corresponding to the alpha and beta/gamma variants (see discussion on French data in Section 2.2). This model is parametrised (with the help of a particle swarm optimisation algorithm) using French data selected over the longest possible time interval that can take into account the emergence of different SARS-CoV-2 variants without including also the vaccination. Sensitivity analysis is performed to understand the impact of uncertainty in model parameters on the overall outcome (i.e., symptomatic and asymptomatic infections). This sensitivity analysis allows us to investigate the severity of infections with different variants in France, in the absence of any vaccination.

The paper is structured as follows. In Section 2.2 we introduce a general compartment model that considers a generic number of N variants, that can lead to symptomatic as well as asymptomatic cases. We use this model to calculate a general formula for R_0 in terms of the parameters associated with different variants. In Section 2.3 we discuss SARS-CoV-2 data for France, and based on this data we focus on a simpler model with $N = 2$ variants: alpha and beta. Using available data, we parametrise this simpler model with the help of a particle swarm optimisation algorithm. In Section 2.4 we estimate the basic reproductive number for the three SARS-CoV-2 variants considered here, and we perform a sensitivity analysis to investigate the impact of uncertainties in the previously-identified model parameters on the model outcome (i.e., the number of infectious individuals, as well as R_0).

2.2 A general model with N variants.

We start by presenting a general compartmental model that takes into account a generic number N of variants, with $N > 0$. We choose N variants because it allows us to include all current and possible future VOC variants. Symptomatic and asymptomatic cases are taken into consideration with the assumption that asymptomatic people do not die from the disease. Natural births and deaths can be overlooked, due to the large size of the French population. Loss of immunity can also be ignored because the number of individuals infected twice is still low [27], and this loss of immunity is not present for all variants. For example, variants with the E484K mutation in the spike protein may be responsible for immune escape [135, 179].

2.2.1 Model description

For the model considered in this study, we denote the initial strain by V_0 , the first variant by V_1, \dots , the N -th variant by V_N . The population is divided into $2N + 5$ different classes: susceptible individuals (S) who are healthy and can contract the disease; individuals infected with the original virus and having symptoms (I^{V_0}); individuals infected with the original virus and having no symptoms (A^{V_0}); individuals infected with the variants V_1, \dots, V_N and having symptoms (I^{V_1}, \dots, I^{V_N}); individuals infected with the variants V_1, \dots, V_N and having no symptoms (A^{V_1}, \dots, A^{V_N}); dead individuals (D); recovered individuals (R) who are immune to the disease.

The dynamics of the population is described by the system below (see also Figure 2.1 for a schematic description of the interactions between different model variables).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI^{V_0}}{dt} = Sp^{V_0}(\alpha_i^{V_0}I^{V_0} + \alpha_a^{V_0}A^{V_0}) - (\delta^{V_0} + \mu^{V_0})I^{V_0} \\ \frac{dA^{V_0}}{dt} = S(1-p^{V_0})(\alpha_i^{V_0}I^{V_0} + \alpha_a^{V_0}A^{V_0}) - b^{V_0}A^{V_0} \\ \frac{dI^{V_1}}{dt} = Sp^{V_1}(\alpha_i^{V_1}I^{V_1} + \alpha_a^{V_1}A^{V_1}) - (\delta^{V_1} + \mu^{V_1})I^{V_1} \\ \frac{dA^{V_1}}{dt} = S(1-p^{V_1})(\alpha_i^{V_1}I^{V_1} + \alpha_a^{V_1}A^{V_1}) - b^{V_1}A^{V_1} \\ \vdots \\ \frac{dI^{V_N}}{dt} = Sp^{V_N}(\alpha_i^{V_N}I^{V_N} + \alpha_a^{V_N}A^{V_N}) - (\delta^{V_N} + \mu^{V_N})I^{V_N} \\ \frac{dA^{V_N}}{dt} = S(1-p^{V_N})(\alpha_i^{V_N}I^{V_N} + \alpha_a^{V_N}A^{V_N}) - b^{V_N}A^{V_N} \\ \frac{dR}{dt} = \sum_{j=0}^N (\delta^{V_j}I^{V_j} + b^{V_j}A^{V_j}) \\ \frac{dD}{dt} = \sum_{j=0}^N (\mu^{V_j}I^{V_j}) \\ \frac{dS}{dt} = -S \sum_{j=0}^N (\alpha_i^{V_j}I^{V_j} + \alpha_a^{V_j}A^{V_j}) \end{array} \right. \quad (2.1)$$

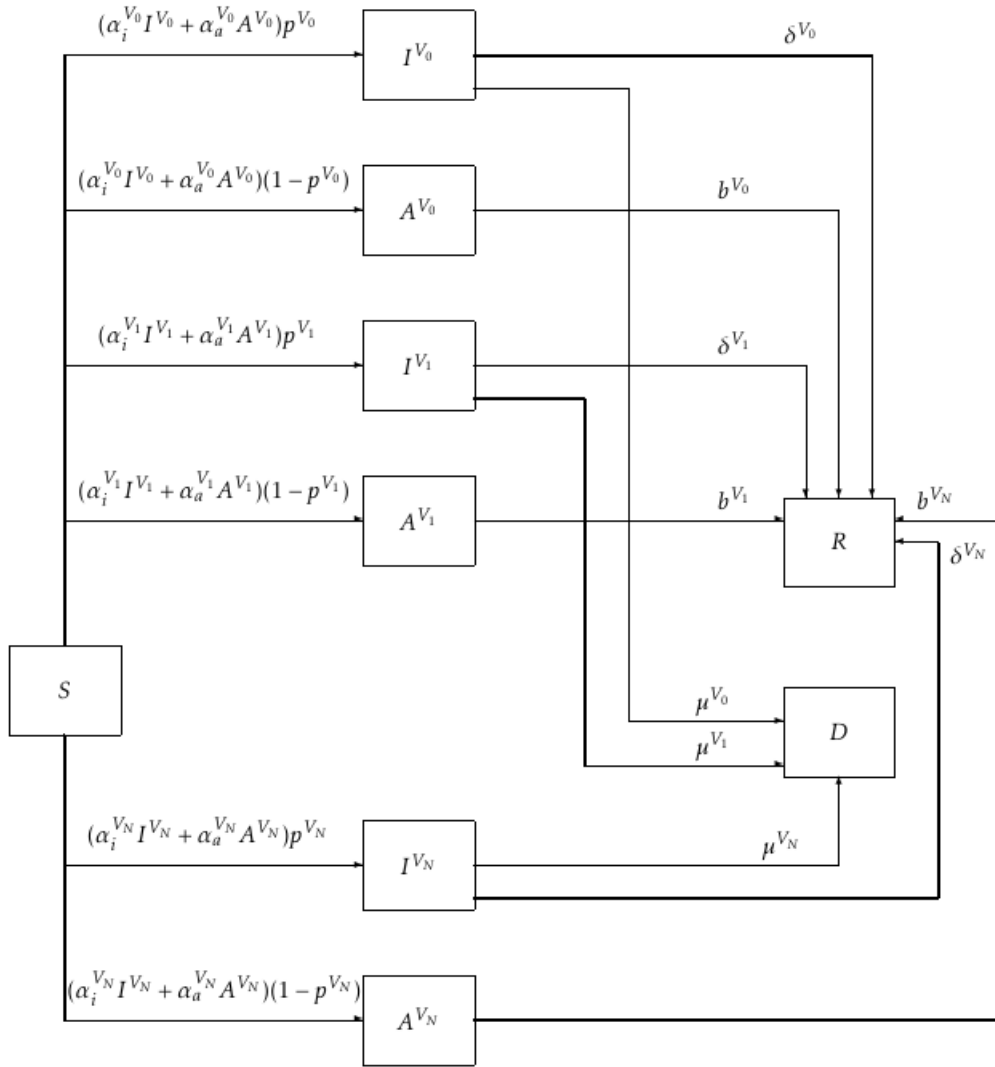


Figure 2.1: Diagram describing the interactions incorporated into model (2.1).

In the above system (2.1), the equation for $\frac{dI^{V_0}}{dt}$ describes the evolution of individuals infected with the initial strain and having symptoms (I^{V_0}). Susceptible persons S come into contact with persons infected by the initial strain with symptoms (I^{V_0}) or without symptoms (A^{V_0}). There is a certain probability of being infected by the initial virus which results in the terms $S\alpha_i^{V_0}I^{V_0}$ and $S\alpha_a^{V_0}A^{V_0}$. A proportion p^{V_0} of these individuals will have symptoms. Finally, infected individuals can die at a rate μ^{V_0} or can recover at a rate δ^{V_0} . Similar terms can be found in the equations describing the evolution of the other symptomatic infected compartments I^{V_1}, \dots, I^{V_N} ; see also Table 2.1.

The equation for $\frac{dA^{V_0}}{dt}$ in (2.1) describes the evolution of the individuals infected by the initial strain and having no symptoms (A^{V_0}). A proportion $(1 - p^{V_0})$ of susceptibles can become infected and have no symptoms, and as before there is a probability of infection following contact with other symptomatic individuals $S\alpha_i^{V_0}I^{V_0}$ or asymptomatic individuals $S\alpha_a^{V_0}A^{V_0}$. In

addition, individuals can leave this asymptomatic class following recovery at a rate $+b^{V_0}$. We remind the reader that the asymptomatic persons cannot die. Similar terms can be found in the equations describing the evolution of the other compartments A^{V_1}, \dots, A^{V_N} ; see also Table 2.1.

The equation for $\frac{dR}{dt}$ in (2.1) describes the evolution of recovered individuals. The terms that appear in this equation describe the recovery of infected and asymptomatic individuals, as discussed above.

The equation for $\frac{dD}{dt}$ in (2.1) describes the time-evolution of COVID-19-dead individuals. The terms in this equation are the death terms that we discussed above for the symptomatic infected compartments.

The equation for $\frac{dS}{dt}$ in (2.1) describes the time-evolution of the susceptible people. These individuals leave the compartment S when becoming infected (after contact with symptomatic or asymptomatic people).

All parameters involved in this general model (2.1) with N viral variants are summarized in the Table 2.1. In the following we discuss briefly the calculation of the basic reproduction number R_0 for this general model.

Symbol	Biological interpretation	Unit
$\mu^{V_0}, \mu^{V_1}, \dots, \mu^{V_N}$	Mortality rate due to the initial virus and to other N variant	day^{-1}
$\frac{1}{\delta^{V_0}}, \frac{1}{\delta^{V_1}}, \dots, \frac{1}{\delta^{V_N}}$	Average time of infection for symptomatic individuals	day
$\frac{1}{b^{V_0}}, \frac{1}{b^{V_1}}, \dots, \frac{1}{b^{V_N}}$	Average time of infection for asymptomatic individuals	day
$\alpha_i^{V_0}, \alpha_i^{V_1}, \dots, \alpha_i^{V_N}$	Transmission rate of variants and initial virus from symptomatic people	$size^{-1} \times day^{-1}$
$\alpha_a^{V_0}, \alpha_a^{V_1}, \dots, \alpha_a^{V_N}$	Transmission rates of variants and initial virus from asymptomatic people	$size^{-1} \times day^{-1}$
$p^{V_0}, p^{V_1}, \dots, p^{V_N}$	Probability that an individual infected with the initial virus, variant 1, .. variant N , is symptomatic	–

Table 2.1: Summary of parameters involved in model (2.1). Parameters $\alpha_i^{V_k}$ and $\alpha_a^{V_k}$ are respectively equal to $\frac{1}{N * j_i^k}$ and $\frac{1}{N * j_a^k}$, with N the size of the population considered (hence the units for these parameters are $1/(day \times size)$). Here, j_i^k and j_a^k are the average duration times between two contaminating contacts (with the strain k) by a symptomatic person and by an asymptomatic person.

2.2.2 R_0 calculation.

A fundamental tool in epidemiology is the basic reproduction number R_0 , which represents the number of secondary infections resulting from a single infectious individual introduced into a fully susceptible population [45, 172, 144]. Note that in general a population is not fully susceptible, with some individuals already having immunity/cross-immunity to the virus. Therefore, even if throughout this study we refer to the basic reproductive number R_0 , we actually

understand the effective reproduction number (i.e., the number of secondary infections resulting from a single infectious individual introduced into a population formed of susceptible and non-susceptible individuals); this will be more clear in Section 2.3 in the context of alpha and beta variants for COVID-19.

One method that can be used to calculate the basic reproduction number for the finite-dimensional system (2.1) makes use of the next generation matrix [172]. This method is based on the definition of R_0 as the dominant eigenvalue of the “next generation matrix” [45], i.e., a matrix that relates the numbers of newly infected individuals in various categories in consecutive generations [46]. Applying this method to model (2.1) we obtain the next generation matrix M below for the DFE $(0, 0, \dots, 0, S_0)$:

$$M = \begin{pmatrix} \frac{S_0 p^{V_0} \alpha_i^{V_0}}{\delta^{V_0} + \mu^{V_0}} & \frac{S_0 p^{V_0} \alpha_a^{V_0}}{b^{V_0}} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \frac{S_0 (1-p^{V_0}) \alpha_i^{V_0}}{\delta^{V_0} + \mu^{V_0}} & \frac{S_0 (1-p^{V_0}) \alpha_a^{V_0}}{b^{V_0}} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{S_0 p^{V_1} \alpha_i^{V_1}}{\delta^{V_1} + \mu^{V_1}} & \frac{S_0 p^{V_1} \alpha_a^{V_1}}{b^{V_1}} & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{S_0 (1-p^{V_1}) \alpha_i^{V_1}}{\delta^{V_1} + \mu^{V_1}} & \frac{S_0 (1-p^{V_1}) \alpha_a^{V_1}}{b^{V_1}} & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{S_0 p^{V_N} \alpha_i^{V_N}}{\delta^{V_N} + \mu^{V_N}} & \frac{S_0 p^{V_N} \alpha_a^{V_N}}{b^{V_N}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \frac{S_0 (1-p^{V_N}) \alpha_i^{V_N}}{\delta^{V_N} + \mu^{V_N}} & \frac{S_0 (1-p^{V_N}) \alpha_a^{V_N}}{b^{V_N}} \end{pmatrix}.$$

Thus, we obtain the following formula for R_0 :

$$R_0 = \max \left\{ \frac{S_0 p^{V_j} \alpha_i^{V_j}}{\delta^{V_j} + \mu^{V_j}} + \frac{S_0 (1-p^{V_j}) \alpha_a^{V_j}}{b^{V_j}} ; j = 0, 1, \dots, N \right\}. \quad (2.2)$$

Each eigenvalue consists only of the parameters corresponding to a single strain. It is like there are several epidemics at the same time, and they don't interfere with each other. By obtaining a value of R_0 from the available data (see Section 2.3), we will be able to conclude which variant takes over the others.

2.3 Parameters estimation for a 2 variant-model ($N = 2$): alpha and beta/gamma variants.

Throughout the rest of this paper we focus on a simpler model with only two variants, (i.e., $N = 2$), and we use the available data to obtain an estimate for R_0 (or rather the effective reproduction number, as discussed above). We estimate the 18 parameters involved in model (2.1) and in equation (2.2) using a Particle Swarm Optimization algorithm.

2.3.1 Data.

The data we use in this study is from Geodes (i.e., the cartographic observatory of epidemiological indicators produced by Public Health France ¹), and covers the period between 12th

¹<https://geodes.santepubliquefrance.fr>

February and 7th May 2021, because before the 12 February the different strains of the virus were not recorded (only virus presence was recorded). Moreover, we consider data only until 7th May to avoid the effects of vaccines (since in France the vaccination really started off in May). We focus on the percentages of positive RT-PCR tests identifying the initial strain, the alpha variant (which appeared in France since mid-December 2020) and the beta & gamma variants (present in France since end of December 2020 & beginning of February 2021, respectively), calculated over a 7-day period. This period allows to remove the effect of reduced testing on Sundays. The data can be seen in Tables 2.4, 2.5 and 2.6, in Appendix 2.6. Note that on Geodes, the data for the beta and gamma variants are presented together, and for this reason in this study we combine them into a single variant (called variant 2 in the next section).

On Geodes, the data included also percentages of a so-called "indeterminate variant". To remove this indeterminate variant (so we can have only the initial strain, the alpha variant and the beta/gamma variant), we considered the following approach. Denote the alpha strain by α , the beta strain by β and the initial strain by V_0 . Then we calculate:

$$\text{new percentage of } \alpha = \frac{\text{percentage of } \alpha}{\text{Total}},$$

with

$$\text{Total} = \text{percentage of } \alpha + \text{percentage of } \beta + \text{percentage of } V_0.$$

Similar calculations were performed to obtain the new percentages for the beta/gamma variants, as well as the initial strain.

The number of new confirmed cases per day in France is available on the official french public data site². These data are summarised in Figure 2.7, in Appendix. To remove the effects of Sunday testing, when fewer RT-PCR tests are carried out, we take an average over 7 days at each time point, to correspond to the values of the percentages of the variants. These data are shown in Figure 2.8 in Appendix.

From the percentages of each variant as well as the number of people infected at each time point t (i.e., day), we obtain three datasets corresponding to the number of new cases per day for each of the three strains. These three datasets are of size 85 corresponding to the period from February 12 to May 7. However, the different symptomatic infected compartments (I) in system (2.1) (with $N = 2$) count the current numbers of infected individuals and not the newly infected per day. To transform the data so that we can use it to parametrise our model, we assume that individuals stay an average of 13 days in a symptomatic compartment before recovering [67]. By including this recovery delay, we reduced the size of the three datasets from 85 to 73 days:

$$I_{\text{new}}[i] = \sum_{k=0}^{12} I_{\text{original data}}[i+k], \quad \forall i \in [1, 73] \quad (2.3)$$

with I_{new} denoting the rescaled cumulative data that consider the assumption of 13 days infections (i.e., we sum up all daily infections $I_{\text{original data}}$ that took place over the past 13 days), which is then used to parametrise the mathematical model.

The evolution of the three infected compartments can be seen in Figure 2.2. Note that the curve for the infected population with the alpha variant (panel (b)) starts decreasing around day $t = 50$ (marked by the vertical dashed line). This corresponds to 2 April 2021, when the French government imposed a 4-weeks national lockdown (which lasted until 3 May). At the

²The data are available at the following address: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/synthese-des-indicateurs-de-suivi-de-lepidemie-covid-19/>

same time, the beta/gamma variant starts to increase slightly until $t \approx 60$, after which it decreases as well.

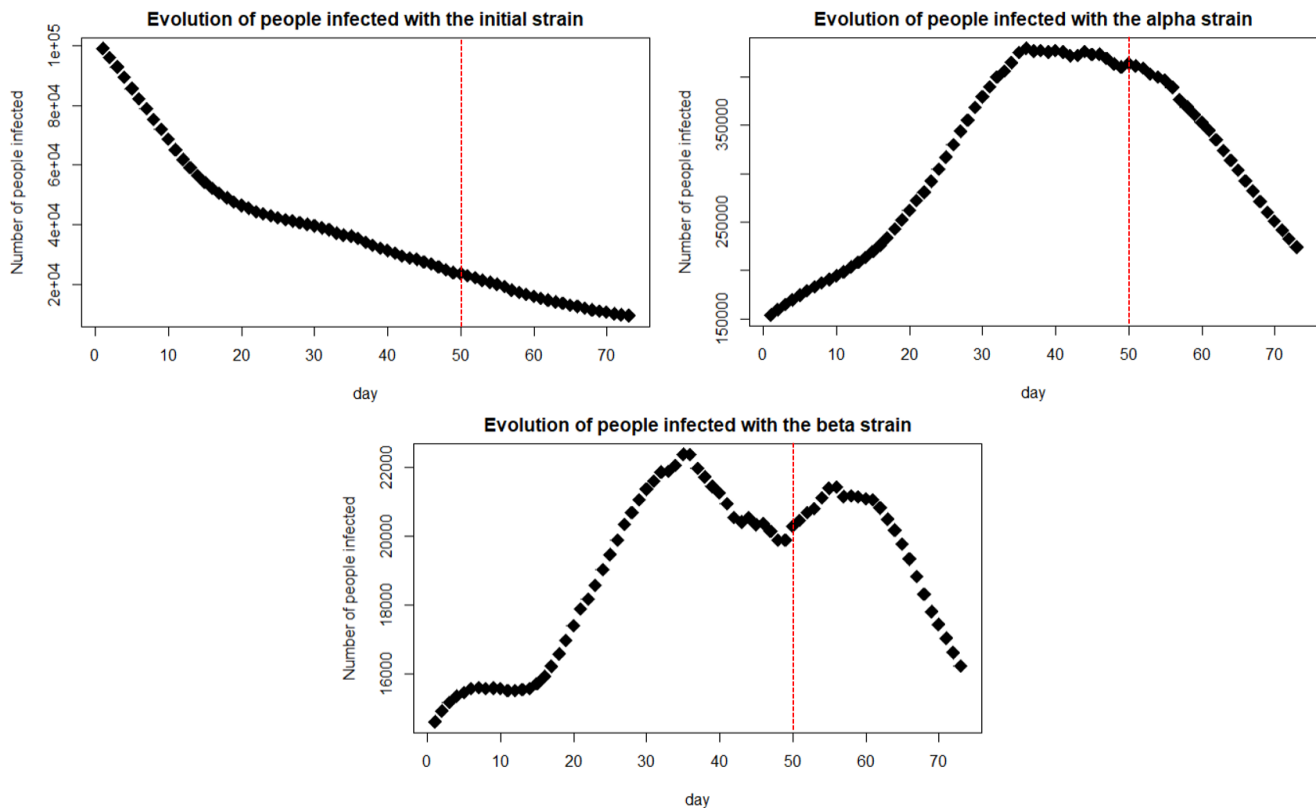


Figure 2.2: The evolution of I^{V_0} , I^{V_1} and I^{V_2} , as given by data on Geodes (see also Tables 2.4, 2.5 and 2.6). This is the rescaled data that includes the assumption of 13 days in the infected compartments.

Data for initial population sizes. For the numerical simulations performed throughout the rest of the paper, we consider the following initial population sizes:

- Using the latest census data from mainland France [1], in this study we assume that the total population of France is 64000000. We consider this initial condition because on 12 February 2021 (when we start our investigation into the dynamics of these different variants) there were 3,267,386 people in France who recovered from the disease (i.e., $R(0) = 3267386$) and 81,448 people who died (i.e., $D(0) = 81448$) [3].
- For the infected sub-populations, we use the datasets in Tables 2.4, 2.5 and 2.6: $I_{\text{initial}}[1] = 99128.5$ (the first value of the first dataset), $I_{\text{alpha}}[1] = 154239.5$ (the first value of the second dataset), $I_{\text{gamma/beta}}[1] = 14597.74$ (the first value of the third dataset). Regarding the infected people, we assume that 85% are symptomatic and 15% are asymptomatic [181], and that the asymptomatic are not tested the same way as the symptomatic infected individuals and thus we take $I^{V_0}(0) = I_{\text{initial}}[1]$, $A^{V_0}(0) = I_{\text{initial}}[1] * \frac{0.15}{0.85}$, $I^{V_1}(0) = I_{\text{alpha}}[1]$, $A^{V_1}(0) = I_{\text{alpha}}[1] * \frac{0.15}{0.85}$, $I^{V_2}(0) = I_{\text{gamma/beta}}[1]$, $A^{V_2}(0) = I_{\text{gamma/beta}}[1] * \frac{0.15}{0.85}$.
- For the Susceptible population, we need to subtract from the total population the number

of individuals infected with the different variants:

$$S(0) = 64000000 - I_{\text{initial}}[1] - I_{\text{alpha}}[1] - I_{\text{gamma/beta}}[1] - 3267386 - 81448 = 60383200.3$$

2.3.2 Particle Swarm Optimization.

The Particle Swarm Optimization (PSO) algorithm was created in 1995 by Russel Eberhart, electrical engineer, and James Kennedy, social psychologist [97], and it is inspired by the collective behaviour of flocks of birds or schools of fish. For the PSO, the particle (i.e., potential solution of the model) moves by making allowances between getting closer to the optimal solution visited and getting closer to the solutions found in its neighborhood. This optimization algorithm performs well on parameter optimization for ordinary differential equation models [8], but convergence to the overall optimal solution is not always guaranteed. In the following we describe how we apply this PSO algorithm to identify the parameters of our model (2.1) with two SARS-CoV-2 variants, using the data described above.

Objective function and search bounds for PSO.

For each viral strain we calculate the residual sum of squares

$$RSS^k(\theta) = \sum_{i=1}^{75} (y^k(t_i) - \hat{y}^k(t_i))^2, \quad \text{with } k \in \{V_0, V_1, V_2\} \quad (2.4)$$

where

- $\theta = (\alpha_i^{v_0}, \alpha_a^{v_0}, p^{v_0}, b^{v_0}, \delta^{v_0}, \mu^{v_0}, \alpha_i^{v_1}, \alpha_a^{v_1}, p^{v_1}, b^{v_1}, \delta^{v_1}, \mu^{v_1}, \alpha_i^{v_2}, \alpha_a^{v_2}, p^{v_2}, b^{v_2}, \delta^{v_2}, \mu^{v_2})$.
- $y^k(t_i)$ describe the empirical observations at time t_i corresponding to the number of individuals infected by strain $k \in \{V_0, V_1, V_2\}$.
- $\hat{y}^k(t_i)$ describe the numerical predictions at time t_i for the individuals infected by strain $k \in \{V_0, V_1, V_2\}$ (as given by system (2.1) with $N = 2$).

The objective function to be minimized is therefore

$$RSS(\theta) = RSS^{V_0}(\theta) + RSS^{V_1}(\theta) + RSS^{V_2}(\theta). \quad (2.5)$$

Based on reasonable parameter bounds (see discussion below), we constrain our search space with lower and upper bounds for θ :

$$\begin{aligned} \text{lower bound} = & (1/(64000000 * 25), 1/(64000000 * 25), 0.55, 1/13, 1/13, 1/13, \\ & 1/(64000000 * 25), 1/(64000000 * 25), 0.55, 1/13, 1/13, 1/13, \\ & 1/(64000000 * 25), 1/(64000000 * 25), 0.55, 1/13, 1/13, 1/13). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{upper bound} = & (1/(64000000 * 1), 1/(64000000 * 1), 0.9, 1/3, 1/3, 1/5, \\ & 1/(64000000 * 1), 1/(64000000 * 1), 0.9, 1/3, 1/3, 1/5, \\ & 1/(64000000 * 1), 1/(64000000 * 1), 0.9, 1/3, 1/3, 1/5). \end{aligned}$$

This means that infected people take at most 25 days and at least 1 day to infect a person [11]. Indeed, the transmission rate has been estimated at $5.0981280 \times 10^{-12}$ for the whole world [114] which corresponds to $1/(7,870,000,000 \times 5.0981280 \times 10^{-12}) = 24.9$ days to transmit the virus (because $N=7,870,000,000$ is the world population). The symptomatic proportion is between 0.55 and 0.9 [181], a symptomatically-infected person takes between 3 days [149] and 13 days [67] to recover, and between 5 days [60] and 13 days to die (also to match our infection hypothesis [67]).

2.3.3 Parameter estimation

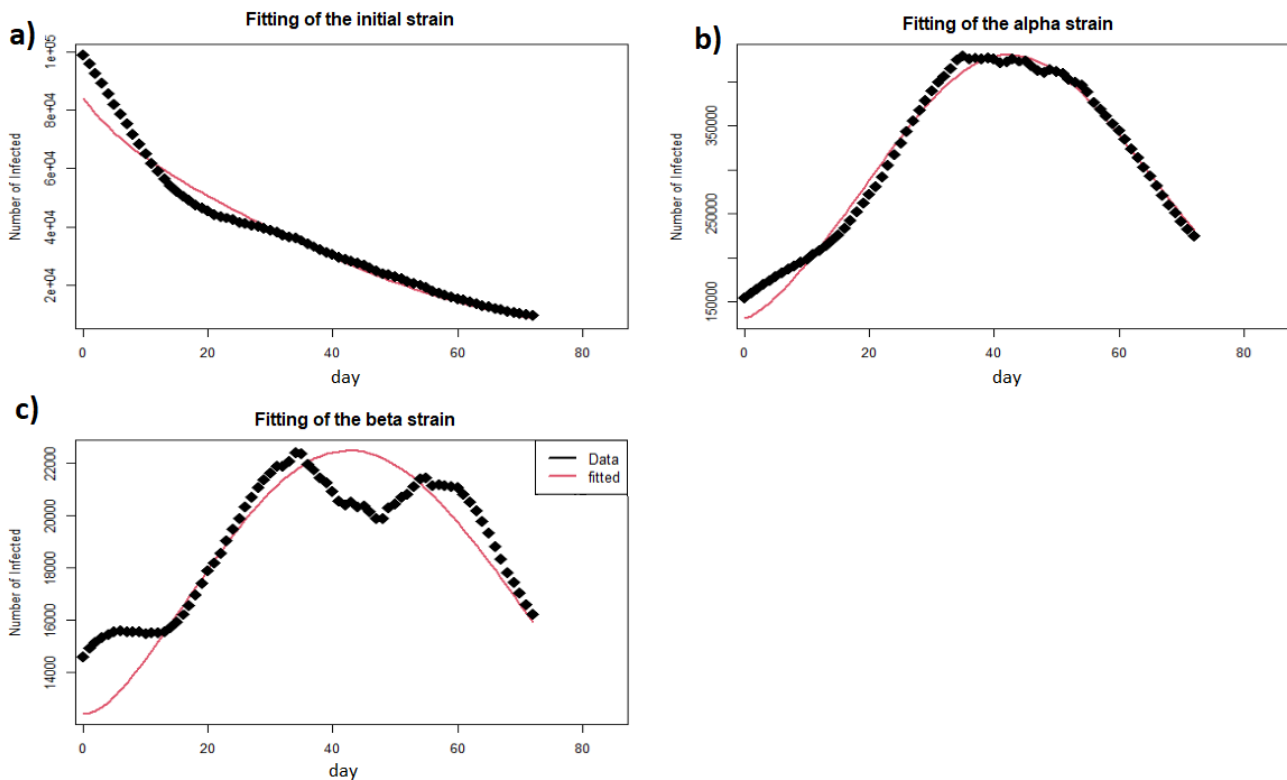


Figure 2.3: Fitting the numerically-predicted infection curves (red curves) for the three strains, to the data collected from Geodes (black dots). The fit was performed using the Particle Swarm Optimisation (PSO) algorithm.

In Figure 2.3 we show the best fit between the data collected from Geodes [2] on infected individuals (black dots), and the numerically-predicted number (red curve) of individuals infected with (a) initial strain, (b) alpha strain, (c) beta/gamma strain. The parameters for which the numerical solutions were obtained are summarised in Table 2.2, while Table 2.3 gives the biological interpretation of these parameters. The parameters $\alpha_i^{V_k}$ and $\alpha_a^{V_k}$ are respectively equal to $\frac{1}{N * j_i^k}$ and $\frac{1}{N * j_a^k}$, with N the size of the population considered, j_i^k and j_a^k the average duration between two contaminating contacts by a symptomatic person and by an asymptomatic person by the strain k . For the biological interpretation of the other parameters see Table 2.1.

The fit of the individuals infected with the initial and alpha strain is relatively good. In contrast, the fit of individuals infected with the beta strain is quite poor for time $t \in [0, 10]$ days

and $t \in [40, 60]$ days.

The evolution of asymptomatic infected people is presented in the Figure 2.4. We see that the number of asymptomatic individuals infected with the initial strain increases at the beginning and then decreases (following the trend of symptomatic infected individuals). The asymptomatic individuals infected with the other two variants (alpha and beta) follow the same general pattern as the symptomatic individuals but with fewer cases.

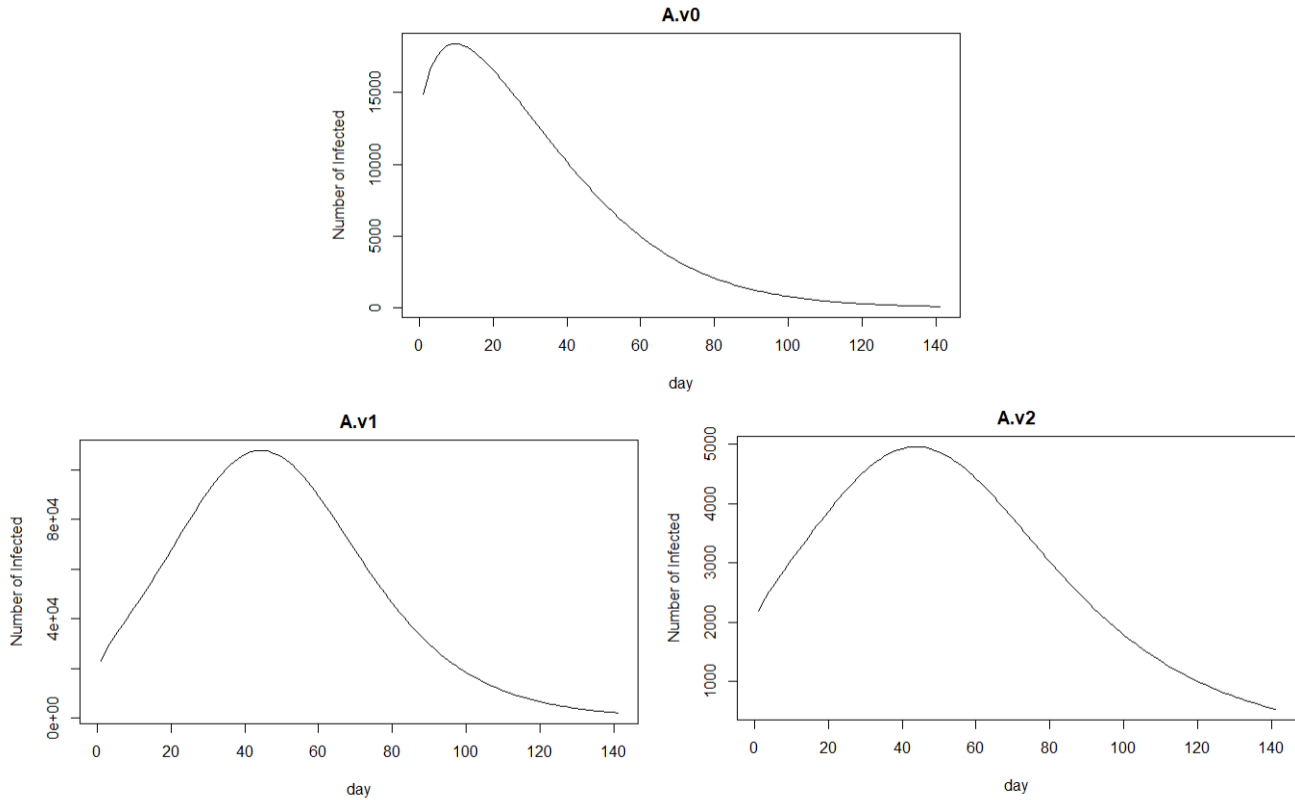


Figure 2.4: Time-evolution of the three asymptomatic compartments of model (2.1).

Symbol	Value	Symbol	Value	Symbol	Value
$\alpha_i^{V_0}$	2.198814e-09	$\alpha_i^{V_1}$	6.748454e-09	$\alpha_i^{V_2}$	1.970476e-09
$\alpha_a^{V_0}$	2.580832e-09	$\alpha_a^{V_1}$	1.099686e-08	$\alpha_a^{V_2}$	1.353279e-08
p^{V_0}	7.594355e-01	p^{V_1}	8.531318e-01	p^{V_2}	8.229163e-01
b^{V_0}	1.490951e-01	b^{V_1}	2.949318e-01	b^{V_2}	2.110977e-01
δ^{V_0}	7.926397e-02	δ^{V_1}	3.122869e-01	δ^{V_2}	1.194538e-01
μ^{V_0}	7.727916e-02	μ^{V_1}	1.184327e-01	μ^{V_2}	9.728384e-02

Table 2.2: Parameter values estimated from Geodes data using the PSO algorithm.

Looking at the numbers in Tables 2.3 and 2.2 we see that the people who die the fastest are those affected by the alpha variant. Indeed, $\mu^{V_1} > \mu^{V_2} > \mu^{V_0}$. (Note that this result is also supported by the values of the case fatality rate (CFR) for each of the three variants: $CFR^0 = 5.94\%$; $CFR^1 = 9.48\%$; $CFR^2 = 7.98\%$.) In addition, people who take the least time to transmit the virus are those affected by the alpha variant which is consistent with the fact that it is said

Viral strain	Parameter interpretation	Value
V_0	Number of days for a contaminating contact with a symptomatic	7.11
	Number of days for a contaminating contact with a asymptomatic	6.05
	Percentage of symptomatic individuals	0.76
	Asymptomatics: number of days to recover	6.71
	Symptomatics: number of days to recover	12.62
	Number of days before dying	12.94
V_1 (alpha)	Number of days for a contaminating contact with a symptomatic	2.31
	Number of days for a contaminating contact with a asymptomatic	1.42
	Percentage of symptomatic individuals	0.85
	Asymptomatics: number of days to recover	3.39
	Symptomatics: number of days to recover	3.20
	Number of days before dying	8.44
V_2 (beta/ gamma)	Number of days for a contaminating contact with a symptomatic	7.93
	Number of days for a contaminating contact with a asymptomatic	1.15
	Percentage of symptomatic individuals	0.82
	Asymptomatics: number of days to recover	4.73
	Symptomatics: number of days to recover	8.37
	Number of days before dying	10.28

Table 2.3: Biological interpretation of parameters estimated here.

to be more transmissible. There are a higher number of days for the transmission of the disease to symptomatic people than for the asymptomatic people, and this is true for all three cases.

2.4 Results.

2.4.1 Estimation of the basic reproduction number.

To calculate the value of R_0 , we have computed three non-zero eigenvalues for the next generation matrix: $\lambda_0 = 0.898367$ (corresponding to the initial strain), $\lambda_1 = 1.141363$ (corresponding to the alpha strain), $\lambda_2 = 1.140814$ (corresponding to the beta/gamma strain). It is clear that the two variants (with $R_0 = 1.14$) are more contaminating than the initial strain (with $R_0 = 0.898$). Both alpha and beta variants have very close values, so we can conclude at first that they have a similar intensity, at least for France, in the absence of vaccination. Note that this R_0 value is consistent with the value calculated by other French studies that investigated COVID-19 transmission during the same period of time [9].

2.4.2 Local sensitivity analysis.

We now investigate the impact on R_0 when we vary by one day the biological parameter estimates given in Table 2.3. For example, if we estimated at 7.11 the number of days required for the transmission of the disease by a symptomatic person, we now consider the interval

[6.11,8.11] days. Each time we vary one parameter, while fixing all other parameters. The results are presented in Figure 2.5.

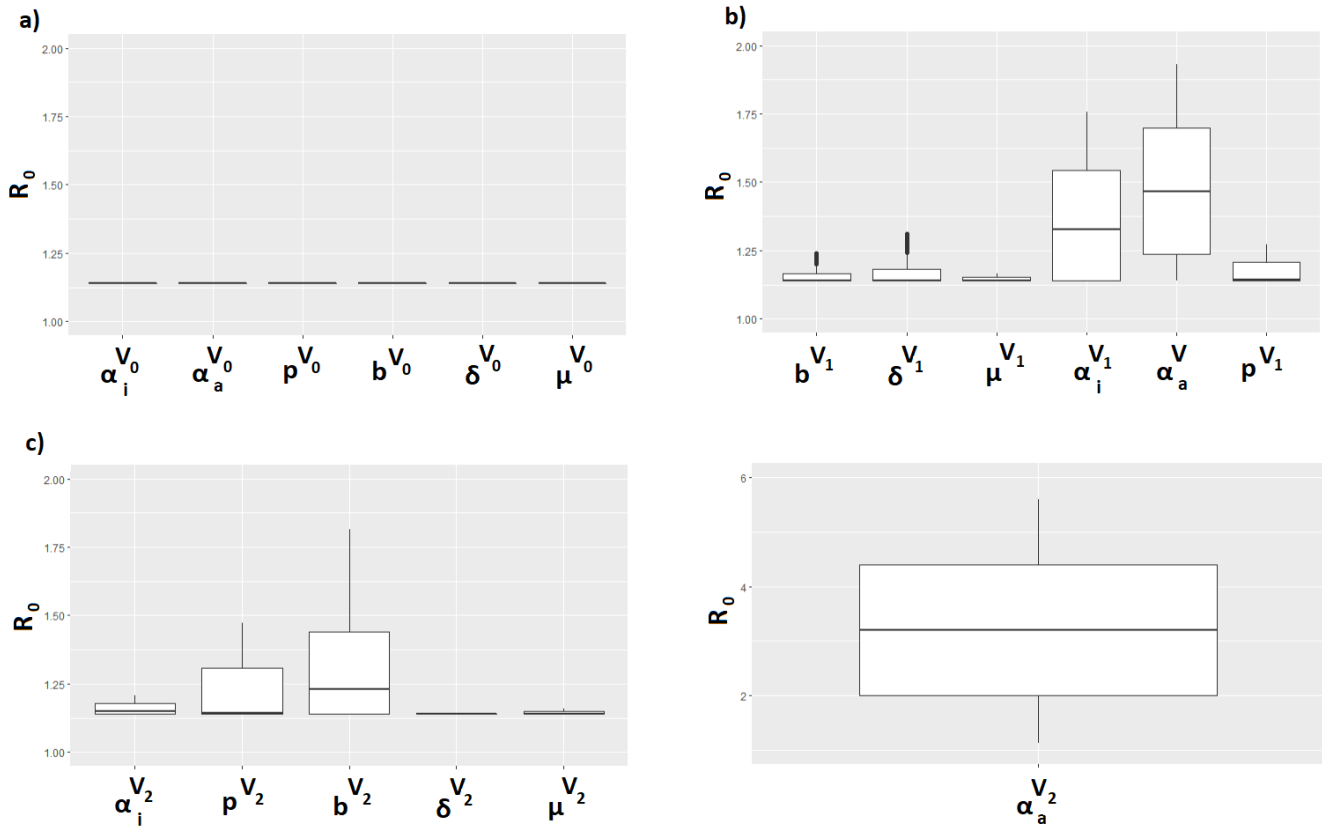


Figure 2.5: Local sensitivity of R_0 when we vary: (a) parameters associated with the original strain V_0 ; (b) parameters associated with the alpha strain V_1 ; (c) parameters associated with the beta/gamma strain V_2 . The right-hand sub-panel in (c) shows, on a much larger vertical axis, R_0 as we vary $\alpha_a^{V_2}$.

First, we see in Figure 2.5(a) that the parameters of the initial strain do not impact R_0 because the corresponding value is never the maximum among the three eigenvalues of the next generation matrix. For the alpha variant (Figure 2.5(b)), we see that R_0 is especially sensitive to $\alpha_i^{V_1}$ and $\alpha_a^{V_1}$, parameters describing the transmission of infection following contacts with symptomatic and asymptomatic infected individuals. Thus, reducing the contacts (e.g., via lockdown) could lead to a reduction in R_0 . Also notice that none of the parameters related to the alpha variant increase R_0 above 2. For the beta/gamma variants (Figure 2.5(c)), we see that R_0 is very sensitive to $\alpha_a^{V_2}$. Changes in this parameter can increase R_0 up to $R_0 \approx 6$ (unlike the case for the alpha variant, where R_0 was always below 2). This shows us the importance of controlling the $\alpha_a^{V_2}$ parameter to be able to control the outbreak of the beta/gamma variant. Another parameter that impacts R_0 is b^{V_2} , the recovery rate of asymptomatic individuals. This shows the key role of the asymptomatic people in the rapid spread of the beta/gamma strain.

2.4.3 Global sensitivity analysis for the infected compartments

Since knowledge about model parameters is incomplete (especially knowledge about the role of asymptomatic people on disease transmission), we are now performing a global sensitivity and uncertainty analysis of the different infected compartments, where we vary all parameters at the same time. To this end, we consider a classical approach that combines the Latin Hypercube Sampling (LHS) with the Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC) [113]. The parameters are varied in the same way as before (i.e., by one day for each of the rates), and the sample size for the LHS is 100.

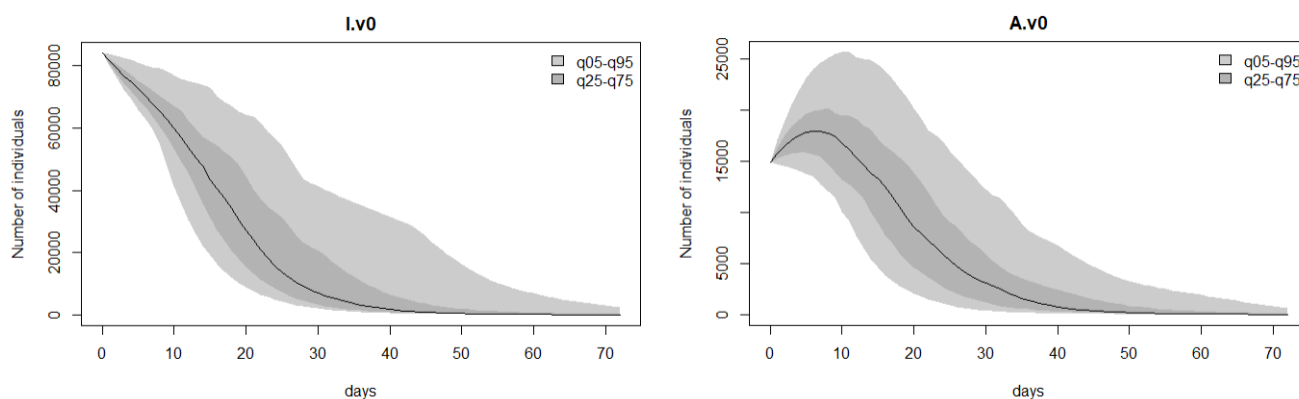


Figure 2.6: Uncertainty in the $I^{V_0}(t)$ and $A^{V_0}(t)$, as we vary by a maximum of ± 1 day all model parameters (according to the LHS scheme).

In Figure 2.6 we show the variation in the number of individuals infected with the original strain, as we vary all model parameters. The black curves show the median time evolution of $I^{V_0}(t)$ and $A^{V_0}(t)$, while the gray regions show the range between quantiles $q_{25} - q_{75}$ and $q_5 - q_{95}$. We can see that both I^{V_0} and A^{V_0} are very sensitive for $t \in [10, 30]$ days. For example, a 1-day change in the various transition rates incorporated into the model, leads on day $t = 10$ (i.e. February 22) to a variation between 50,000 to 80,000 in the symptomatic infected people (I^{V_0}), and a variation between 10,000 to 25,000 asymptomatic infected people approximately. In Figure 2.7 we show the variation in the number of individuals infected with the alpha strain,

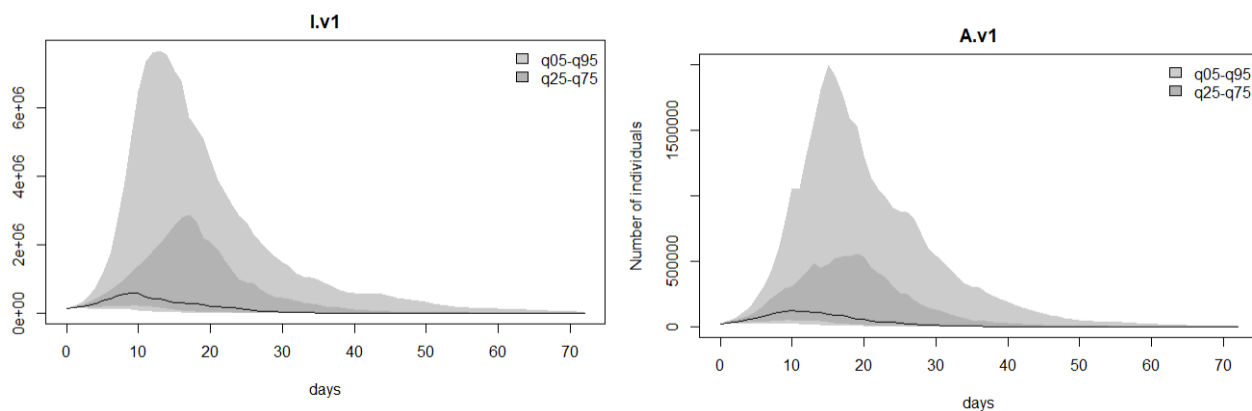


Figure 2.7: Uncertainty in the $I^{V_1}(t)$ and $A^{V_1}(t)$ as we vary by a maximum of ± 1 day all model parameters (according to the LHS scheme).

as we vary all model parameters. Note here the change in the maximum peak of both I^{V_1} and

A^{V_1} : not only the amplitude but also the shift in time: from day $t \approx 9$ for the median black curve, to day $t \approx 13$ for the $q_5 - q_{95}$ quantiles. If we compare these results with the results in Figure 2.8 for the beta/gamma strain, we observe that while the maximum for I^{V_1} is reached around $t = 13$ days, for I^{V_2} the maximum is reached for $t \approx 9$ days. Therefore, the beta/gamma strains are more aggressive. Moreover, by comparing Figures 2.7-2.8, we see that I^{V_2} and A^{V_2} could reach much higher amplitudes (i.e., 10-fold higher) compared to I^{V_1} and A^{V_1} . We will return to this aspect in the Discussion section 2.5.

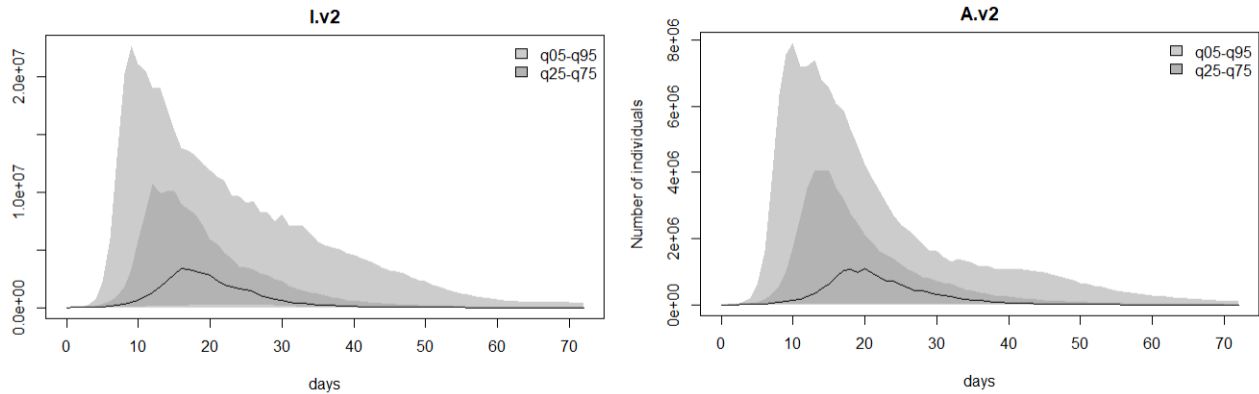


Figure 2.8: Uncertainty in the $I^{V_2}(t)$ and $A^{V_2}(t)$ as we vary by a maximum of ± 1 day all model parameters (according to the LHS scheme).

Finally, for completeness, in Figure 2.9 we also show the time-variation in the recovered $R(t)$ and dead $D(t)$ people. Again, we see a large variability in the outcome between days $t = 10$ and $t = 30$ which, for $D(t)$ lasts also for $t > 30$ days.

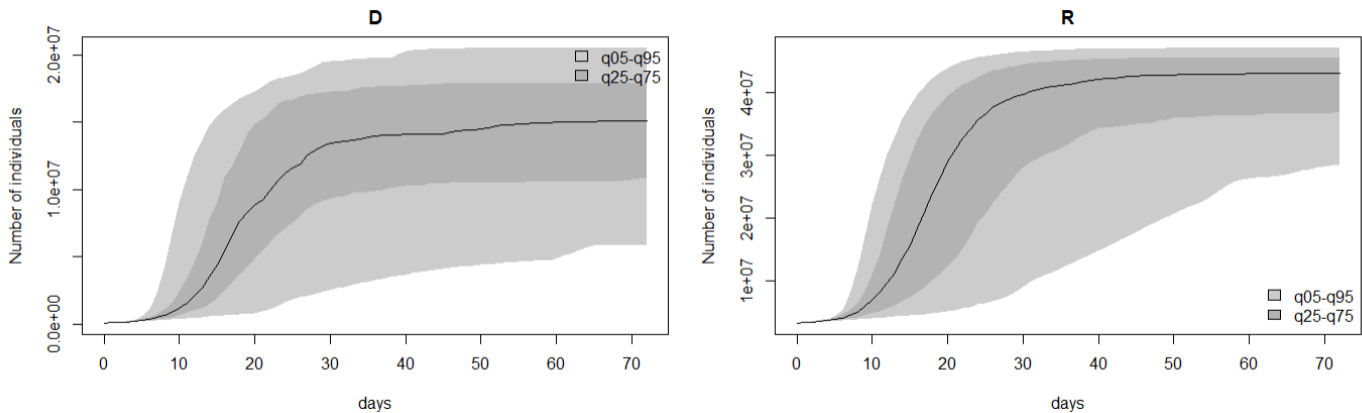


Figure 2.9: Uncertainty in the $R(t)$ and $D(t)$ as all model parameters are varied by one day.

To quantify the sensitivity of model outcomes (i.e., number of symptomatic and asymptomatic infected individuals) to changes in model parameters, and identify the critical parameters, in Figures 2.10-2.12 we show the Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC) – a sampling-based measure for nonlinear but monotonic relationships between inputs and outputs [113].

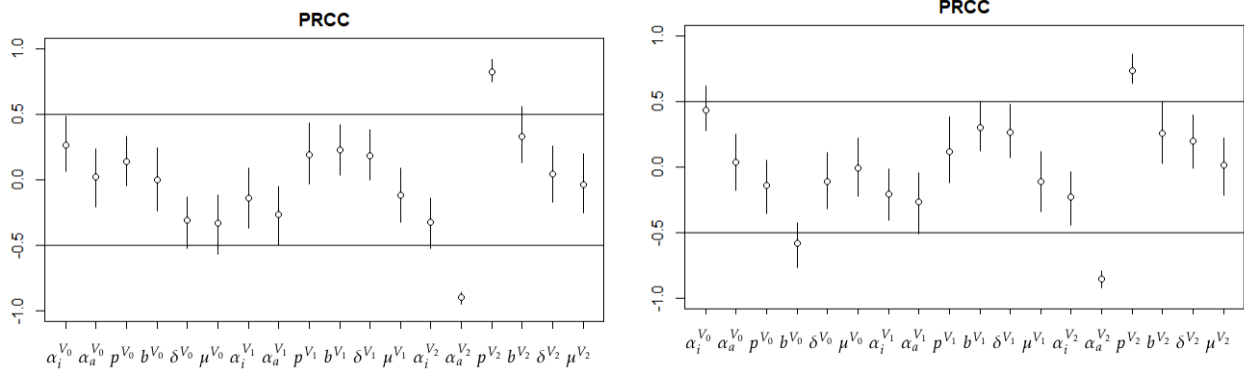


Figure 2.10: PRCC of I^{V_0} and A^{V_0} .

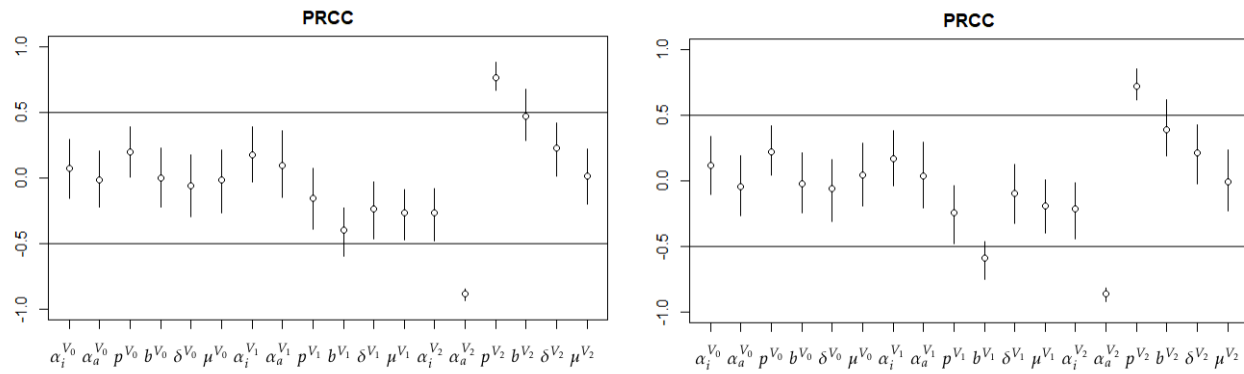


Figure 2.11: PRCC of I^{V_1} and A^{V_1} .

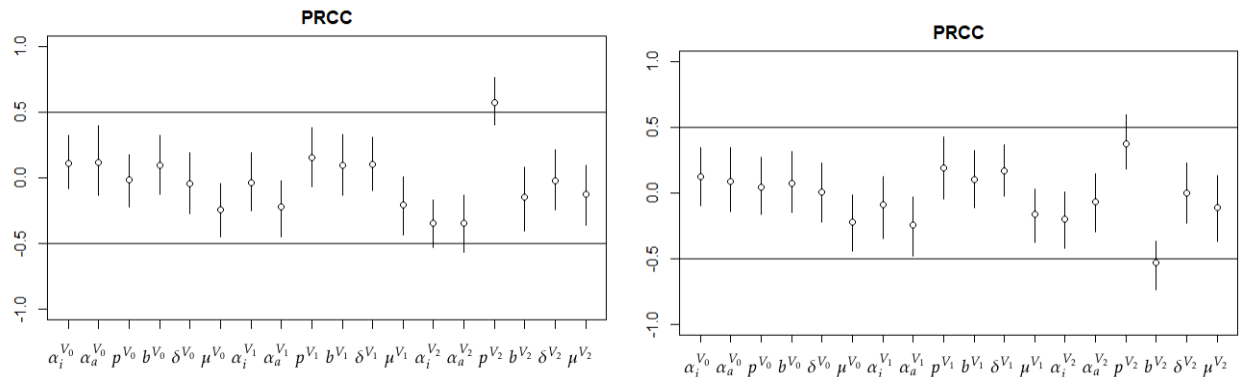


Figure 2.12: PRCC of I^{V_2} and A^{V_2} .

We see here that the parameters with the greatest impact on the outcome (i.e., parameters with PRCC indexes above 0.5 and below -0.5) are:

- For I^{V_0} : parameters μ^{V_0} , $\alpha_a^{V_2}$, p^{V_2} and b^{V_2} ; while for A^{V_0} : parameters $\alpha_i^{V_0}$, b^{V_0} , $\alpha_a^{V_2}$, and p^{V_2} ;
- For I^{V_1} : parameters b^{V_1} , $\alpha_a^{V_2}$, p^{V_2} and b^{V_2} ; while for A^{V_1} : parameters b^{V_1} , $\alpha_a^{V_2}$, p^{V_2} and b^{V_2} ;
- For I^{V_2} : parameter p^{V_2} and $\alpha_a^{V_2}$; while for A^{V_2} : parameters b^{V_2} and p^{V_2} .

First we observe that due to the interactions between the model variables, parameters associated with the second variant (V_2) impact the infections with the original (V_0) strain and the infections with the first variant (V_1). For example, p^{V_2} impacts not only I^{V_2} and A^{V_2} , but also I^{V_0} , A^{V_0} , I^{V_1} and A^{V_1} , which suggest that the people infected by beta/gamma strain could have a strong impact on the overall evolution of epidemics. This is despite the fact that for R_0 , the impact of beta/gamma variant was decoupled from the impact of the original variant and alpha variant (see Eqn. (2.2)).

2.5 Discussion & Conclusion.

In this paper we investigated the evolution of COVID-19 epidemic in France between February-May 2021 in the presence of multiple viral strains, while estimating the parameters that characterise this epidemic. The time interval for the data was chosen to reduce the impact of vaccination on the results (although other control measures such as masks and social distancing were still in place in France during this period). We focused on three viral variants identified in the data: the original (i.e., march 2020) SARS-CoV-2 variant, the alpha variant (first detected in the UK) and the beta/gamma variant (first detected in South Africa and in Brazil). The last two were considered together here, because in France the tests did not discriminate between them.

First, we showed that the value for R_0 was given by the maximum of three basic reproduction values corresponding to the three different variants. This suggested a sort of decoupling between the evolution of different variants, the most transmissible one having the greatest influence on the evolution of the outbreak. Using French data on Geodes [2] and a PSO algorithm, we estimated $R_0 = 1.14$, consistent with the value estimated by other French studies [9]. Moreover, this R_0 value was similar for the alpha and beta/gamma variants, but larger than the value corresponding to the original strain (thus suggesting that between February-May the alpha and beta/gamma variants were more transmissible than the original strain). A local sensitivity analysis for R_0 showed that the parameters with the largest impact were the transmission rates of symptomatic and asymptomatic individuals; see Figure 2.5.

In regard to parameter estimation (see Table 2.3) we also found a higher number of days necessary to create contaminating contacts for the symptomatic people than for the asymptomatic people (for all three variants). This unexpected result could be explained by the fact that asymptomatic people come into contact with more peers ignoring distancing rules. The results in Table 2.3 show also that the number of days to recover when symptomatic is slightly lower than for asymptomatic people for the alpha variant, while it is almost twice more for the other strains. It would be interesting to investigate whether there is a specificity of the alpha variant in contrast to the other variants. At this point we could not find any epidemiological data to test the validity of this theoretical result.

Second, a global sensitivity and uncertainty analysis identified the variations in the amplitude of symptomatic and asymptomatic infections for all three strains, as well as the day when these infections peak (see Figures 2.6, 2.7 and 2.8). Moreover, the PRCC analysis identified some critical parameters for the evolution of the epidemics (see Figures 2.10, 2.11 and 2.12). The interesting result was that parameters associated with the V_2 variant (p^{V_2}) seemed to impact also the evolution of infections with the V_0 and V_1 variants, thus suggesting that the infections with the different viral strains are not really decoupled (as suggested by the R_0 formula (2.2)).

The uncertainty analysis also showed that the evolution of those infected with the beta/gamma

strain i.e. V^2 has more uncertainty compared to the other two strains (when we vary the interaction rates by one day).

Also in regard to the uncertainty of the results in this study, we need to mention the fact that since we could not find mortality data for each of the different strains discussed here, the exact identification of parameters μ^{V_i} actually depends on all other model parameters listed in Table 2.2.

Throughout this study we chose the average infection period to be 13 days, since this was similar to other published studies [67]. Even reducing this period by 1-2 days did not seem to lead to significant changes. However, in the future it would be interesting to investigate model dynamics when we change (increase/decrease) this infection period in a more significant way.

This study focused on the dynamics of COVID-19 epidemics in the presence of alpha and beta/gamma strains, with distancing measures (and masks worn indoor and outdoor) but no vaccinations (as the vaccination program in France really took off in May 2021). Our results about the potential large amplitude in the infections with beta and gamma strains, can be understood in this context: these strains would have caused a disastrous outbreak situation if the situation had not changed with the arrival of the vaccine. The subsequent emergence of the delta variant also changed the dynamics of the epidemics, and if we include it into our model (2.1) the simulation results and predictions will inevitably change.

The study can be further extended to the new SARS-CoV-2 variants that are appearing, which might avoid the anti-viral immune responses generated by the vaccination. In regard to this, a very recent review [110] discussed vaccine effectiveness in the context of the multiple SARS-CoV-2 variants that emerged over the last months, and concluded that since a large number of variants have mutations mainly associated with the spike protein, which is also a key component of most of the vaccines on the market, vaccine efficacy needs to be assessed for each variant. While some vaccine efficacy studies have been published for earlier variants [20], many more such studies are ongoing.

2.6 Appendix

Geodes Data Set

In Tables 2.4-2.8 below we summarise the Geodes data [2] used throughout this study.

We note that the values in Table 2.7, corresponding to the number of cases on Mondays, are lower because fewer tests are carried out on Sundays and therefore fewer new cases are confirmed the next day. To remove this effect, we take an average over 7 days at each time, and obtain the data summarised in Table 2.8.

Date	Value	Date	Value	Date	Value
2021-02-12-2021-02-18	42,9	2021-02-13-2021-02-19	40,7	2021-02-14-2021-02-20	39,7
2021-02-15-2021-02-21	39,5	2021-02-16-2021-02-22	37,3	2021-02-17-2021-02-23	35,3
2021-02-18-2021-02-24	33,6	2021-02-19-2021-02-25	32,0	2021-02-20-2021-02-26	30,3
2021-02-21-2021-02-27	29,5	2021-02-22-2021-02-28	29,4	2021-02-23-2021-03-01	27,2
2021-02-24-2021-03-02	25,7	2021-02-25-2021-03-03	24,3	2021-02-26-2021-03-04	22,9
2021-02-27-2021-03-05	21,6	2021-02-28-2021-03-06	20,9	2021-03-01-2021-03-07	20,7
2021-03-02-2021-03-08	19,1	2021-03-03-2021-03-09	18,1	2021-03-04-2021-03-10	17,0
2021-03-05-2021-03-11	15,7	2021-03-06-2021-03-12	14,7	2021-03-07-2021-03-13	14,2
2021-03-08-2021-03-14	14,1	2021-03-09-2021-03-15	13,0	2021-03-10-2021-03-16	12,2
2021-03-11-2021-03-17	11,5	2021-03-12-2021-03-18	11,0	2021-03-13-2021-03-19	10,4
2021-03-14-2021-03-20	10,2	2021-03-15-2021-03-21	10,1	2021-03-16-2021-03-22	9,4
2021-03-17-2021-03-23	8,9	2021-03-18-2021-03-24	8,4	2021-03-19-2021-03-25	8,0
2021-03-20-2021-03-26	7,6	2021-03-21-2021-03-27	7,4	2021-03-22-2021-03-28	7,3
2021-03-23-2021-03-29	6,9	2021-03-24-2021-03-30	6,7	2021-03-25-2021-03-31	6,5
2021-03-26-2021-04-01	6,3	2021-03-27-2021-04-02	6,1	2021-03-28-2021-04-03	6,0
2021-03-29-2021-04-04	6,0	2021-03-30-2021-04-05	5,9	2021-03-31-2021-04-06	5,6
2021-04-01-2021-04-07	5,4	2021-04-02-2021-04-08	5,4	2021-04-03-2021-04-09	5,3
2021-04-04-2021-04-10	5,2	2021-04-05-2021-04-11	5,2	2021-04-06-2021-04-12	5,1
2021-04-07-2021-04-13	4,9	2021-04-08-2021-04-14	4,8	2021-04-09-2021-04-15	4,6
2021-04-10-2021-04-16	4,3	2021-04-11-2021-04-17	4,3	2021-04-12-2021-04-18	4,2
2021-04-13-2021-04-19	4,0	2021-04-14-2021-04-20	3,9	2021-04-15-2021-04-21	3,8
2021-04-16-2021-04-22	3,8	2021-04-17-2021-04-23	3,7	2021-04-18-2021-04-24	3,7
2021-04-19-2021-04-25	3,7	2021-04-20-2021-04-26	3,6	2021-04-21-2021-04-27	3,5
2021-04-22-2021-04-28	3,4	2021-04-23-2021-04-29	3,4	2021-04-24-2021-04-30	3,4
2021-04-25-2021-05-01	3,4	2021-04-26-2021-05-02	3,4	2021-04-27-2021-05-03	3,3
2021-04-28-2021-05-04	3,4	2021-04-29-2021-05-05	3,3	2021-04-30-2021-05-06	3,4
2021-05-01-2021-05-07	3,4	2021-05-02-2021-05-08	3,4	2021-05-03-2021-05-09	3,4
2021-05-04-2021-05-10	3,3	2021-05-05-2021-05-11	3,2	2021-05-06-2021-05-12	3,3
2021-05-07-2021-05-13	3,2				

Table 2.4: Percentage of initial strain.

Date	Value	Date	Value	Date	Value
2021-02-12-2021-02-18	44,3	2021-02-13-2021-02-19	46,0	2021-02-14-2021-02-20	46,9
2021-02-15-2021-02-21	47,1	2021-02-16-2021-02-22	49,2	2021-02-17-2021-02-23	51,0
2021-02-18-2021-02-24	52,8	2021-02-19-2021-02-25	54,3	2021-02-20-2021-02-26	55,9
2021-02-21-2021-02-27	56,6	2021-02-22-2021-02-28	56,8	2021-02-23-2021-03-01	59,0
2021-02-24-2021-03-02	60,6	2021-02-25-2021-03-03	62,1	2021-02-26-2021-03-04	63,5
2021-02-27-2021-03-05	64,8	2021-02-28-2021-03-06	65,6	2021-03-01-2021-03-07	65,8
2021-03-02-2021-03-08	67,2	2021-03-03-2021-03-09	68,1	2021-03-04-2021-03-10	69,1
2021-03-05-2021-03-11	70,1	2021-03-06-2021-03-12	71,2	2021-03-07-2021-03-13	71,6
2021-03-08-2021-03-14	71,7	2021-03-09-2021-03-15	73,0	2021-03-10-2021-03-16	73,9
2021-03-11-2021-03-17	74,6	2021-03-12-2021-03-18	75,2	2021-03-13-2021-03-19	75,6
2021-03-14-2021-03-20	75,9	2021-03-15-2021-03-21	75,9	2021-03-16-2021-03-22	76,5
2021-03-17-2021-03-23	76,9	2021-03-18-2021-03-24	77,7	2021-03-19-2021-03-25	78,1
2021-03-20-2021-03-26	78,8	2021-03-21-2021-03-27	79,2	2021-03-22-2021-03-28	79,3
2021-03-23-2021-03-29	80,1	2021-03-24-2021-03-30	80,6	2021-03-25-2021-03-31	80,8
2021-03-26-2021-04-01	81,2	2021-03-27-2021-04-02	81,4	2021-03-28-2021-04-03	81,5
2021-03-29-2021-04-04	81,5	2021-03-30-2021-04-05	81,4	2021-03-31-2021-04-06	81,8
2021-04-01-2021-04-07	82,1	2021-04-02-2021-04-08	82,2	2021-04-03-2021-04-09	82,3
2021-04-04-2021-04-10	82,6	2021-04-05-2021-04-11	82,6	2021-04-06-2021-04-12	82,7
2021-04-07-2021-04-13	82,5	2021-04-08-2021-04-14	82,3	2021-04-09-2021-04-15	82,4
2021-04-10-2021-04-16	82,4	2021-04-11-2021-04-17	82,3	2021-04-12-2021-04-18	82,3
2021-04-13-2021-04-19	82,2	2021-04-14-2021-04-20	82,5	2021-04-15-2021-04-21	82,6
2021-04-16-2021-04-22	82,5	2021-04-17-2021-04-23	82,4	2021-04-18-2021-04-24	82,3
2021-04-19-2021-04-25	82,3	2021-04-20-2021-04-26	82,2	2021-04-21-2021-04-27	81,9
2021-04-22-2021-04-28	81,6	2021-04-23-2021-04-29	81,3	2021-04-24-2021-04-30	80,8
2021-04-25-2021-05-01	80,5	2021-04-26-2021-05-02	80,5	2021-04-27-2021-05-03	80,2
2021-04-28-2021-05-04	79,9	2021-04-29-2021-05-05	79,7	2021-04-30-2021-05-06	79,4
2021-05-01-2021-05-07	79,1	2021-05-02-2021-05-08	79,1	2021-05-03-2021-05-09	79,1
2021-05-04-2021-05-10	78,2	2021-05-05-2021-05-11	77,9	2021-05-06-2021-05-12	77,6
2021-05-07-2021-05-13	77,4				

Table 2.5: Percentage of alpha variant.

Date	Value	Date	Value	Date	Value
2021-02-12-2021-02-18	4,5	2021-02-13-2021-02-19	4,6	2021-02-14-2021-02-20	4,6
2021-02-15-2021-02-21	4,6	2021-02-16-2021-02-22	4,6	2021-02-17-2021-02-23	4,8
2021-02-18-2021-02-24	4,9	2021-02-19-2021-02-25	5,0	2021-02-20-2021-02-26	5,2
2021-02-21-2021-02-27	5,4	2021-02-22-2021-02-28	5,4	2021-02-23-2021-03-01	5,5
2021-02-24-2021-03-02	5,4	2021-02-25-2021-03-03	5,3	2021-02-26-2021-03-04	5,2
2021-02-27-2021-03-05	5,0	2021-02-28-2021-03-06	4,9	2021-03-01-2021-03-07	4,8
2021-03-02-2021-03-08	4,7	2021-03-03-2021-03-09	4,7	2021-03-04-2021-03-10	4,9
2021-03-05-2021-03-11	5,0	2021-03-06-2021-03-12	5,0	2021-03-07-2021-03-13	5,0
2021-03-08-2021-03-14	5,0	2021-03-09-2021-03-15	5,0	2021-03-10-2021-03-16	5,0
2021-03-11-2021-03-17	4,9	2021-03-12-2021-03-18	4,8	2021-03-13-2021-03-19	4,7
2021-03-14-2021-03-20	4,6	2021-03-15-2021-03-21	4,6	2021-03-16-2021-03-22	4,6
2021-03-17-2021-03-23	4,5	2021-03-18-2021-03-24	4,4	2021-03-19-2021-03-25	4,4
2021-03-20-2021-03-26	4,4	2021-03-21-2021-03-27	4,3	2021-03-22-2021-03-28	4,3
2021-03-23-2021-03-29	4,3	2021-03-24-2021-03-30	4,2	2021-03-25-2021-03-31	4,2
2021-03-26-2021-04-01	4,1	2021-03-27-2021-04-02	4,1	2021-03-28-2021-04-03	4,0
2021-03-29-2021-04-04	4,1	2021-03-30-2021-04-05	4,1	2021-03-31-2021-04-06	4,0
2021-04-01-2021-04-07	3,9	2021-04-02-2021-04-08	3,9	2021-04-03-2021-04-09	3,9
2021-04-04-2021-04-10	3,8	2021-04-05-2021-04-11	3,8	2021-04-06-2021-04-12	3,8
2021-04-07-2021-04-13	3,9	2021-04-08-2021-04-14	4,0	2021-04-09-2021-04-15	4,0
2021-04-10-2021-04-16	4,1	2021-04-11-2021-04-17	4,2	2021-04-12-2021-04-18	4,2
2021-04-13-2021-04-19	4,4	2021-04-14-2021-04-20	4,6	2021-04-15-2021-04-21	4,7
2021-04-16-2021-04-22	4,9	2021-04-17-2021-04-23	5,0	2021-04-18-2021-04-24	5,1
2021-04-19-2021-04-25	5,1	2021-04-20-2021-04-26	5,1	2021-04-21-2021-04-27	5,1
2021-04-22-2021-04-28	5,2	2021-04-23-2021-04-29	5,3	2021-04-24-2021-04-30	5,4
2021-04-25-2021-05-01	5,5	2021-04-26-2021-05-02	5,5	2021-04-27-2021-05-03	5,6
2021-04-28-2021-05-04	5,7	2021-04-29-2021-05-05	5,7	2021-04-30-2021-05-06	5,7
2021-05-01-2021-05-07	5,7	2021-05-02-2021-05-08	5,7	2021-05-03-2021-05-09	5,7
2021-05-04-2021-05-10	5,9	2021-05-05-2021-05-11	6,0	2021-05-06-2021-05-12	5,9
2021-05-07-2021-05-13	6,0				

Table 2.6: Percentage of beta variant.

Date	Value	Value	Value	Value	Value
2021-02-12-2021-02-16	20701	21231	16546	4376	19590
2021-02-17-2021-02-21	25018	22501	24116	22371	22046
2021-02-22-2021-02-26	4646	20064	31519	25403	25207
2021-02-27-2021-03-03	23996	19952	4703	22857	26788
2021-03-04-2021-03-08	25279	23507	23306	21825	5327
2021-03-09-2021-03-13	23302	30303	27166	25229	29759
2021-03-14-2021-03-18	26343	6471	29975	38501	34998
2021-03-19-2021-03-23	35088	35327	30581	15792	14678
2021-03-24-2021-03-28	65373	45641	41869	42619	37014
2021-03-29-2021-04-02	9094	30702	59038	50659	46677
2021-04-03-2021-04-07	13917	66794	10793	8045	12951
2021-04-08-2021-04-12	84999	41243	43284	34895	8536
2021-04-13-2021-04-17	39113	43505	38045	36442	35861
2021-04-18-2021-04-22	29344	6696	43098	34968	34318
2021-04-23-2021-04-27	32340	32633	24465	5952	30317
2021-04-28-2021-05-02	31539	26538	24299	25670	9888
2021-05-03-2021-05-07	3760	24371	26000	21712	19124
2021-05-08-2021-05-12	20745	9128	3292	19791	21498
2021-05-13	19461				

Table 2.7: Number of new confirmed cases in France per day.

Date	Value	Date	Value	Date	Value
12/02-18/02	18566,14286	13/02-19/02	19054,00000	14/02-20/02	19216,85714
15/02-21/02	20002,57143	16/02-22/02	20041,14286	17/02-23/02	20108,85714
18/02-24/02	21037,57143	19/02-25/02	21452,14286	20/02-26/02	21608,00000
21/02-27/02	21840,14286	22/02-28/02	21541,00000	23/02-01/03	21549,14286
24/02-02/03	21948,14286	25/02-03/03	21272,28571	26/02-04/03	21254,57143
27/02-05/03	21011,71429	28/02-06/03	20913,14286	01/03-07/03	21180,71429
02/03-08/03	21269,85714	03/03-09/03	21333,42857	04/03-10/03	21835,57143
05/03-11/03	22105,14286	06/03-12/03	22351,14286	07/03-13/03	23273,00000
08/03-14/03	23918,42857	09/03-15/03	24081,85714	10/03-16/03	25035,14286
11/03-17/03	26206,28571	12/03-18/03	27325,14286	13/03-19/03	28733,57143
14/03-20/03	29529,00000	15/03-21/03	30134,42857	16/03-22/03	31466,00000
17/03-23/03	29280,71429	18/03-24/03	33119,57143	19/03-25/03	34640,00000
20/03-26/03	35608,71429	21/03-27/03	36650,42857	22/03-28/03	37569,42857
23/03-29/03	36612,57143	24/03-30/03	38901,71429	25/03-31/03	37996,71429
26/03-01/04	38713,57143	27/03-02/04	39400,42857	28/03-03/04	35300,14286
29/03-04/04	39554,42857	30/03-05/04	39797,14286	31/03-06/04	36560,42857
01/04-07/04	29976,57143	02/04-08/04	34882,28571	03/04-09/04	34106,00000
04/04-10/04	38301,28571	05/04-11/04	33744,28571	06/04-12/04	33421,85714
07/04-13/04	37860,14286	08/04-14/04	42225,00000	09/04-15/04	35517,28571
10/04-16/04	34831,42857	11/04-17/04	33771,00000	12/04-18/04	32978,00000
13/04-19/04	32715,14286	14/04-20/04	33284,42857	15/04-21/04	32064,85714
16/04-22/04	31532,42857	17/04-23/04	30946,42857	18/04-24/04	30485,28571
19/04-25/04	29788,28571	20/04-26/04	29682,00000	21/04-27/04	27856,14286
22/04-28/04	27366,28571	23/04-29/04	26254,85714	24/04-30/04	25106,14286
25/04-01/05	24111,42857	26/04-02/05	22029,00000	27/04-03/05	21715,85714
28/04-04/05	20866,42857	29/04-05/05	20075,14286	30/04-06/05	19385,71429
01/05-07/05	18646,42857	02/05-08/05	17942,85714	03/05-09/05	17834,28571
04/05-10/05	17767,42857	05/05-11/05	17113,14286	06/05-12/05	16470,00000
07/05-13/05	16148,42857				

Table 2.8: Number of new confirmed cases in France per day, averaged over 7 days.

Chapitre 3

Une approche immunologique

Dans ce chapitre, nous nous concentrons sur une seule échelle, l'échelle de l'individu. Le but de la deuxième partie du travail de cette thèse est d'adopter une approche immunologique pour comprendre la réponse immunitaire mémoire dans la réinfection par deux virus, le virus de la grippe A et le SARS-CoV-2, en adaptant un modèle intra-hôte [156] déjà existant. L'objectif est de répondre à la problématique suivante : **Quelles composantes de la mémoire immunitaire ont le plus grand impact sur l'élimination virale en fonction du délai entre une infection primaire et une réinfection ?**

Cette partie a été publiée dans le journal "Infectious disease modelling" (IDM) en octobre 2024 sous l'article "Modelling and investigating memory immune responses in infectious disease. Application to Influenza A Virus and SARS-CoV-2 reinfections." - M. Massard, B. Saussereau, C. Chirouze, Q. Lepiller, R. Eftimie, A. Perasso.

Modelling and investigating memory immune responses in infectious disease. Application to Influenza A Virus and SARS-CoV-2 reinfections.

Abstract

Understanding effector and memory immune responses against influenza A virus (IAV) and SARS-CoV-2 infections and re-infections is extremely important, given that they are now endemic in the community. The goal of this study is to investigate the role of memory cells and antibodies in the immune responses against IAV and SARS-CoV-2 re-infections. To this end, we adapt a previously-published within-host mathematical model [156] for the primary immune response against SARS-CoV-2 infections, by including two types of memory immune cells, i.e., memory $CD8^+$ T-cells and memory B-cells, and by parametrising the new model with values specific to the two viruses. We first investigate the long-term dynamics of the model by identifying the virus-free steady states and studying the conditions that ensure the stability of these states. Then, we investigate the transient dynamics of this in-host model by simulating different viral reinfection times: 20 days, 60 days and 400 days after the first encounter with the pathogen. This allows us to highlight which memory immune components have the greatest impact on the viral elimination depending on the time of reinfection. Our results suggest that memory immune responses have a greater impact in the case of IAV infections compared to SARS-CoV-2 infections. Moreover, we observe that the immune response after a secondary infection is more efficient when the reinfection occurs at a shorter time.

3.1 Introduction

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a viral infectious disease caused by the SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). This coronavirus was discovered in December 2019 in the city of Wuhan in China [191, 168]. The most common symptoms are fever, cough, fatigue and difficulty breathing. In the most severe forms, the acute respiratory distress syndrome can lead to death. Different factors may contribute to the heterogeneity of immune responses against SARS-CoV-2. These factors are age-related, genetic, sex-related, comorbidity-related (quality of the immune response influenced by arterial hypertension, diabetes, obesity, cardiovascular diseases) [72, 95, 170, 41] and also related to pre-existing immunity (previous infections) [117]. Influenza A is a viral infectious disease caused by the influenza A virus (IAV) which has several subtypes (H1N1 for example). It is a highly contagious seasonal respiratory infection that affects several million people in France each year. Influenza A infection can lead to serious forms with cases of acute respiratory distress syndrome [88]. Both SARS-CoV-2 and IAV (as well as other viruses) persist in the community, and people can be re-infected. Therefore, it is important to understand the within-host conditions that allow for such re-infections.

The immune system is subdivided into two main subsystems, the innate system and the adaptive system [42]. Cells of the adaptive immune system include antibody-producing cells, the B-cells, which arise in the bone marrow and the effectors of cellular immune responses, the T-cells, which mature in the thymus [24]. $CD8^+$ T-cells are able to recognize and destroy infected cells. This cellular response, in association with the production of specific antibodies, contributes to the healing of infected patients [19, 130]. Adaptive immune responses are activated under the influence of signals from the innate immune system provided either directly

by circulating pathogens or indirectly by antigen-presenting cells (APC) migrating to lymph nodes [24]. A principal feature of adaptive immunity is the generation of immunological memory. During the first encounter with an antigen (pathogen), long-lived memory $CD8^+$ T and B-cells are established. In subsequent encounters with the same pathogen, the memory cells are quickly activated to yield a more robust protective response [128].

To investigate the immune response against SARS-CoV-2 infection, researchers have focused their attention on various mathematical within-host models. The great majority of these models focus on first infections and model:

- (i) single viral infections, usually using simplified assumptions of the immune response to this virus [107, 31, 77, 182, 52], there are also a few complex models which include more complex immune responses [68, 31, 125, 34].
- (ii) co-infections between SARS-CoV-2 and other pathogens: e.g., SARS-CoV-2/HIV, SARS-CoV-2/Influenza A virus, SARS-CoV-2/Plasmodium spp (Malaria), SARS-CoV-2/Myco-bacterium tuberculosis (Tuberculosis) [50, 51, 7, 49].

To our knowledge, until now only a few mathematical in-host models have been developed to investigate the role of memory immune responses to multiple viral infections [30, 189, 186] (although there are various SIR-type models for epidemiological effects of re-infection [120, 16].) Schuh et al. [159] propose an in-host model for SARS-CoV-2 reinfections. This model gives results about a global immune response whose information is grouped under a single compartment and not particularly on every component of the immune system (B-cells, antibodies, etc.). Xu and al. [184] propose an in-host model to investigate the immune response focusing mainly on antibodies and interferons. The results emphasize the role of antibodies against reinfections. In contrast to these previous models, which do not consider immune responses described by both T cells and B cells, here we take into account these detailed immune responses. However, to balance the complexity of the various immunological interactions, we decided to focus only on simpler temporal dynamics and ignore more complex spatio-temporal dynamics (as considered in [12]). Influenza A within-host models also focus a lot on single infections [74, 75]. Few studies also take into account long lived plasma cells [106]. An overview of the different mathematical models for IAV infection is presented in [23].

The main aim of this paper is to propose a new in-host mathematical model that would allow us to gain better understanding of the role of memory T-cells and B-cells during reinfection in infectious disease. To this end, we start with the in-host model in [156] that describes the anti-viral immune response for an average individual, and adapt it to include the formation of immune memory and the activation of this memory during re-infection. Thus, the new model includes two types of memory cells, memory $CD8^+$ T-cells and memory B-cells (see Figure 3.1). We add terms in the equations for effector cells, plasma cells and viral load that depend on t^* , the time at which there is reinfection. In addition, we ignore the latent cells considered in [156], and we transform a term in the equation for the effector cells to ensure that no such cells persist in the absence of infections. We ignore gamma interferons to remove a redundancy in the modelling of anti-viral immune response observed in [156]: since gamma interferons are secreted mainly by $CD8^+$ -T cells [94, 134], including them both into the model leads to redundant anti-viral response. We therefore also ignore the resistant cells associated with this interferons.

The paper is structured as follows. In section 3.2 we introduce the new model. In Section 3.3, we investigate asymptotic dynamics through the calculation of the virus free steady states

and their stability and calculate the R_0 . Finally, We investigate transient dynamics of the model through numerical simulations.

3.2 Materials and Methods

3.2.1 Model description.

In the following we present in detail a new model which describes the response of immune system to an infectious disease during secondary infections. To this end, we start with an in-host mathematical model introduced in [156] for primary infections, and adapt it to consider also memory $CD8^+$ -T cell and memory B-cell immune responses that develop following viral re-infections. Thus, while the model in [156] focused on the interactions between virus particles, effector $CD8^+$ T-cells, plasma B-cells, interferons, antibodies, and epithelial cells (that can be healthy, infected, latent infected, resistant and damaged), in our study we consider also interactions with memory $CD8^+$ T-cells and memory B-cells.

- Memory $CD8^+$ T-cells mediate rapid clearance of pathogens upon secondary infection owing to their elevated frequency, ready localization to peripheral sites of infection and their ability to rapidly expand and mount effector functions. Such potent long-lasting protective memory $CD8^+$ T-cells develop in infections where infected-cells are effectively cleared [93].
- Memory B-cells memorize the properties of the antigen in order to rapidly differentiate into plasma cells if a second infection with the same antigen occurs and thus create a more intense and more specific immune response [13].

Moreover, compared to the in-host model introduced in [156], here we incorporate four modifications other than the addition of the two equations concerning the memory cells : (i) To simplify an already complex model, we have decided to ignore the latent cells since they are not part of the main memory immune response, which is the focus of this study, (ii) we replace the $1 - E$ term in the equation for effector cells in [156] with a term $-E$, because effector cells must disappear when there is no virus (and a logistic-like term allows for cell persistence), (iii) we no longer consider the interactions with interferons and associated resistant cells because there is a redundancy in the modelling of anti-viral immune response: since gamma interferons are secreted mainly by $CD8^+$ -T cells [94, 134], including them both into the model leads to redundant anti-viral response, (iv) we add terms which correspond to the differentiation of memory cells and reinfection in the equations for effector cells, plasma cells and viral load that depend on t^* , the time at which there is reinfection. Note that these assumptions are appropriate for modelling infections, where memory immune responses can clear the pathogen following secondary infections [92]. Since we do not have yet enough knowledge about the role of memory immune responses in chronic infections (which are usually characterised by immune dysfunction [92]), we do not consider such chronic infections in this study.

The variables in this new model are: the proportion of healthy epithelial cells (H), the proportion of infected cells (I), the concentration of antigen-presenting cells (APC) (M), the proportion of damaged and dead cells (D), the concentration of effector $CD8^+$ T-cells (E) and memory $CD8^+$ T-cells (T_m), the concentration of plasma B-cells (P) and memory B-cells (B_m), the concentration of viral load (V), and the concentration of antibodies (A) characterized by

their specificity (S). Note that in [156] the authors have used the variable D to describe both damaged and dead cells, leading to the assumption incorporated into the model that these cells can provide signals that determine surrounding cells to proliferate [26]. The time of reinfection is described by t^* and C is the viral load received during reinfection at t^* . The interactions between all the variables are depicted in Figure 3.1 and described by the system below:

$$\frac{dH}{dt} = -\gamma_{HV}VH + b_{HD}DH - a_H H \quad (3.1a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma_{HV}VH - b_{IE}EI - a_I I \quad (3.1b)$$

$$\frac{dM}{dt} = (b_{MD}D + b_{MV}V)(1 - M) - a_M M \quad (3.1c)$$

$$\frac{dT_m}{dt} = b_{TM}M(1 - T_m) - a_T T_m + (-\gamma_{VT}T_m V)1_{[t^*, \infty[}(t) \quad (3.1d)$$

$$\frac{dE}{dt} = b_{EM}ME - b_{EI}IE - a_E E + (\gamma_{VT}T_m V)1_{[t^*, \infty[}(t) \quad (3.1e)$$

$$\frac{dB_m}{dt} = b_{BM}M(1 - B_m) - a_B B_m + (-\gamma_{VB}B_m V)1_{[t^*, \infty[}(t) \quad (3.1f)$$

$$\frac{dP}{dt} = b_{PM}MP + a_p(1 - P) + (\gamma_{VB}B_m V)1_{[t^*, \infty[}(t) \quad (3.1g)$$

$$\frac{dV}{dt} = \gamma_V I - \gamma_{VA}SAV - \gamma_{VH}VH - \alpha_V V + C1_{[t^*, t^* + \delta[}(t) \quad (3.1h)$$

$$\frac{dA}{dt} = b_{AP}P - \gamma_{AV}SAV - a_A A \quad (3.1i)$$

$$\frac{dS}{dt} = rP(1 - S) \quad (3.1j)$$

$$D = 1 - H - I \quad (3.1k)$$

In the following we describe in more details the terms contained in these equations.

Eq. (3.1a) describes the dynamics of healthy epithelial cells. The population of epithelial healthy cells decreases when a virus infects them due to the lytic impact of the virus [155]. Healthy cells are generated as a result of proliferation of healthy cells. We assume, as in [156], that tissue damage induces the production of new healthy cells due to the proliferation of the remaining healthy cells (that react to apoptotic bodies from dying cells [26]). The population of healthy epithelial cells decreases also by natural decay.

Eq. (3.1b) describes the dynamics of epithelial infected cells. Healthy cells become infected when they meet the virus. Effector cells play direct roles in elimination of pathogens by killing infected target cells [24]. The population of infected cells decreases also by natural decay.

Eq. (3.1c) describes the dynamics of antigen-presenting cells (APC). Damaged cells and viruses stimulate the activation of APC [102]. The population of APC decreases by natural decay.

Eq. (3.1d) describes the dynamics of memory $CD8^+$ T-cells. Memory T cells are produced following a complex process of differentiation that starts with antigen presentation by

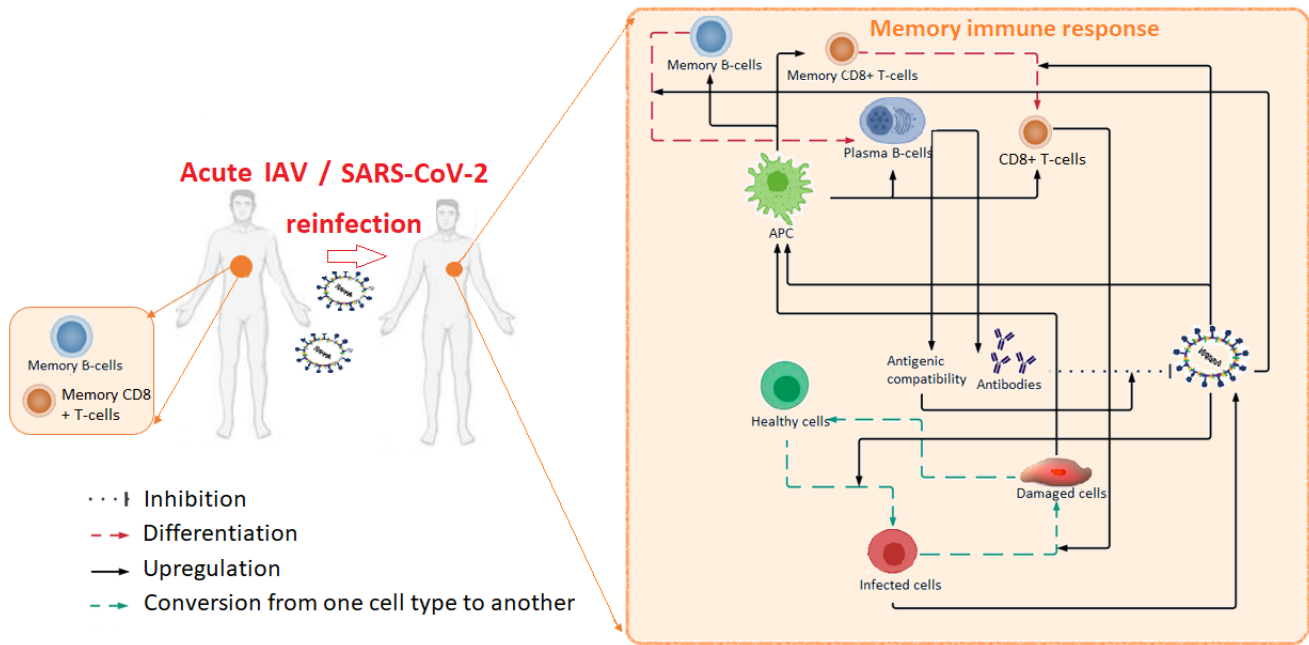


Figure 3.1: Diagram of the model (3.1). Interactions with memory cells are highlighted in red.

APCs [91]. Since in [171] it was shown that the secondary encounter with the virus leads to fast proliferation of memory cells, we have decided to consider here only the role of APCs. Memory T-cells differentiate into effector cells following viral reinfection at time $t = t^*$ [161, 24]. The population of memory T-cells decreases by natural decay.

Eq. (3.1e) describes the dynamics of effector $CD8^+$ T-cells. APC stimulate the production of effector cells. The population of effector cells decreases when some effector cells are lost during the destruction of infected cells and also by a natural regulation of effector cells. Memory T-cells differentiate into effector cells when cells are activated following viral reinfection at time $t = t^*$ [24].

Eq. (3.1f) describes the dynamics of memory B-cells. Memory B-cells are produced following stimulation by APC [78] and differentiate into plasma cells following viral reinfection at time t^* [24]. The population of memory B-cells decreases by natural decay.

Eq. (3.1g) describes the dynamics of plasma cells. Plasma cells develop under the direction of signals received by APC [183]. Memory B-cells differentiate into plasma cells when cells are activated following viral reinfection at time t^* [24]. There is a natural decay rate of plasma cells.

Eq. (3.1h) describes the dynamics of viral load. Viruses replicate in infected cells, increasing viral load [166, 90]. Viral load decreases when viruses are cleared by antibodies, when the virus enters and kills healthy cells. A new viral load C appears during reinfection at time t^* .

Eq. (3.1i) describes the dynamics of antibodies. Antibodies are produced by plasma cells [24, 194]. The population of antibodies decreases after their fixation to the virus, or due to their clearance.

Eq. (3.1j) describes antibody specificity (which quantifies the affinity between antibodies and viruses). This specificity, which is assumed to be between 0 (no specificity) and 1 (full specificity), increases as plasma cells produce antibodies due to the affinity maturation process.

Eq. (3.1k), damaged cells serve as a marker for tissue damage (see [74, 79]).

We note that a certain number of choices have been made to simplify the modeling of the immune system. For example, we assumed that cells and virions populations were uniformly distributed across the epithelial layer at all times. Also, we did not consider the role of any CD4 T-cells.

3.2.2 Rescaling of variables and parameters description.

The basic unit of all components is $\mathcal{M} = mol.L^{-1}$. Each component is rescaled by its homeostatic value (also in \mathcal{M}) found in [22], noted with "*" (See Table 3.1).

Variables	Significations	Rescaling factors [Range]
H	Proportion of healthy cells	$H^* = 1.7.10^{-11} \mathcal{M} [1.7.10^{-12}, 1.7.10^{-11}]$
I	Proportion of infected cells	$H^* = 1.7.10^{-11} \mathcal{M} [1.7.10^{-12}, 1.7.10^{-11}]$
M	APC per homeostatic level	$M^* = 10^{-15} \mathcal{M} [5.10^{-16}, 3.10^{-15}]$
T_m	Memory $CD8^+$ T-cells per homeostatic level	$E^* = 10^{-16} \mathcal{M} [10^{-16}, 10^{-15}]$
E	Effector $CD8^+$ T-cells per homeostatic level	$E^* = 10^{-16} \mathcal{M} [10^{-16}, 10^{-15}]$
B_m	Memory B-cells per homeostatic level	$P^* = 1.8.10^{-20} \mathcal{M} [3.10^{-21}, 7.10^{-20}]$
P	Plasma B-cells per homeostatic level	$P^* = 1.8.10^{-20} \mathcal{M} [3.10^{-21}, 7.10^{-20}]$
V	Viral load per epithelial cells	$H^* = 1.7.10^{-11} \mathcal{M} [1.7.10^{-12}, 1.7.10^{-11}]$
A	Antibodies per homeostatic level	$A^* = 8.5.10^{-13} \mathcal{M} [1.7.10^{-13}, 1.7.10^{-12}]$
D	Proportion of damaged cells	$D = 1 - H - I$
S	Ab Specificity	-

Table 3.1: Variables involved in model (3.1) and their scaling. Note that $\mathcal{M} = mol.L^{-1}$.

In the case of epithelial cells (that can be healthy, infected, latent infected and damaged), they are rescaled compared to H^* , the homeostatic value of the concentration of healthy epithelial cells in LN. The concentration of the virus in any compartment is rescaled by H^* too. This rescaling, proposed by Hancioglu in [74] allows us to obtain parameters in day^{-1} .

Remark $1 mol.L^{-1} = 6 * 10^{20} particles.mL^{-1}$ [111] thus $V = 1$ in our model (after rescaling by H^*) corresponds to $1.2 * 10^{10} particles.mL^{-1}$.

IAV infection Parameters values were taken mostly from Bocharov and Romanyukha [22] and the rescaling of these values to match our units model parameters (day^{-1}) are available in 3.5.1. See Table 3.2 for the other references.

SARS-CoV-2 infection Note that the parameters in [156] were taken mostly from the literature for influenza A because in 2021 few data was available about the immune response in SARS-CoV-2 infection. We therefore do not use these data and will take our values from the literature for SARS-CoV-2. See references in Table 3.2.

Symbol	Biological interpretation	Value IAV [Ref]	Value SARS-CoV-2 [Ref]
a_H	Natural death rate of healthy epithelial cells	10^{-3} [106]	10^{-3} [106]
γ_V	Viral production rate by infected cells	400 [22]	250 [107]
γ_{VA}	Rate of viral elimination by antibodies	146.2 [22]	146.2 [22]
γ_{VH}	Rate of virus entry into healthy cells	$1.7 \cdot 10^{-3}$ [22]	0.0001 [34]
α_V	Virus degradation/ elimination rate	2 [22]	1.75 [58]
b_{HD}	Regeneration rate of epithelial cells	3 [22]	3 [22]
γ_{HV}	Rate of infection of cells by virus	0.032 [163]	0.033 [107]
b_{IE}	Infected cells damaged by effector cells	0.0017 [22]	0.0739 [58]
a_I	Infected cells death rate	1.2 [106]	0.93 [100]
b_{MD}	Stimulation rate of APC by damaged cells	0.0017 Estimated	0.0017 Estimated
b_{MV}	Stimulation rate of APC by virus	0.04 [22]	0.4873 [48]
a_M	Antigen presenting cell natural death	1 [22]	1 [22]
b_{EM}	Stimulation rate of effector cells by APC	10 [22]	10 [22]
b_{EI}	Death of effector cells by infected cells	10^{-8} [22]	10^{-8} [22]
a_E	Effector cell natural death rate	0.4 [22]	0.4 [22]
b_{PM}	Plasma cell production rate	10 [22]	10 [22]
a_P	Plasma cell natural death rate	0.4 [22]	0.2 [68]
b_A	Antibody production rate per plasma cell	0.8 [106]	1 [68]
r	Change in antibody specificity	$3 \cdot 10^{-2}$ Estimated	$3 \cdot 10^{-2}$ Estimated
γ_{AV}	Rate at which antibodies bind to viruses	146 [22]	146 [22]
a_A	Antibody natural death rate	0.043 [22]	0.07 [68]
b_{BM}	Memory B cells production rate	15 Estimated	15 Estimated
γ_{VB}	Rate of the differentiation of memory B cells	0.2 [32]	0.2 [32]
b_{TM}	Memory CD8 ⁺ T-cells production rate	15 Estimated	15 Estimated
γ_{VT}	Rate of the differentiation of memory T cells	0.2 [32]	0.2 [32]
a_B	Memory B cells natural death rate	0.004 [39]	0.004 [39]
a_T	Memory CD8 ⁺ T-cells natural death rate	0.01 [189]	0.01 [39]

Table 3.2: Parameters involved in model (3.1) for simulation of the immune response in influenza A and SARS-CoV-2 infections. Units of all parameters : day^{-1}

Some values are the same regardless of the infection, so they will have the same value and the same reference in Table 3.2.

3.3 Results

Model (3.1) can be written as follows:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t)) + 1_{t \geq t^*} g(x(t)) + 1_{[t^*, t^* + \delta[} h(x(t)),$$

with,

$$\begin{aligned} x(t) &= (H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S)^T \\ f(x(t)) &= (-\gamma_{HV} VH + b_{HD} DH - a_H H, \gamma_{HV} VH - b_{IE} EI - a_I I, \\ &\quad (b_{MD} D + b_{MV} V)(1 - M) - a_M M, b_{TM} M(1 - T_m) - a_T T_m, b_{EM} ME - b_{EI} IE - a_E E, \\ &\quad b_{BM} M(1 - B_m) - a_B B_m, b_{PM} MP + a_P(1 - P), \gamma_V I - \gamma_{VA} SAV - \gamma_{VH} VH - \alpha_V V, \\ &\quad b_A P - \gamma_{AV} SAV - a_A A, rP(1 - S))^T \\ g(x(t)) &= (0, 0, 0, -\gamma_{VT} T_m V, \gamma_{VT} T_m V, -\gamma_{VB} B_m V, \gamma_{VB} B_m V, 0, 0, 0)^T \\ h(x(t)) &= (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, C, 0, 0)^T \end{aligned}$$

This non-autonomous system can be divided into 3 sub-systems which are sequences of each other:

For $t < t^*$,

$$(S_1) = \begin{cases} \frac{d\tilde{x}(t)}{dt} = f(\tilde{x}(t)) \\ t \in [0, t^*) \end{cases}$$

For $t \in [t^*, t^* + \delta)$,

$$(S_2) = \begin{cases} \frac{d\tilde{x}(t)}{dt} = f(\tilde{x}(t)) + g(\tilde{x}(t)) + h(\tilde{x}(t)) \\ \tilde{x}(t^*) = \tilde{x}(t^*) \end{cases}$$

For $t \geq t^* + \delta$,

$$(S_3) = \begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f(x(t)) + g(x(t)) \\ x(t^* + \delta) = \tilde{x}(t^* + \delta) \end{cases}$$

This division allows us to carry out a general analysis of the model by considering an analysis on (S_3) , which is an autonomous system. Thus we can use the next generation matrix method for the calculation of the basic reproduction number R_0 , see subsection 3.3.2.

3.3.1 Virus free steady states and their local stability

We investigate the model (3.1) (by using (S_3)) to identify all possible virus free steady states and determine their stability. The aim is to find all healthy virus-free steady states with memory

cells always stable. This is important if we want to understand the biological conditions that ensures the permanent elimination of the virus and the formation of a healthy, persistent anti-viral immune response. We assume that $V = 0$, and thus we obtain two positives steady states.

1. $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (H^*, 0, M^*, T_m^*, 0, B_m^*, P^*, 0, A^*, 1, D^*)$;
2. $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0, 0, M_1, T_{m1}, 0, B_{m1}, P_1, 0, A_1, 1, 1)$;

with,

$$H^* = \frac{b_{HD} - a_H}{b_{HD}}, \quad M^* = \frac{b_{MD}a_H}{a_M b_{HD} + b_{MD}a_H}, \quad T_m^* = \frac{b_{TM}b_{MD}a_H}{a_T a_M b_{HD} + a_T b_{MD}a_H + b_{TM}b_{MD}a_H},$$

$$B_m^* = \frac{b_{BM}b_{MD}a_H}{a_B a_M b_{HD} + a_B b_{MD}a_H + b_{BM}b_{MD}a_H}, \quad P^* = \frac{a_P(a_M b_{HD} + b_{MD}a_H)}{a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD}a_H - b_{MD}b_{PM}a_H},$$

$$A^* = \frac{b_A a_P(a_M b_{HD} + b_{MD}a_H)}{(a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD}a_H - b_{MD}b_{PM}a_H)a_A} = P^* \frac{b_A}{a_A}, \quad D^* = \frac{a_H}{b_{HD}}.$$

and,

$$M_1 = \frac{b_{MD}}{a_M + b_{MD}}, \quad T_{m1} = \frac{b_{TM}b_{MD}}{a_T a_M + a_T b_{MD} + b_{TM}b_{MD}}, \quad B_{m1} = \frac{b_{BM}b_{MD}}{a_B a_M + a_B b_{MD} + b_{BM}b_{MD}},$$

$$P_1 = \frac{a_P(a_M + b_{MD})}{a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD}b_{PM}}, \quad A_1 = \frac{a_P b_A(a_M + b_{MD})}{a_A(a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD}b_{PM})}.$$

Remark:

Note that the steady states #1 gives the impression that it is possible to have a co-existence of healthy and damaged/dead cells in the absence of any infection. In fact, for the parameter values listed in Table 3.2, we obtain either $H \approx 1$ and $D \approx 0$.

We note that steady state #1 is particularly interesting because it leads to a state where a large part of the epithelial cells are healthy. There is no longer any viral load or effector cells. Investigating the stability of this steady state will allow us to understand the biological conditions that ensures the permanent elimination of the virus. Steady state #2 is also interesting because there are no healthy cells, all cells are damaged. Looking at the conditions under which this steady state is unstable is interesting to know the conditions for not remaining in this state.

• **Existence and local stability of the first steady state #1**

The steady state #1 is $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (H^*, 0, M^*, T_m^*, 0, B_m^*, P^*, 0, A^*, 1, D^*)$. It is biologically meaningful if $H^*, M^*, T_m^*, B_m^*, P^*, A^*$ and D^* are positives. Thus, the following conditions must be respected :

$$a_H < b_{HD}, \tag{3.2}$$

$$a_P(a_M b_{HD} + b_{MD}a_H) > b_{MD}b_{PM}a_H, \tag{3.3}$$

The eigenvalues of the Jacobian evaluated at this steady state are as follows:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= -b_{HD} + a_H; \quad \lambda_2 = \frac{-(a_T a_M b_{HD} + a_T b_{MD} a_H + b_{TM} b_{MD} a_H)}{a_M b_{HD} + b_{MD} a_H}; \\
 \lambda_3 &= \frac{-(a_E a_M b_{HD} + a_E b_{MD} a_H - b_{EM} b_{MD} a_H)}{a_M b_{HD} + b_{MD} a_H}; \quad \lambda_4 = \frac{-(a_B a_M b_{HD} + a_B b_{MD} a_H + b_{BM} b_{MD} a_H)}{a_M b_{HD} + b_{MD} a_H}; \\
 \lambda_5 &= \frac{-(a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD} a_H - b_{MD} b_{PM} a_H)}{a_M b_{HD} + b_{MD} a_H}; \quad \lambda_6 = -a_A; \\
 \lambda_7 &= \frac{-r a_P (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD} a_H - b_{MD} b_{PM} a_H}; \quad \lambda_8 = \frac{-a_H b_{MD} + a_M b_{HD}}{b_{HD}}; \quad \lambda_9 = \Phi; \quad \lambda_{10} = \Psi;
 \end{aligned}$$

with Φ and Ψ :

$$\begin{aligned}
 \Phi &= \frac{-1}{2} (a_I + \alpha_V + \gamma_{VH}) - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{2 a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{2 b_{HD}} \\
 &+ \frac{1}{2} \left(\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 + 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \right)^{1/2},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \Psi &= \frac{-1}{2} (a_I + \alpha_V + \gamma_{VH}) - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{2 a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{2 b_{HD}} \\
 &- \frac{1}{2} \left(\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 + 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \right)^{1/2},
 \end{aligned}$$

We have $b_{HD} > a_H$, see (3.2), which is equivalent to $1 - \frac{a_H}{b_{HD}} > 0$ so the roots

$$\begin{aligned}
 &\left(\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 + 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \right)^{1/2} \text{ and} \\
 &\left(\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 + 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \right)^{1/2} \text{ are well defined} \\
 &\text{in } \mathbb{R}.
 \end{aligned}$$

This steady state is always locally stable when all the eigenvalues are negative. Under the conditions where the components of the steady state are well defined (i.e. positive, see (3.2)) only the following three conditions remain:

$$\Phi < 0, \quad \Psi < 0 \text{ and } a_E (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H) > b_{MD} b_{EM} a_H.$$

Under the condition $b_{HD} > a_H$, see (3.2), we obtain the following equivalence:

$$\begin{aligned}
\Phi < 0 &\Leftrightarrow (a_I + \alpha_V + \gamma_{VH}) + \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} - \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \\
&> \left((a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 \\
&+ 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right)^{1/2} \\
&\Leftrightarrow a_I (\alpha_V + \gamma_{VH} + \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} - \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}}) \\
&> \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \\
&\Leftrightarrow a_I \gamma_{VH} \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) + a_I \left(\alpha_V + \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} \right) \\
&> \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \\
&\Leftrightarrow a_I \gamma_{VH} + \frac{a_I b_{HD}}{b_{HD} - a_H} \left(\alpha_V + \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} \right) > \gamma_{HV} \gamma_V
\end{aligned}$$

Using the basic reproduction number $R_0 = \left(\frac{\gamma_{HV} \frac{b_{HD} - a_H}{b_{HD}} \gamma_V}{\frac{b_A a_P (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{(a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD} a_H - b_{MD} b_{PM} a_H) a_A} a_I \gamma_{VA} + \frac{b_{HD} - a_H}{b_{HD}} a_I \gamma_{VH} + a_I \alpha_V} \right)^{1/2}$,

see (3.5), we obtain then:

$$\begin{aligned}
\Phi < 0 &\Leftrightarrow \gamma_V \gamma_{HV} \left(\frac{1}{R_0^2} - 1 \right) < 0 \\
&\Leftrightarrow R_0 < 1
\end{aligned}$$

because R_0 is positive. Thus, the first stability condition for the first steady state is $R_0 < 1$. The second condition, $\Psi < 0$, is in fact always satisfied. Indeed,

$$\begin{aligned}
\Psi < 0 &\Leftrightarrow \frac{-1}{2} (a_I + \alpha_V + \gamma_{VH}) - \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{2 a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{2 b_{HD}} \\
&< \frac{1}{2} \left[\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 \right. \\
&+ 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \left. \right]^{1/2} \\
&\Leftrightarrow -a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \\
&< \left[\left(a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_p b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} \right)^2 \right. \\
&+ 4 \gamma_{HV} \gamma_V \left(1 - \frac{a_H}{b_{HD}} \right) \left. \right]^{1/2}
\end{aligned}$$

The right handside of the inequality:

$\left((a_I - \alpha_V - \gamma_{VH} - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}})^2 + 4 \gamma_{HV} \gamma_V (1 - \frac{a_H}{b_{HD}}) \right)^{1/2}$ is always positive while the left handside is always negative. Indeed $-a_I - \frac{b_A \gamma_{VA} a_P b_{HD} (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{a_A b_{HD} (b_{MD} (a_P - b_{PM}) a_H + a_M a_P b_{HD})}$ is always negative under conditions (3.2) and $-\alpha_V - \gamma_{VH} + \frac{\gamma_{VH} a_H}{b_{HD}} = -\alpha_V + \gamma_{VH} (\frac{a_H}{b_{HD}} - 1)$ is always negative under condition (3.2). Thus, $\Psi < 0$ is always satisfied under condition (3.2).

The third and last condition $a_E (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H) > b_{MD} b_{EM} a_H$ implies that a_E or a_H or b_{HD} must be large, but biologically a_E and a_H large do not make sense, so this implies that b_{HD} , the regeneration of epithelial cells, must be large enough. However, the natural death rates of effector cells (a_E) and healthy epithelial cells (a_H) are quite low, as recorded by various experimental studies that calculated the half-lives of such cells [118, 141, 147]. Therefore, for the parameter values used throughout this study (and listed in Table 3.2) the stability of this steady state requires that parameter b_{HD} is large enough (Note that large values for this parameter were also considered in [22]).

To sum up, the two biological conditions that ensures the permanent elimination of the virus and the formation of a healthy, persistent anti-viral immune response is : $R_0 < 1$ and the regeneration of epithelial cells must be large enough.

• **Existence and local stability of the second steady state #2**

The steady state #2 is $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0, 0, M_1, T_{m1}, 0, B_{m1}, P_1, 0, A_1, 1, 1)$. It is biologically meaningful if M_1, T_{m1}, B_{m1}, P_1 and A_1 are positives. Thus, the following condition must be respected :

$$a_P (a_M + b_{MD}) > b_{MD} b_{PM}. \quad (3.4)$$

The eigenvalues of the Jacobian evaluated at this steady state are as follows:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= b_{HD} - a_H; \quad \lambda_2 = -a_I; \\ \lambda_3 &= \frac{-a_A \alpha_V (a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD} b_{PM}) - a_P b_A \gamma_{VA} (a_M + b_{MD})}{(a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD} b_{PM}) a_A}; \\ \lambda_4 &= -b_{MD} - a_M; \quad \lambda_5 = \frac{-(a_T a_M + a_T b_{MD} + b_{TM} b_{MD})}{a_M + b_{MD}}; \\ \lambda_6 &= \frac{-(a_E a_M + a_E b_{MD} - b_{EM} b_{MD})}{a_M + b_{MD}}; \\ \lambda_7 &= \frac{-(a_B a_M + a_B b_{MD} + b_{BM} b_{MD})}{a_M + b_{MD}}; \quad \lambda_8 = \frac{-(a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD} b_{PM})}{a_M + b_{MD}}; \quad \lambda_9 = -a_A; \\ \lambda_{10} &= \frac{-r a_P (a_M + b_{MD})}{a_M a_P + a_P b_{MD} - b_{MD} b_{PM}}. \end{aligned}$$

The steady state #2 is locally unstable when at least one eigenvalue is positive. Under the condition where the components of this steady state are well defined (i.e. positive, see 3.4), only the two eigenvalues below can be positive:

$$\lambda_1 = b_{HD} - a_H \text{ and } \lambda_6 = \frac{-(a_E a_M + a_E b_{MD} - b_{EM} b_{MD})}{a_M + b_{MD}}.$$

The condition $\lambda_1 > 0$ i.e. $b_{HD} > a_H$ means that when the regeneration of epithelial cells is greater than the natural death of epithelial cells, this steady state is unstable. Thus, we can interpret that the system can approach a critical state where all these cells are damaged but if the regeneration of epithelial cells is efficient enough i.e. greater than the death of healthy epithelial cells then the system will not remain in this unhealthy state.

3.3.2 Basic reproduction number R_0

The next generation matrix method allows us to calculate the basic reproduction number for autonomous systems in a finite dimensional case (See [144] for more details about this number). It was described by van den Driessche and Watmough in [172] and is based on the definition of R_0 from Diekmann and Heesterbeek in [45] as the dominant eigenvalue of the "next generation matrix". The notion of R_0 extends in the case of within-host models to infected cells. Applying this method to the autonomous subsystem S_3 we obtain: (See 3.5.2 for details.)

$$R_0(x_0) = \left(\frac{\gamma_{HV} H_0 \gamma_V}{A_0 E_0 S_0 b_{IE} \gamma_{VA} + A_0 S_0 a_I \gamma_{VA} + E_0 H_0 b_{IE} \gamma_{VH} + E_0 \alpha_V b_{IE} + H_0 a_I \gamma_{VH} + a_I \alpha_V} \right)^{1/2},$$

with $x_0 = (H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (H_0, I_0, M_0, T_{m0}, E_0, B_0, P_0, 0, A_0, S_0, D_0)$ a virus free steady state among the steady states presented in subsection 3.3.1. Among these steady states, the steady state #2 gives $R_0(x_0) = 0$. Using the steady state #1 we thus obtain a global R_0 defined as follows:

$$R_0 = \left(\frac{\gamma_{HV} \frac{b_{HD} - a_H}{b_{HD}} \gamma_V}{\frac{b_A a_P (a_M b_{HD} + b_{MD} a_H)}{(a_M a_P b_{HD} + a_P b_{MD} a_H - b_{MD} b_{PM} a_H) a_A} a_I \gamma_{VA} + \frac{b_{HD} - a_H}{b_{HD}} a_I \gamma_{VH} + a_I \alpha_V} \right)^{1/2}. \quad (3.5)$$

We can calculate the R_0 which corresponds to influenza A and COVID-19 from the data in Table 3.2. We obtain $R_0^{IAV} = 0.0635 < 1$ and $R_0^{SARS-CoV-2} = 0.0728 < 1$.

In both cases the basic reproduction number is less than 1, which implies that in our simulations, see subsection 3.3.3, we will reach a steady state in a long time.

3.3.3 Numerical Simulations.

In this section we investigate numerically the dynamics of model (3.1) following viral acute reinfection: at 20, 60 and 400 days after the first infection. The initial conditions for all numerical simulations are : $A = 1, B_m = 0, E = 1, H = 1, I = 0, M = 0, P = 1, S = 0.01, T_m = 0, V = 0.8$. These values describe the situation where the components of the immune response first encounter the virus and already start reacting to it. We assume $V = 0.8$, which corresponds to 8.10^9 particle/mL (since in [66] the authors have shown that an acute infection corresponds to a viral load greater than 10^8 particle/mL).

IAV reinfection after twenty days.

We then consider a new infection 20 days later with the same virus and the same intensity i.e., $V = 0.8$ to be able to compare the two immune responses. We then look at how the immune system reacts to this second infection which took place in the presence of antibodies and memory cells created during the first infection. See Figure 3.2 and Figure 3.3.

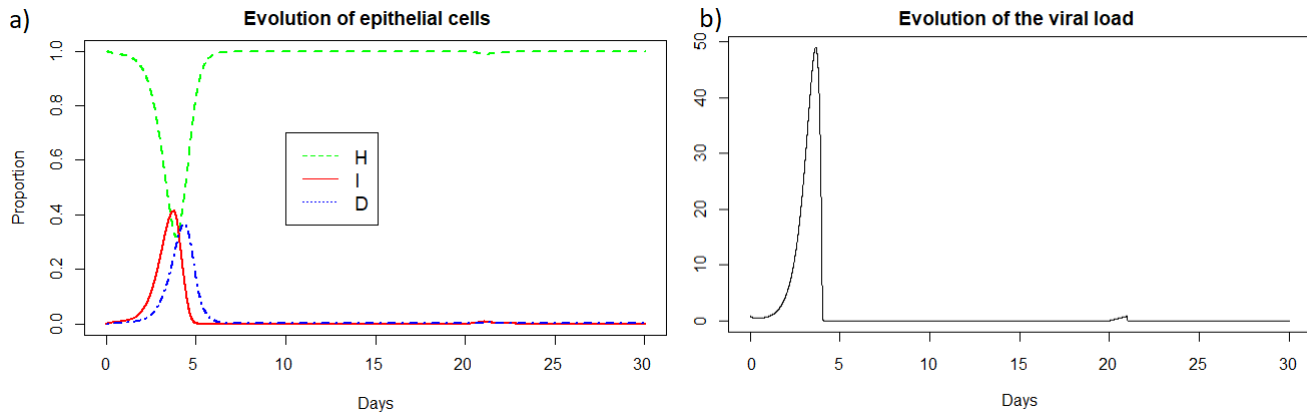


Figure 3.2: (a) Evolution of epithelial cells and (b) evolution of the viral load after IAV reinfection at $t=20$ days.

We observe Figure 3.2 that the reinfection does not invade the body. A very weak peak appears after the reinfection on the evolution of the viral load and the population of infected cells which corresponds to the encounter with the pathogen. However the immune system seems to react so quickly that the infection cannot spread. If we look at Figure 3.3, we observe that before the reinfection there are antibodies in very large quantities. Thus at the time of the reinfection, we observe a very sharp decrease in antibodies which corresponds to the very fast mobilization against the pathogen. We also observed a very slight decrease in the populations of memory cells which were ready to differentiate to fight the pathogen, but the antibodies already present were sufficiently effective. In the case of a very short reinfection, antibodies seems to control the reinfection without the need for the memory B and T-cells. Antibodies already present act very quickly and are sufficient to eliminate the pathogen before it causes disease.

We can see Figure 3.4 that the steady state #1 is reached because R_0 is less than 1 (See subsection 3.3.1 and 3.3.2). Indeed using the values from Table 3.2, we obtain the steady state #1: $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 18.605, 1, 0.001)$. We can directly see in Figure 3.2 that this steady state is reached for the components H , I , D , and V . We can also see Figure 3.3 that E (e) reaches 0, S (g) reaches 1 and that M (d) is close to 0. If we plot the dynamic of the other components, for example for $t = 1200$, we can also observe that the other components reach the steady state values. Indeed, the plasma cells reach 1, and the memory cells reach 0, and the antibodies reach 18.6.

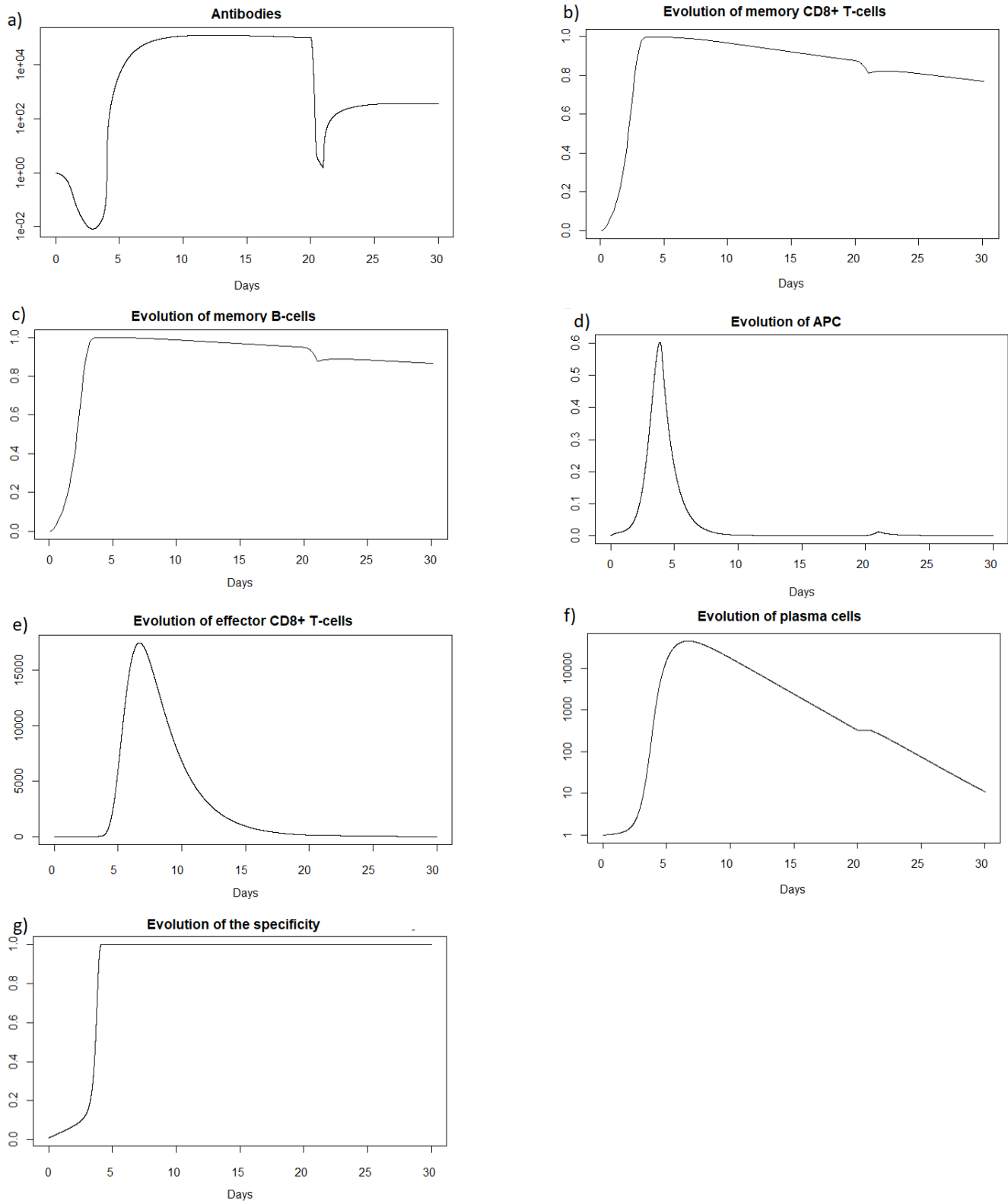


Figure 3.3: (a) Evolution of antibodies, (b) evolution of memory $CD8^+$ T-cells, (c) evolution of memory B-cells, (d) evolution of APC, (e) evolution of effector cells, (f) evolution of plasma cells, and (g) evolution of the specificity after IAV reinfection at $t=20$ days.

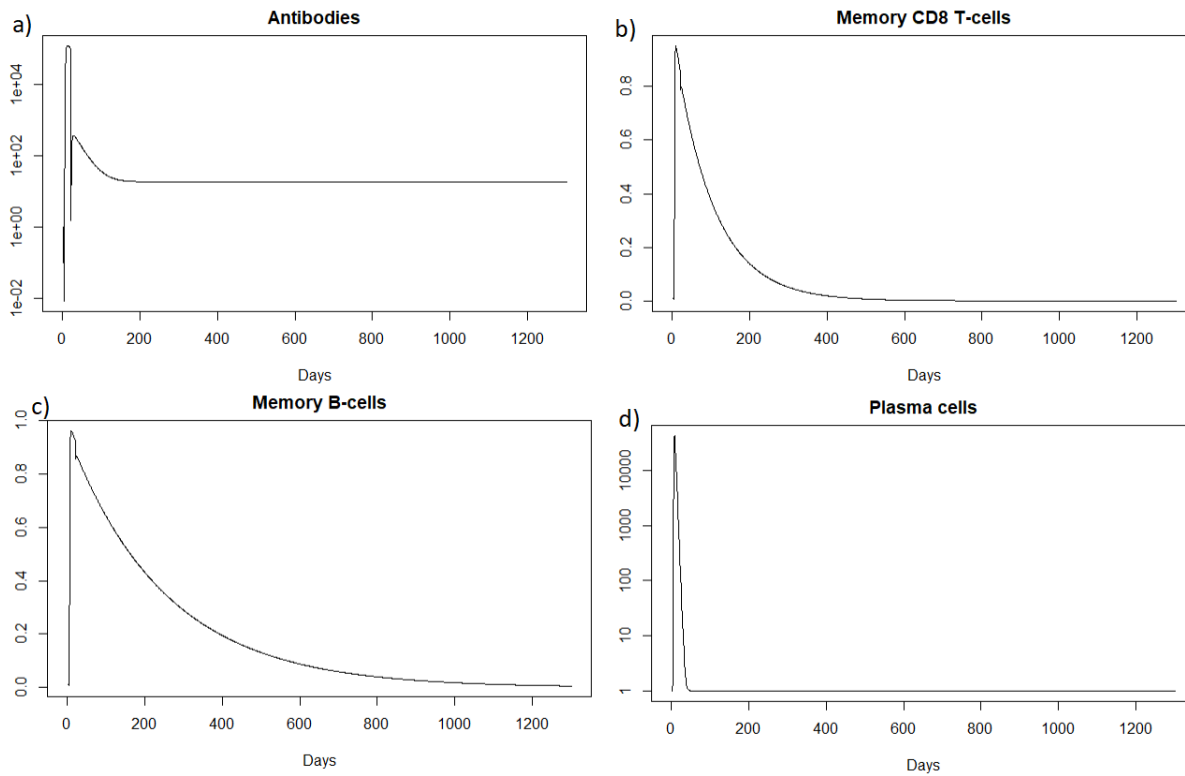


Figure 3.4: Long-term dynamics after IAV reinfection at $t=20$ days of (a) antibodies, (b) memory $CD8^+$ T-cells, (c) memory B-cells and (d) plasma cells.

IAV reinfection after two months

We then consider a new infection two months after the first infection, also with the same virus and the same intensity i.e., 8.10^9 *particle/mL*. We then look at how the immune system reacts to this reinfection two months after.

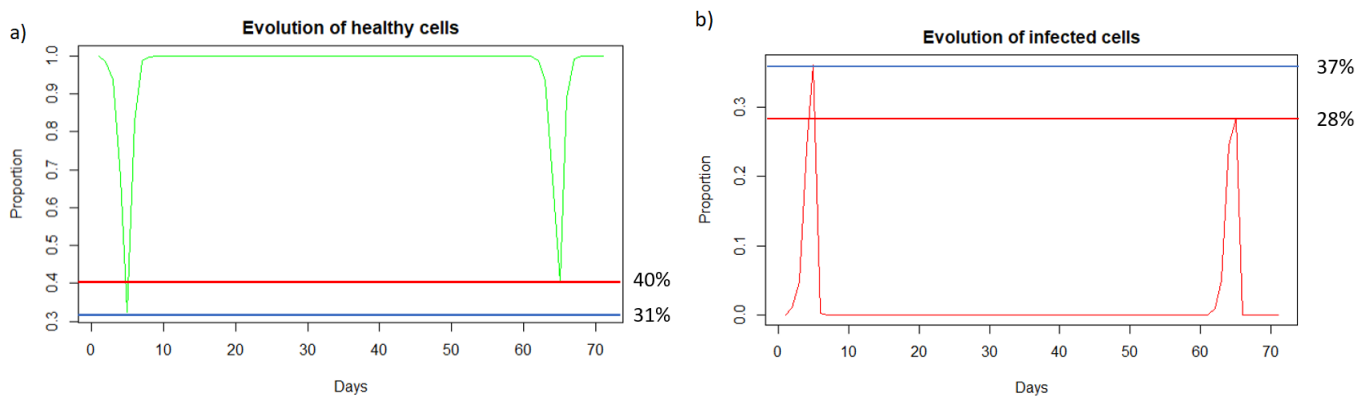
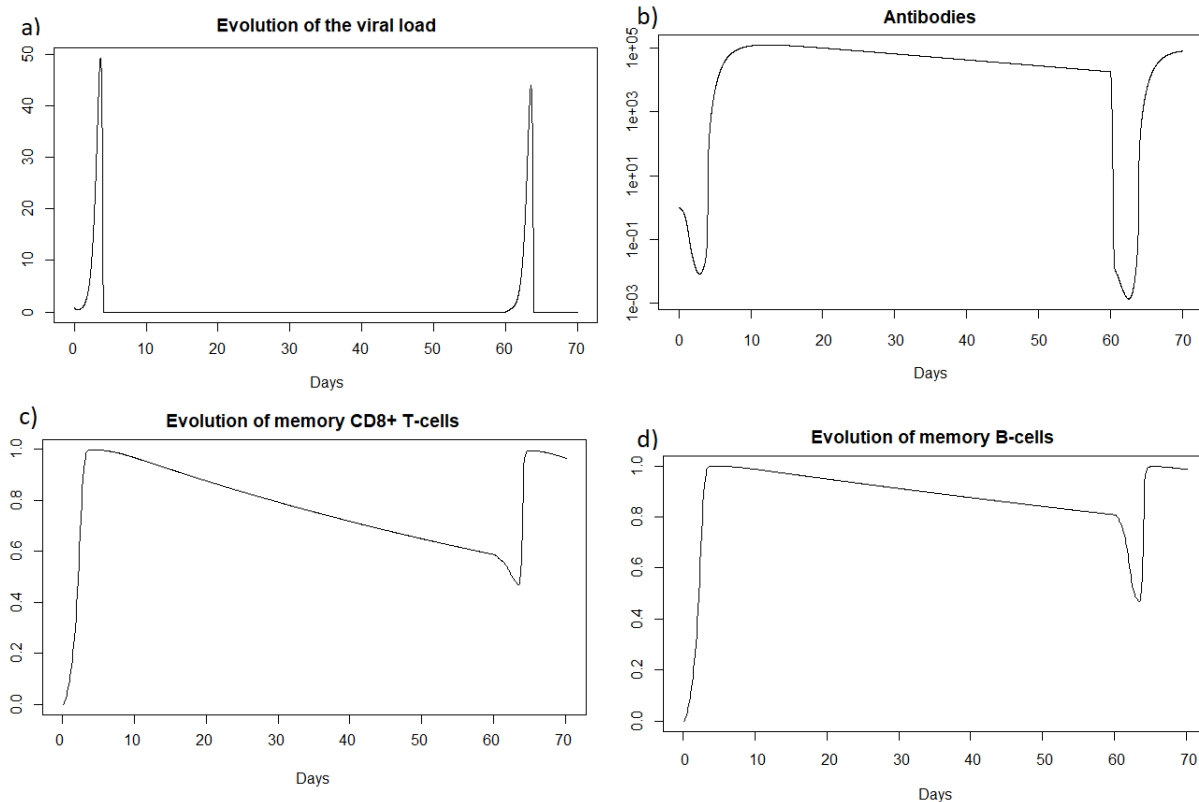


Figure 3.5: (a) Evolution of healthy cells and (b) infected cells after IAV reinfection at two months. The blue line corresponds to the percentage of cells at the first infection and the red line corresponds to the percentage of cells at the second infection.

We can observe in Figure 3.5 that unlike a very rapid reinfection (see 3.3.3), in this case the individual becomes ill and all the components of the immune system will be used. We can see

Figure 3.5 that at the first encounter with the pathogen, the healthy cells decreased to a proportion of 31 % (blue line) while upon reinfection 2 months later the healthy cells decreased to a proportion of 40 % (red line). There are therefore 9% more healthy cells during reinfection. The proportion of infected cells, Figure 3.5, amounted to 37 % (blue line) while at reinfection 2 months after the proportion of infected cells was 28 % (line red). There are therefore 9% fewer infected cells during reinfection, so the immune system seems to better control the infection when there is an immune memory. The peak of viral load, Figure 3.6 (a), is less significant in the case of reinfection despite an equivalent initial dose of 8.10^9 *particle/mL* which shows that reinfection is better controlled than during a first infection.

We see in Figure 3.6 that after the first infection, the immune system begins to store memory $CD8^+$ T-cells. They decrease slowly, and then are very quickly mobilized to respond to the second infection. In the case of reinfection after 2 months, unlike a short reinfection, memory $CD8^+$ T-cells are needed to control the infection. Their population decreases during reinfection because this mobilization is stronger than the production of new memory cells. Then they grow back very quickly once the peak has passed to store even more memory cells in case a third infection occurs. Effector cells (see Figure 3.6 (g)) have a higher peak during the second infection, as memory $CD8^+$ T-cells allowed greater deployment of effector cells to respond to infection. There is also an increase in memory B-cells after the first infection, but this population decreases more slowly. During the second infection, they are also very quickly mobilized. The plasma cells seem to have the same peak during the first and second infection, so they do not seem to be the most important elements during the reinfection 2 months later, perhaps because there was still a very large quantity of antibodies which could be mobilized directly against the reinfection.



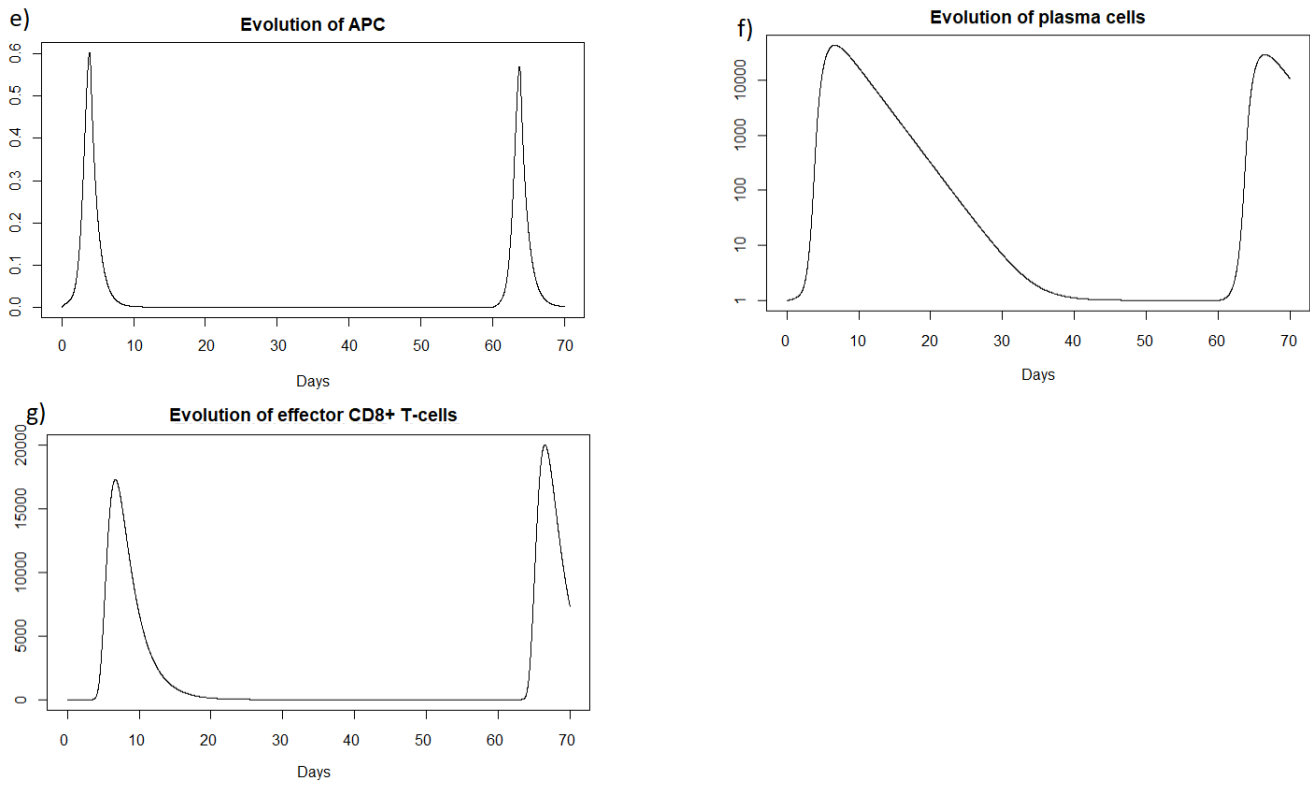
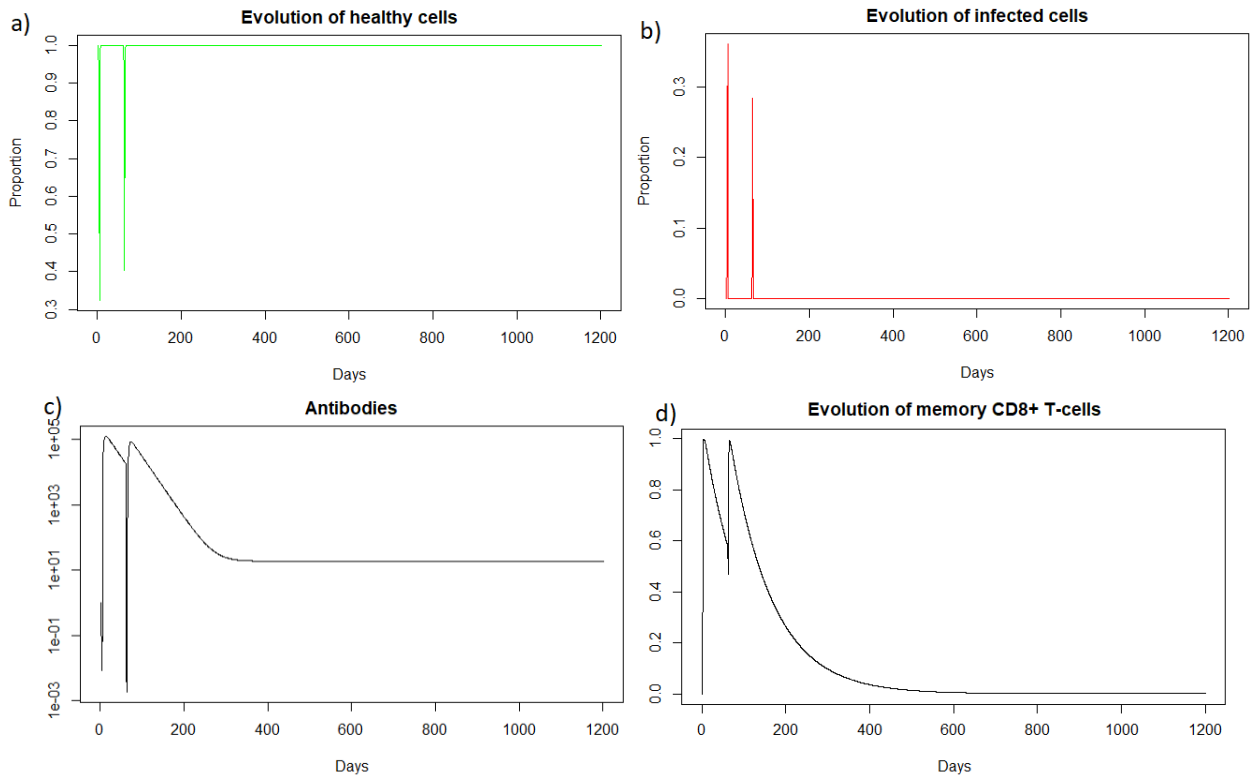


Figure 3.6: Evolution of (a) viral load, (b) antibodies, (c) memory $CD8^+$ T-cells, (d) memory B-cells, (e) APC, (f) plasma cells, and (g) effector cells after IAV reinfection at two months.



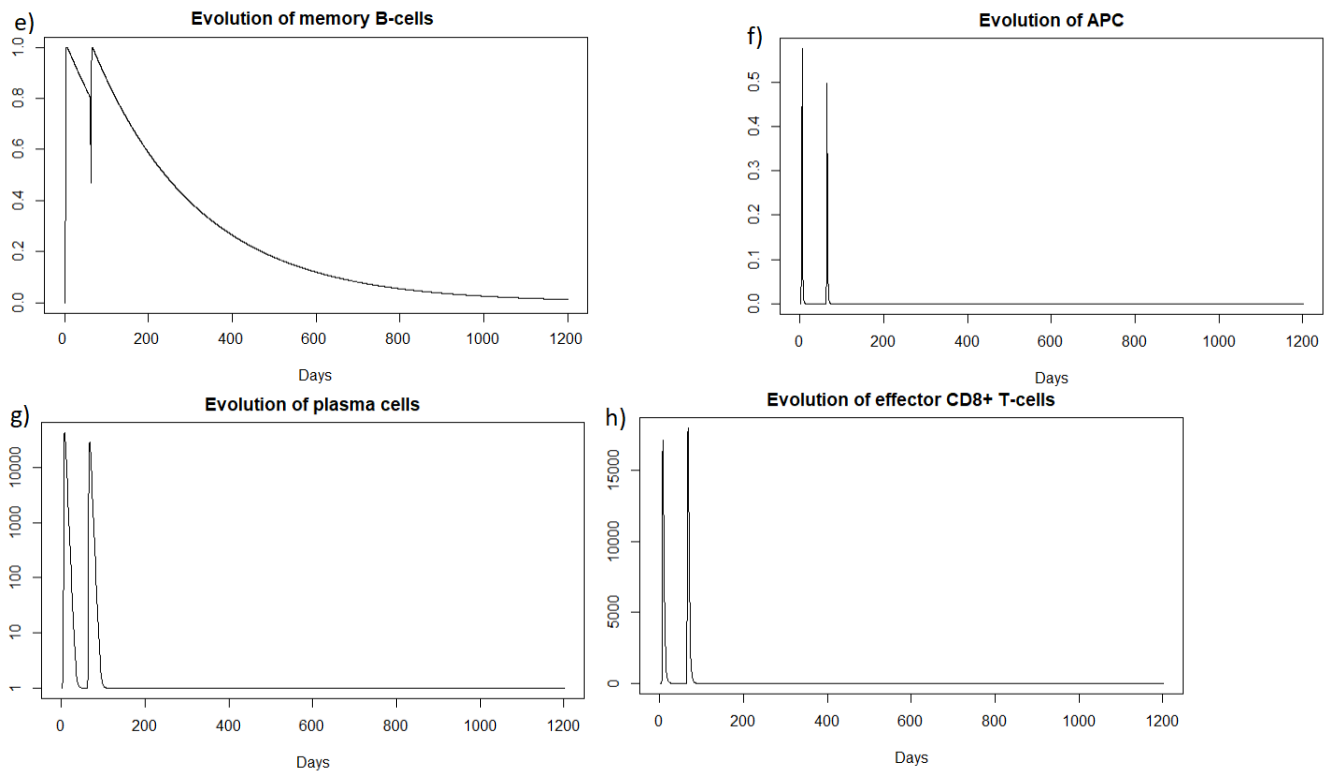


Figure 3.7: Long dynamics after IAV reinfection at two months of (a) healthy cells, (b) infected cells, (c) antibodies, (d) memory $CD8^+$ T-cells, (e) memory B-cells, (f) APC, (g) plasma cells and (h) effector cells.

As for a reinfection with a short delay, we can see Figure 3.7 that the steady state #1, $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 18.605, 1, 0.001)$, is reached also because R_0 is less than 1 (See subsection 3.3.1 and 3.3.2).

IAV reinfection after 400 days.

We are now looking a reinfection at 400 days when the immune response has greatly diminished. We can see in Figure 3.9 that after a reinfection at 400 days, the healthy cells decreased to a proportion of 33%. There are therefore only 2% more healthy cells compared to the first infection whereas with reinfection at 2 months (see Section 3.3.3), there was a difference of 9%. We can see Figure 3.9 that the proportion of infected cells during reinfection was 33 % (red line). There are therefore only 4% fewer infected cells compared to the first infection whereas with reinfection at 2 months (see Section 3.3.3), there was a difference of 9%. The immune response for a reinfection after 400 days appears less effective than for a reinfection after two months. In the case of Influenza A, if the second infection does not occur a few months after the first infection, the immune response will not be more effective than in the case of a first encounter with the virus.

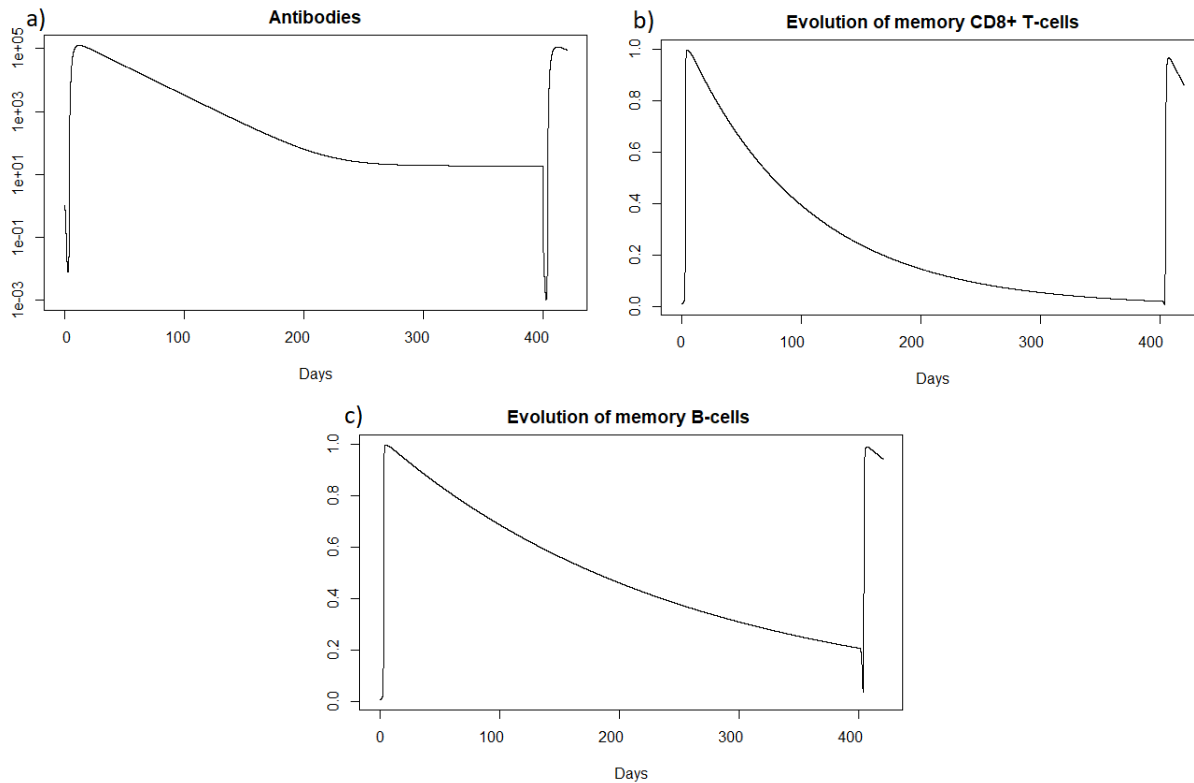


Figure 3.8: Evolution of (a) antibodies, (b) memory CD8⁺ T-cells and (c) memory B-cells after IAV reinfection at 400 days.

We see Figure 3.8 that before 400 days there are almost no more memory CD8⁺ T-cells, and there are few memory B-cells and antibodies. As immune memory is very weak, the immune response will not be much more effective than in the case of a first infection.

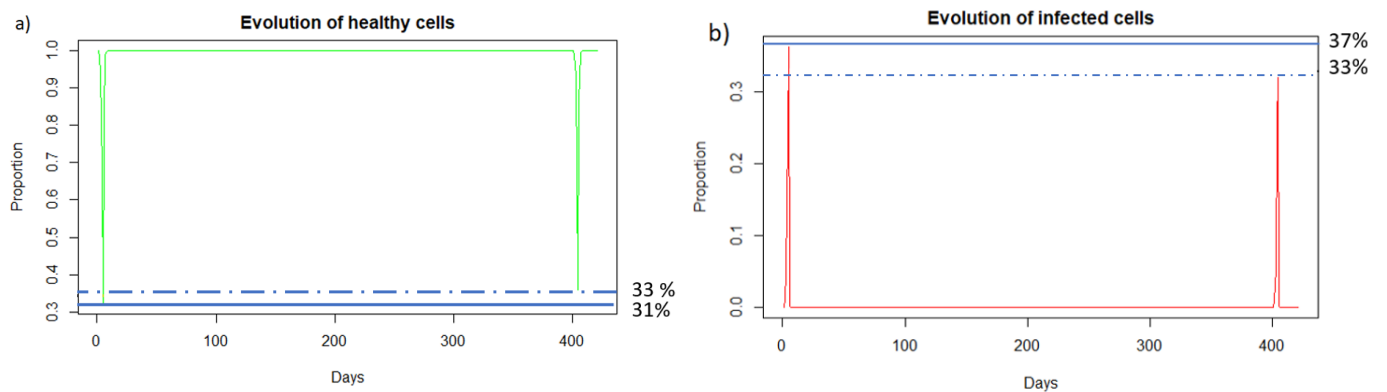


Figure 3.9: Evolution of (a) healthy and (b) infected cells after IAV reinfection at 400 days. The blue line corresponds to the percentage of cells at the first infection and the red line corresponds to the percentage of cells at the second infection.

As for the two other cases of reinfection, we can see that the steady state #1, $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 18.605, 1, 0.001)$, is reached again because R_0 is less than 1 (See subsection 3.3.1 and 3.3.2). See the long time dynamics,

Figure 3.10.

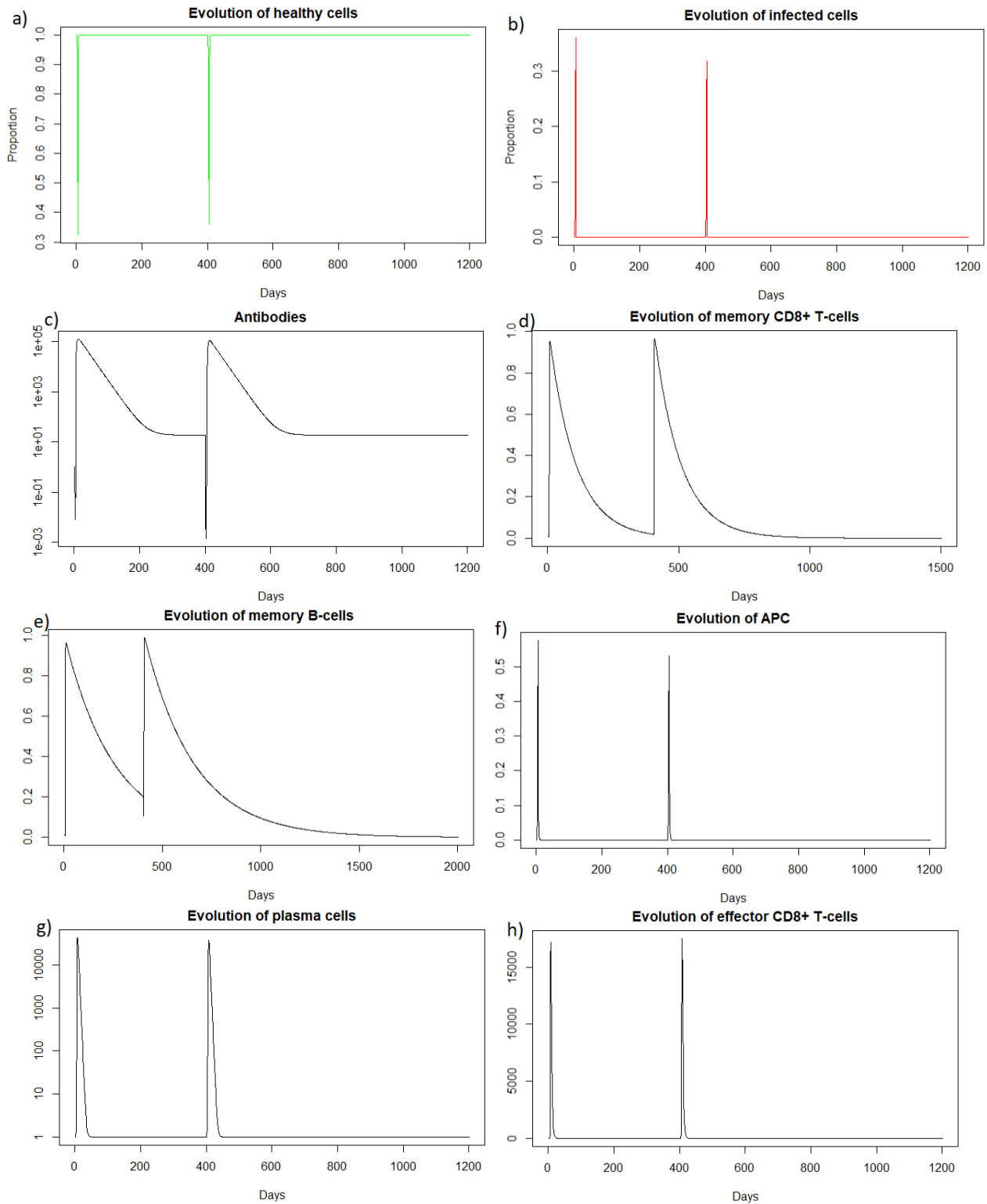


Figure 3.10: Long dynamics after IAV reinfection at 400 days of (a) healthy cells, (b) infected cells, (c) antibodies, (d) memory $CD8^+$ T-cells, (e) memory B-cells, (f) APC, (g) plasma cells and (h) effector cells.

In the same way as for influenza A simulations, we simulate the immune response of a host to SARS-CoV-2 reinfection.

SARS-CoV-2 reinfection after twenty days.

We then consider a new infection 20 days later with the same virus and the same intensity i.e. $V = 0.8$. We then look at how the immune system reacts to this second infection which took place in the presence of the antibodies and memory cells created during the first infection.

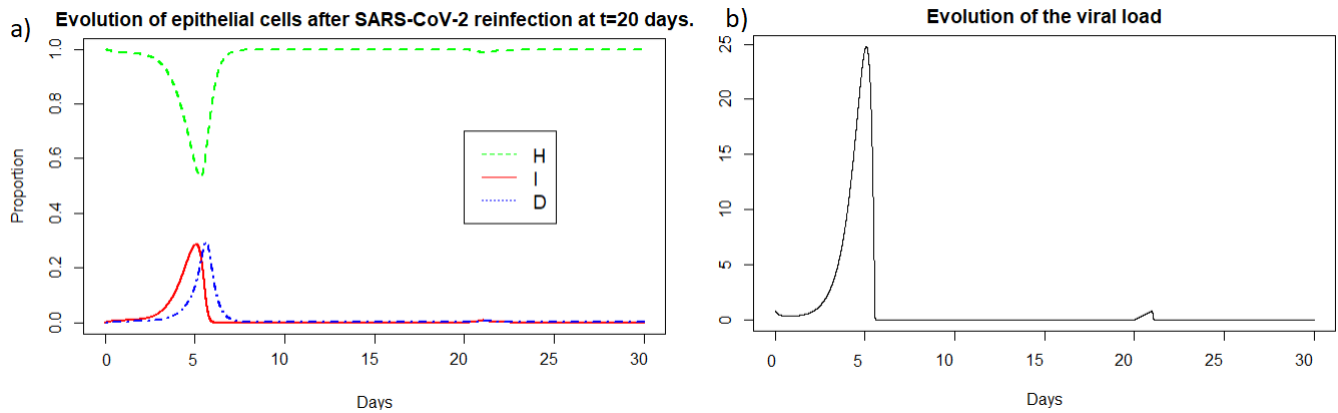


Figure 3.11: Evolution of (a) epithelial cells and (b) the viral load after SARS-COV-2 reinfection at t=20 days.

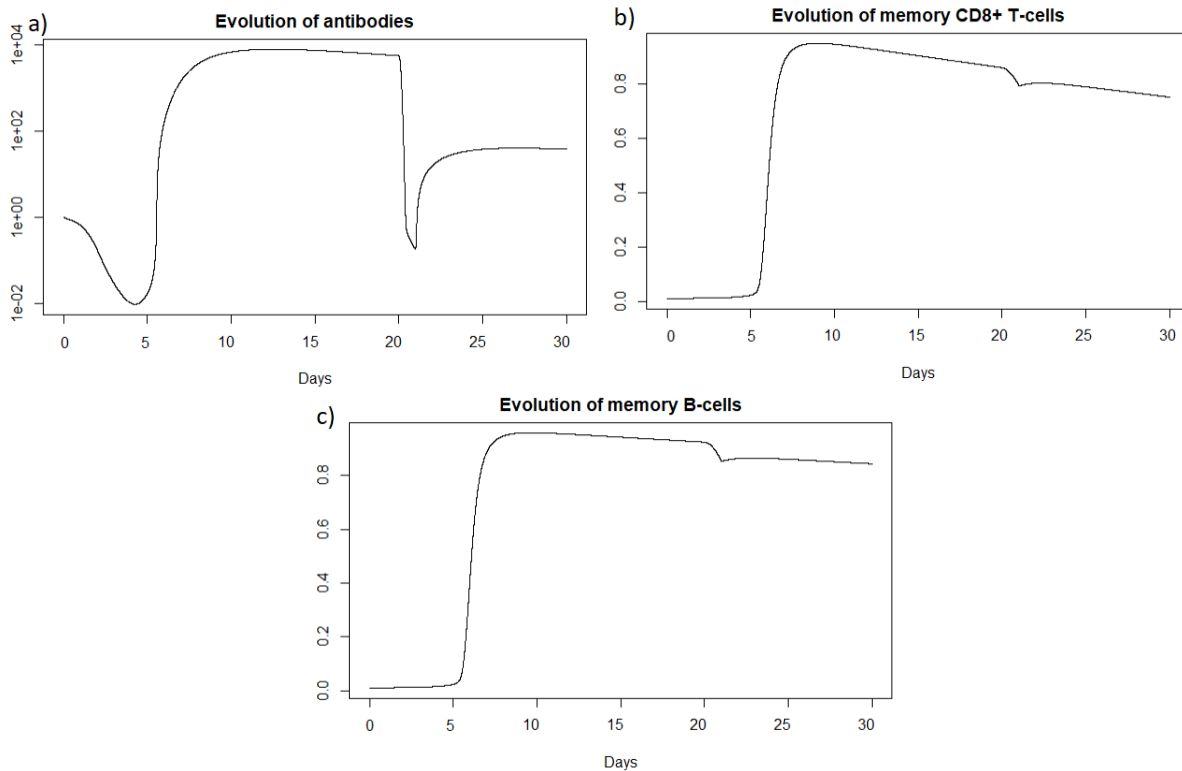


Figure 3.12: Evolution of (a) antibodies, (b) memory CD8⁺ T-cells and (c) memory B-cells after SARS-CoV-2 reinfection at t=20 days.

We observe in Figure 3.11 that the reinfection does not invade the body as in the case of influenza A. A very weak peak appears after the reinfection on the evolution of the viral load and the population of infected cells which corresponds to the encounter with the pathogen. We can observe that with the data used for SARS-CoV-2, the peak during the first infection is lower than for Influenza A and the proportion of healthy cells remains higher. However as for Influenza A (see Section 3.3.3), the immune system seems to react so quickly that the infection cannot spread. If we look at Figure 3.12, we observe that we have the same dynamics as for influenza A.

We can see that the steady state #1 is reached because R_0 is less than 1 (See subsection 3.3.1 and 3.3.2). Using the values from Table 3.2, we obtain the steady state #1: $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 11.429, 1, 0.001)$. We can directly see in Figure 3.11 that this steady state is reached for the components H , I , D , and V . If we plot the dynamic of some other components, see Figure 3.13, for $t = 1200$, we can also observe that the other components approach the steady state values. Indeed, the memory cells reach 0, and antibodies reach 11.42.

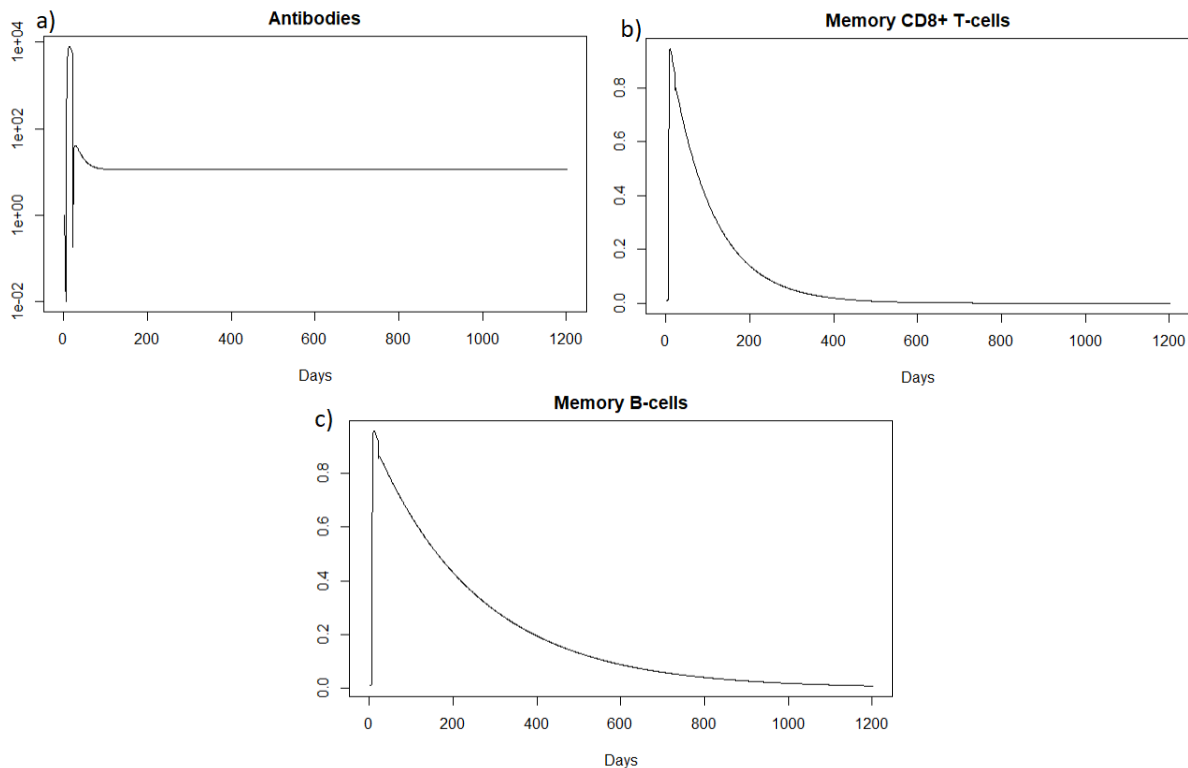


Figure 3.13: Long-term dynamics of (a) antibodies, (b) memory $CD8^+$ T-cells and (c) memory B-cells after SARS-CoV-2 reinfection at $t=20$ days.

SARS-CoV-2 reinfection after two months.

We then consider a new infection two months after the first infection, also with the same virus and the same intensity i.e. $8 \cdot 10^9$ *particle/mL*. We then look at how the immune system reacts to this reinfection two months after.

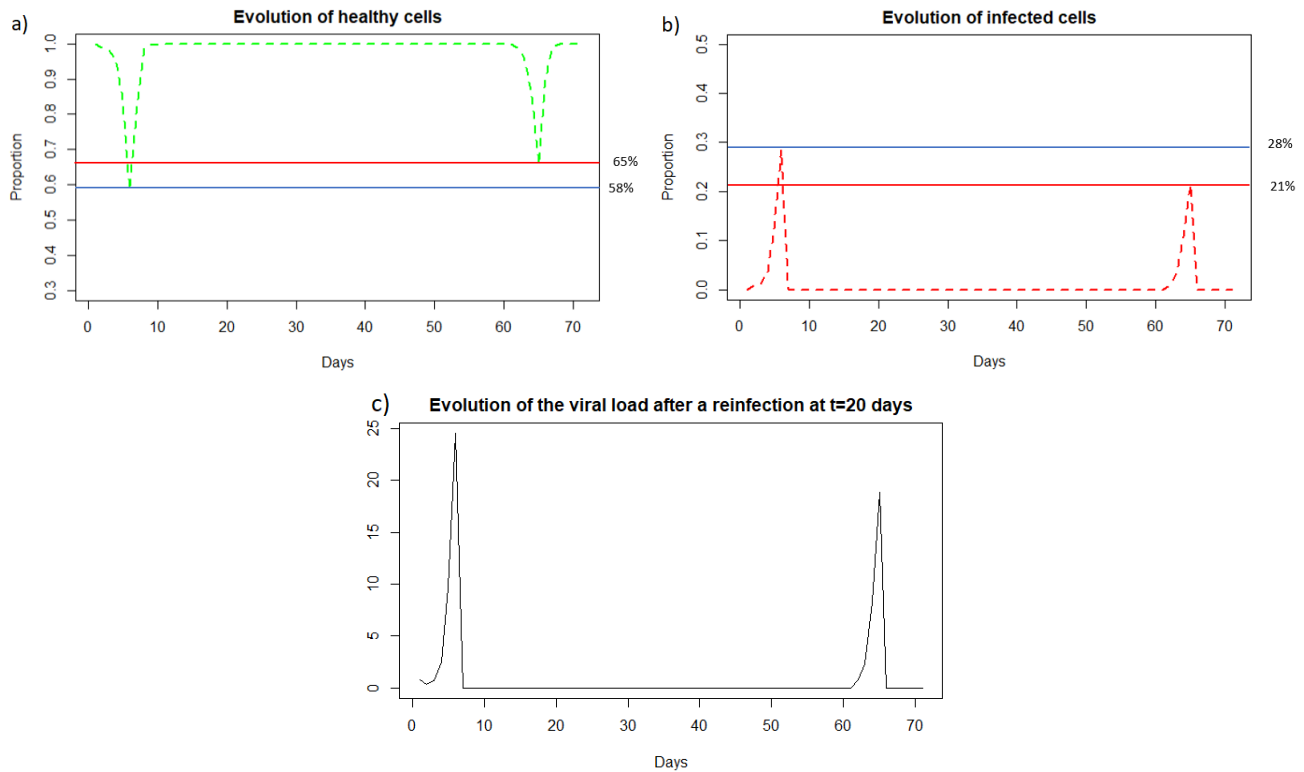


Figure 3.14: Evolution of (a) healthy cells, (b) infected cells and (c) viral load after SARS-CoV-2 reinfection at two months. The blue line corresponds to the percentage of cells at the first infection and the red line corresponds to the percentage of cells at the second infection.

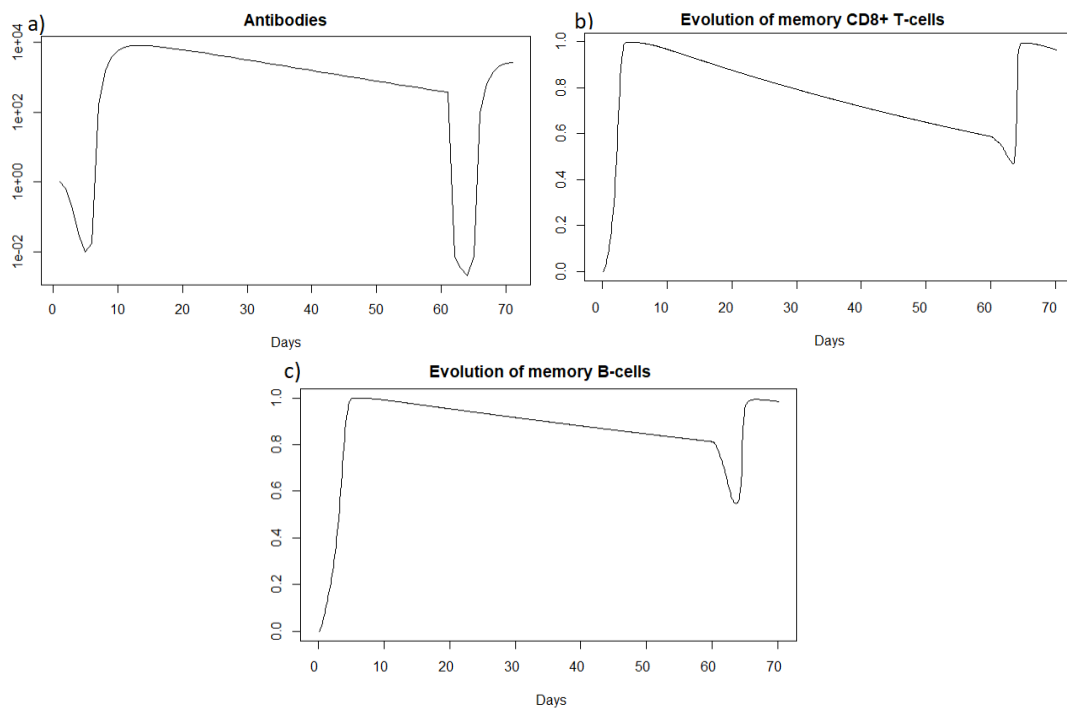


Figure 3.15: Evolution of (a) antibodies, (b) memory CD8⁺ T-cells and (c) memory B-cells, after SARS-CoV-2 reinfection at two months.

We can observe in Figure 3.14 that unlike a very rapid reinfection (see Section 3.3.3), in this case the individual becomes ill and all the components of the immune system will be use, see Figure 3.15, as for the reinfection by IAV. We can see Figure 3.14 (a) that at the first encounter with the pathogen, the healthy cells decreased to a proportion of 58 % (blue line) while upon reinfection 2 months later the healthy cells decreased to a proportion of 65 % (red line). There are therefore 7% more healthy cells during reinfection. The proportion of infected cells, Figure 3.14 (b), amounted to 28 % (blue line) while at reinfection 2 months after the proportion of infected cells was 21 % (red line). There are therefore 7% fewer infected cells during reinfection, so the immune system seems to better control the infection when there is an immune memory. The peak of viral load, Figure 3.14 (c), is less significant in the case of reinfection despite an equivalent initial dose of 8.10^9 *particle/mL* which shows that reinfection is better controlled than during a first infection.

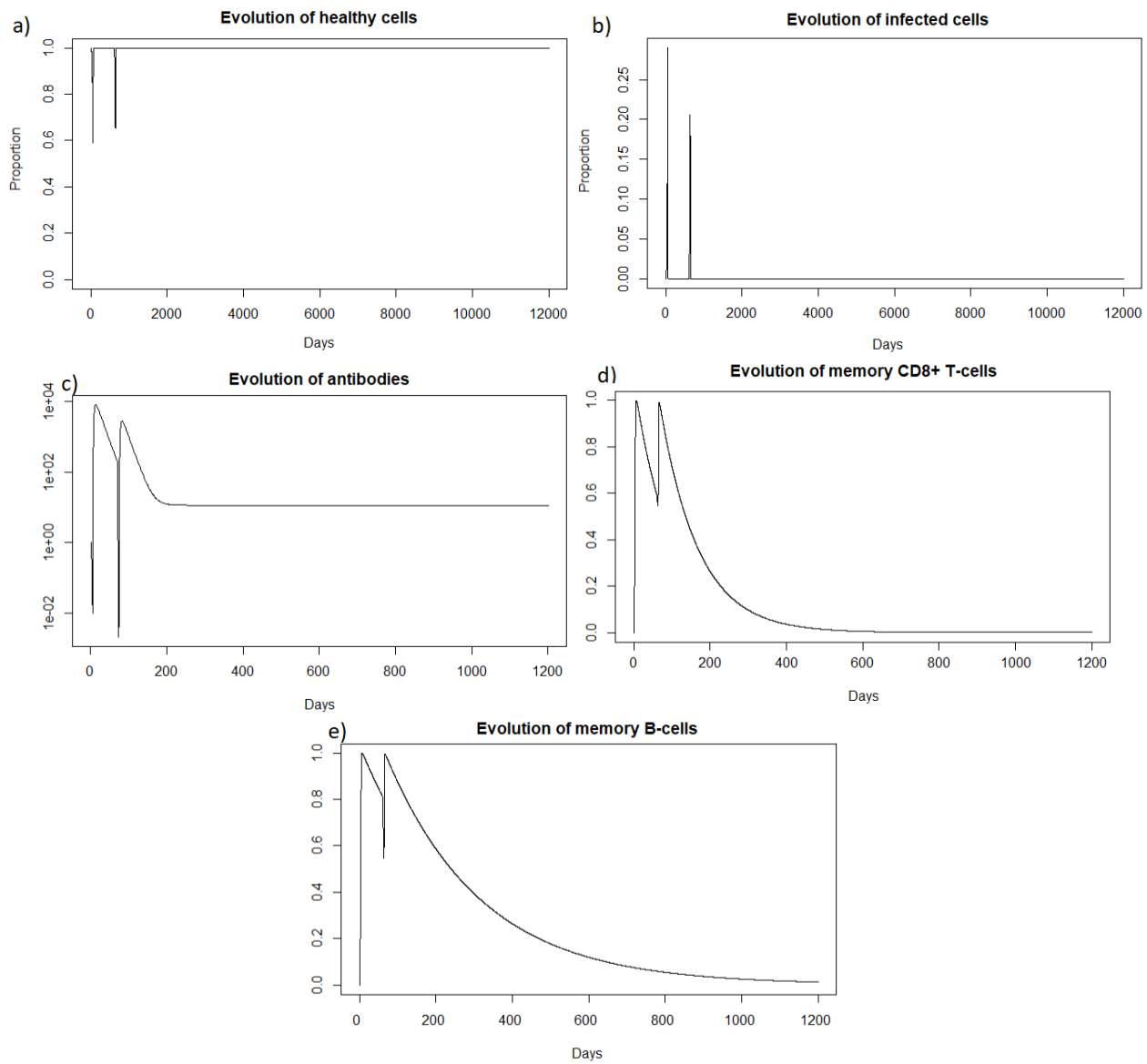


Figure 3.16: Long dynamics of (a) healthy cells, (b) infected cells, (c) antibodies, (d) memory $CD8^+$ T-cells, and (e) memory B-cells after SARS-CoV-2 reinfection at two months.

As for a reinfection with a short delay, we can see Figure 3.16 that the steady state #1, $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 11.429, 1, 0.001)$, is reached also because R_0 is less than 1 (see subsections 3.3.1 and 3.3.2).

SARS-CoV-2 reinfection after 400 days.

We are now investigating the reinfection at 400 days, when the immune response has greatly diminished. We see that before 400 days there are almost no more memory CD8⁺ T-cells, and there are few memory B-cells and antibodies; see Figure 3.18.

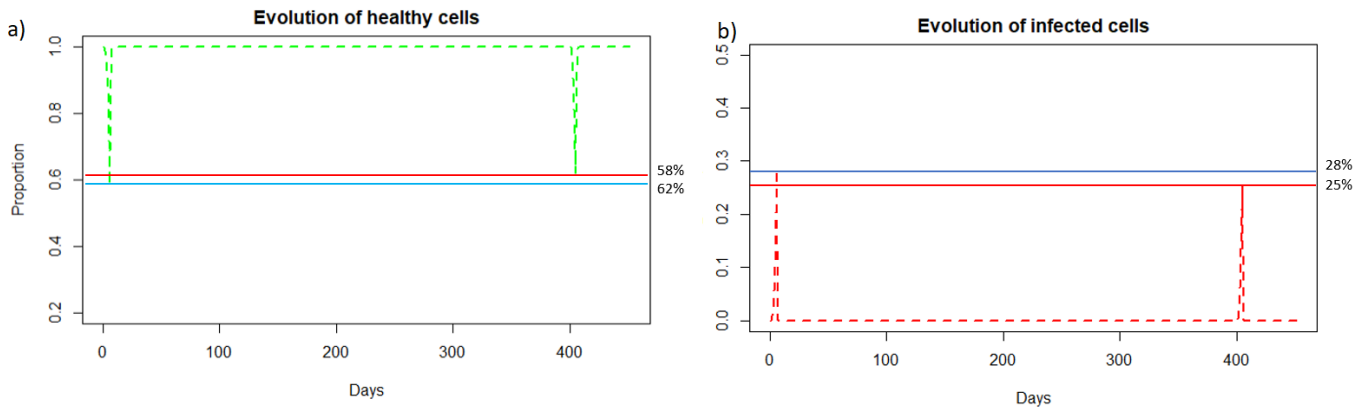


Figure 3.17: Evolution of (a) healthy cells and (b) infected cells after SARS-CoV-2 reinfection at 400 days.

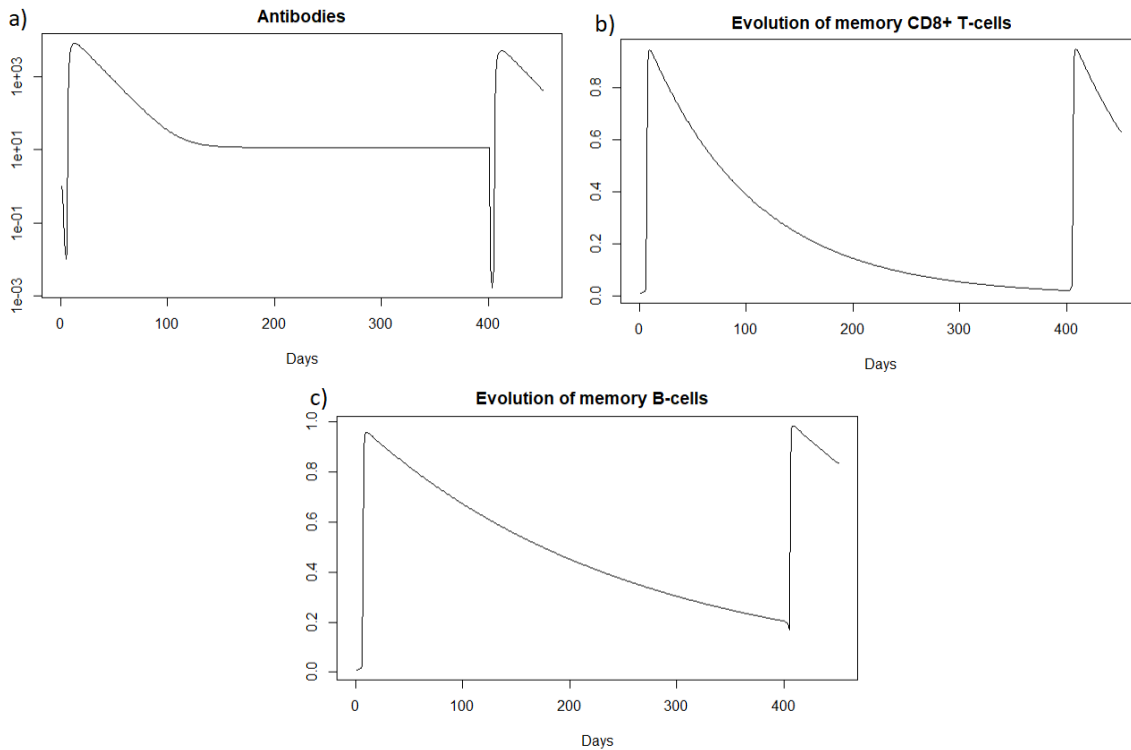
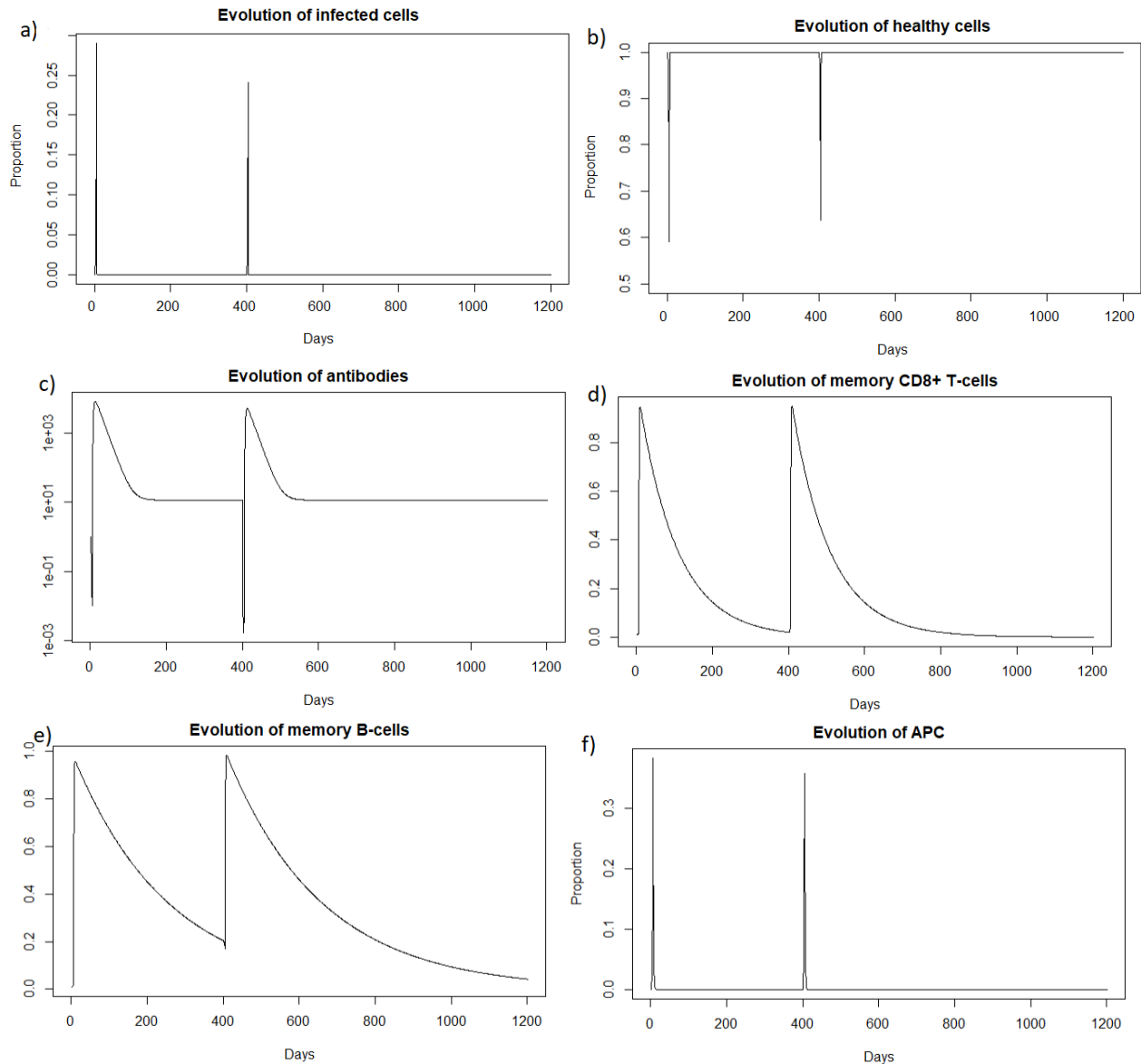


Figure 3.18: Evolution of (a) antibodies, (b) memory CD8⁺ T-cells and (c) memory B-cells after SARS-CoV-2 reinfection at 400 days.

We can see in Figure 3.17 (a) that after a reinfection at 400 days, the healthy cells decreased to a proportion of 62%. There are therefore only 4% more healthy cells compared to the first infection whereas with reinfection at 2 months, see 3.3.3, there was a difference of 7%. We can see Figure 3.17 (b), that the proportion of infected cells was 25 % in the second infection (red line). There are therefore only 3% fewer infected cells compared to the first infection whereas with reinfection at 2 months, see 3.3.3, there was a difference of 7%. In the case of SARS-CoV-2, the memory immune response appears stronger when it is close to the first infection, as for influenza A. As with influenza A, in the case of late reinfections with SARS-Cov-2, the immune response looks like the primary immune response because immune memory is weak. Indeed, there is no great difference in the reduction in the number of cells that become infected or remain healthy compared with the first response. As in the case of a primary infection, new memory B cells, memory T cells and antibodies are created to respond effectively to a third infection if it occurs rapidly.



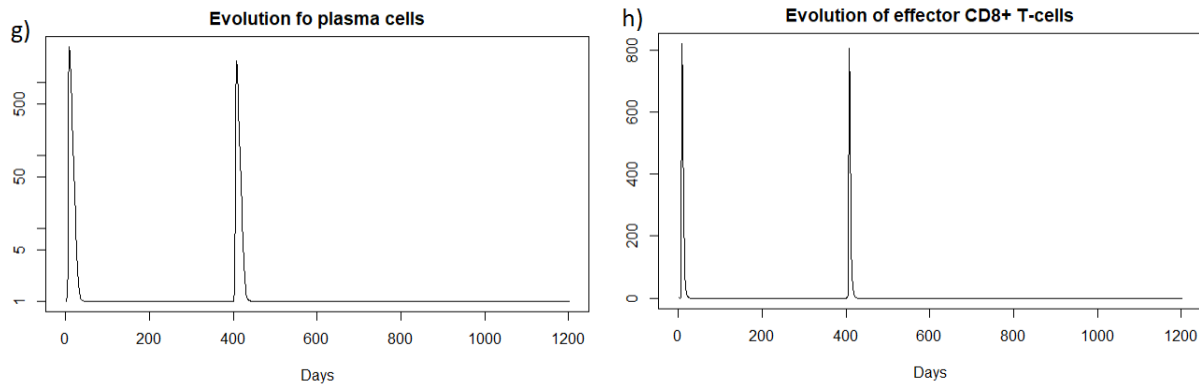


Figure 3.19: Long dynamics of (a) infected cells, (b) healthy cells, (c) antibodies, (d) memory $CD8^+$ T-cells, (e) memory B-cells, (f) APC, (g) plasma cells and (h) effector cells after SARS-CoV-2 reinfection at 400 days.

As for the two other cases of reinfection, Figure 3.19, we can see that the steady state #1, $(H, I, M, T_m, E, B_m, P, V, A, S, D) = (0.999, 0, 5.6 \times 10^{-7}, 0, 0, 0.002, 1, 0, 11.429, 1, 0.001)$, is reached also because R_0 is less than 1 (See subsection 3.3.1 and 3.5).

3.4 Discussion & conclusion.

In this paper we investigated the immune responses against IAV and SARS-CoV-2 secondary infections, in the presence of immune memory that formed after primary infections with these viruses. To this end, we adapted a previously-published in-host mathematical model [156] to include also the dynamics of memory responses.

To understand the role of immune memory on the dynamics of this model, we first focused on the long-term behaviour and we identified all virus-free steady states and their stability. Two steady states seemed of interest regarding the immune response. A healthy virus-free steady state with memory cells always stable when $R_0 < 1$ which ensures the permanent elimination of the virus and the formation of a healthy, persistent antiviral immune response under this condition. We also obtain conditions concerning a steady state to be unstable where immune memory is present but the individual is close to death, it's interesting to know the conditions for not remaining in this state.

After looking at different reinfections with different delays, we can conclude that, in the case of a reinfection with a very short delay (20 days for instance), the most important component of the immune memory response seems to be represented by the antibodies. Indeed, they appear to control reinfection without the need for memory B and $CD8^+$ T-cells. Antibodies already present in the body act very quickly and are sufficient to eliminate the pathogen before it causes disease. For reinfection with IAV two months later, the memory immune response reduced the infected cells by 9% and increased the healthy cells by 9% compared to the first infection. For SARS-CoV-2 infection, the memory immune response reduced infected cells by 7% and increased healthy cells by 7%. In this case, memory cells are needed in addition to the antibodies already present in the body, to control the infection. For reinfection 400 days later, when immune memory is low, the immune response reduced infected cells by 4% and increased healthy cells by 2% compared with the first infection in the case IAV infection. For SARS-CoV-2 infection, infected cells were reduced by 3% and healthy cells increased by 4%. There was a

slight improvement in the second response, thanks to the antibodies and memory B-cells (since there were no longer any memory CD8⁺ T-cells). In the case of reinfection at 400 days, there is still a slight improvement in immune response thanks to immune memory. However, this improvement is much less significant than in the case of intermediate reinfection. Indeed, in the case of late reinfection, the immune response looks like the primary immune response. There is not a big difference in the reduction in the number of cells that become infected or that remain healthy compared to the first response. As in the case of a primary infection, there is a creation of new memory B-cells, memory T-cells and antibodies to respond effectively to a third infection if it occurs quickly. Finally, the immune response after a secondary infection is more efficient when the reinfection occurs at a shorter time, i.e., when there is a high immune memory. The closer the reinfection is to the first encounter with the pathogen, the more the immune memory protects the host against the infection.

This study is only a first step in the investigation of a complex in-host dynamics observed during the re-infection with different viruses. There are many ways in which this work can be continued, and this will be the subject of future studies. For example, a more in-depth analytical investigation of the global stability of the steady states identified here could help shed light on the importance of initial conditions on the persistence of these steady states.

3.5 Appendix

3.5.1 Rescaling of parameters in Table 3.2

The values taken in [22] are noted $name^B$. The values taken in [163] are noted $name^S$. Using the conversion $10^{10} particles = 10^4 TCID_{50}$ given in [22] and $1 mol.L^{-1} = 6 * 10^{20} particle.mL^{-1}$ we obtain :

$$\begin{aligned}\gamma_{HV}^S &= 3.2 \times 10^{-5} TCID_{50}^{-1} mL day^{-1} \\ \gamma_{HV}^S &= 3.2 \times 10^{-11} particles^{-1} mL day^{-1} \\ \gamma_{HV}^S &= 19.2 \times 10^9 M^{-1} day^{-1}\end{aligned}$$

Thus we have

$$\begin{aligned}\gamma_{HV} &= \underbrace{\gamma_{HV}^S}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{H^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 19.2 \times 10^9 \times 1.7 \times 10^{-12} = 0.033 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\gamma_{VA} &= \underbrace{\gamma_{VA}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{H^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 8.6 \times 10^{12} \times 1.7 \times 10^{-11} = 146.2 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\gamma_{VH} &= \underbrace{\gamma_{VH}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{H^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 10^8 \times 1.7 \times 10^{-11} = 1.7 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}b_{IE} &= \underbrace{b_{IE}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{H^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 10^8 \times 1.7 \times 10^{-11} = 1.7 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}b_{EM} &= \underbrace{b_{EM}^B}_{\mathcal{M}^{-2} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{E^*}_{\mathcal{M}} \underbrace{M^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 10^{32} \times 10^{-16} \times 10^{-15} = 10 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\gamma_{AV} &= \underbrace{\gamma_{AV}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{H^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 8.6 \times 10^{12} \times 1.7 \times 10^{-11} = 146.2 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}b_{EI} &= \underbrace{b_{EI}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{E^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 10^8 \times 10^{-16} = 10^{-8} \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}b_{MV} &= \underbrace{b_{MV}^B}_{\mathcal{M}^{-1} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{M^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 4 \times 10^{13} \times 10^{-15} = 0.04 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}b_{PM} &= \underbrace{b_{PM}^B}_{\mathcal{M}^{-2} \text{day}^{-1}} \times \underbrace{M^*}_{\mathcal{M}} \underbrace{M^*}_{\mathcal{M}} \\ &= 10^{31} \times 10^{-15} \times 10^{-15} = 10 \text{ day}^{-1}\end{aligned}$$

3.5.2 Calculation of R_0

$$\underbrace{(V, I)}_{\text{infected}} \underbrace{(H, M, T_m, E, B_m, P, A, S)}_{\text{non infected}}$$

$$\mathcal{F} = (\gamma_V I, \gamma_{HV} VH, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$$

$$\mathcal{V}^- = (\gamma_{VA} SAV + \gamma_{VH} VH + \alpha_V V, b_{IE} EI + a_I I, \gamma_{HV} VH + a_H H, \\ b_{MD} H + b_{MD} I + Mb_{MD} + b_{MV} VM + a_M M, b_{TM} MT_m + \gamma_{VT} T_m V + a_T T_m, b_{EI} IE + a_E E, \\ b_{BM} MB_m + \gamma_{VB} B_m V + a_B B_m, a_P P, \gamma_{AV} SAV + a_A A, rPS)$$

$$\mathcal{V}^+ = (0, 0, b_{HD} H, b_{MD} + b_{MV} V + b_{MD} HM + b_{MD} IM, b_{TM} M, b_{EM} ME + \gamma_{VT} T_m V, \\ b_{BM} M, b_{PM} MP + \gamma_{VB} B_m V + a_P P, b_A P, rP)$$

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+ = (\gamma_{VA} SAV + \gamma_{VH} VH + \alpha_V V, b_{IE} EI + a_I I, \gamma_{HV} VH + a_H H - b_{HD} H, b_{MD} H + b_{MD} I + \\ Mb_{MD} + b_{MV} VM + a_M M - (b_{MD} + b_{MV} V + b_{MD} HM + b_{MD} IM), b_{TM} MT_m + \gamma_{VT} T_m V + a_T T_m - \\ b_{TM} M, b_{EI} IE + a_E E - (b_{EM} ME + \gamma_{VT} T_m V), \\ b_{BM} MB_m + \gamma_{VB} B_m V + a_B B_m - b_{BM} M, a_P P - (b_{PM} MP + \gamma_{VB} B_m V + a_P P), \gamma_{AV} SAV + a_A A - b_A P, rPS - rP)$$

$$F := \begin{pmatrix} 0 & \gamma_V \\ \gamma_{VH} H^* & 0 \end{pmatrix} \quad V := \begin{pmatrix} \gamma_{VA} S^* A^* + \gamma_{VH} H^* + \alpha_V & 0 \\ 0 & b_{IE} E^* + a_I \end{pmatrix}$$

We obtain the next generation matrix M below:

$$M := FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\gamma_V}{b_{IE} E^* + a_I} \\ \frac{\gamma_{VH} H^*}{\gamma_{VA} S^* A^* + \gamma_{VH} H^* + \alpha_V} & 0 \end{pmatrix},$$

Thus

$$R_0 = \left(\frac{\gamma_{HV} H^* \gamma_V}{A^* E^* S^* b_{IE} \gamma_{VA} + A^* S^* a_I \gamma_{VA} + E^* H^* b_{IE} \gamma_{VH} + E^* \alpha_V b_{IE} + H^* a_I \gamma_{VH} + a_I \alpha_V} \right)^{1/2}.$$

Chapitre 4

Une approche immuno-épidémiologique

Dans la réalité, la dynamique de transmission d'une maladie résulte à la fois de mécanismes entre les individus et de mécanismes à l'intérieur de chaque individu. Coupler les deux échelles épidémiologique et immunologique permet donc de se positionner au plus près de la réalité, mais ce n'est pas la seule motivation. En effet, le couplage des deux échelles permet également de répondre à des problématiques plus précises qui lient des aspects immunologiques et des aspects épidémiologiques. A titre d'exemple, on pourrait citer les problématiques suivantes : Comment le contrôle de la charge virale à l'échelle d'un individu permet de contrôler la propagation de l'épidémie entre les individus ? Comment la création d'anticorps via un vaccin peut impacter la transmission de la maladie entre les individus ? etc. Lier les deux échelles permet donc de répondre à des problématiques qui ne peuvent pas être posées si nous choisissons de se placer uniquement à l'échelle de l'individu ou uniquement à l'échelle de la population.

Dans ce chapitre, nous proposons un nouveau modèle immuno-épidémiologique dont le but final sera d'étudier comment la dynamique virale impacte la dynamique épidémiologique. Le modèle immuno-épidémiologique proposé lie le modèle épidémiologique simplifié du chapitre 2 avec un modèle immunologique simplifié du chapitre 3. La partie présentée dans ce manuscrit se concentre sur une analyse mathématique de ce modèle. Nous avons comme perspective d'utiliser plus tard ce modèle avec des données et de faire des simulations pour étudier la problématique d'un point de vue biologique.

Dans la section 4.1, nous présentons le modèle épidémiologique ainsi que les résultats de stabilité locale et globale qui sont associés à ses équilibres. Les preuves de ces résultats se trouvent dans la section 4.5 à la fin de ce chapitre. Dans la section 4.2, nous présentons le modèle immunologique et également les résultats de stabilité locale et globale de ses équilibres. Les preuves se trouvent dans la section 4.6. Nous présentons ensuite la construction détaillée du modèle immuno-épidémiologique en section 4.3. Cette construction utilise une nouvelle variable Q représentant la quantité de virus dans la population. Enfin une première analyse de ce modèle est faite, voir section 4.4, en se focalisant sur l'étude asymptotique de Q à travers différents cas de figures.

4.1 Modèle épidémiologique

On considère un modèle épidémiologique qui est un modèle réduit de celui présenté au chapitre 2. En effet, dans ce modèle une seule souche est considérée. La démographie est ajoutée pour permettre des applications à des maladies qui perdurent depuis plusieurs années.

Le modèle épidémiologique considéré est le suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Delta - S(\alpha_i I + \alpha_a A) - mS \\ \frac{dI}{dt} = Sp(\alpha_i I + \alpha_a A) - (\delta + \mu)I - mI \\ \frac{dA}{dt} = S(1-p)(\alpha_i I + \alpha_a A) - bA - mA \\ \frac{dR}{dt} = (\delta I + bA) - mR \\ \frac{dD}{dt} = \mu I \end{array} \right. \quad (4.1)$$

avec $t = 0$ le déclenchement de la propagation de la maladie i.e. le jour du premier individu infecté par la maladie considérée.

Rappelons que le compartiment S correspond aux personnes susceptibles d'attraper la maladie considérée, I aux personnes infectées symptomatiques, A aux personnes infectées asymptomatiques, R aux personnes guéries et D aux personnes décédées.

Symbole	Signification
μ	Taux de mortalité
$\frac{1}{\delta}$	Taux moyen d'infection pour les individus symptomatiques
$\frac{1}{b}$	Taux moyen d'infection pour les individus asymptomatiques
α_i	Taux de transmission des personnes symptomatiques
α_a	Taux de transmission des personnes asymptomatiques
p	Proportion de personnes symptomatiques

Table 4.1: Résumé des paramètres du modèle (4.1).

Les variables R et D n'apparaissent pas dans les deux premières équations, nous omettrons donc les équations quatre et cinq dans l'étude de ce modèle. Nous allons donc utiliser le sous-système suivant pour l'étude du modèle :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Delta - S(\alpha_i I + \alpha_a A) - mS \\ \frac{dI}{dt} = Sp(\alpha_i I + \alpha_a A) - (\delta + \mu)I - mI \\ \frac{dA}{dt} = S(1-p)(\alpha_i I + \alpha_a A) - bA - mA \end{array} \right.$$

4.1.1 Équilibres et taux de reproduction de base

Le modèle (4.1) admet deux équilibres, un état d'équilibre sans maladie (DFE), $E_0^{\text{épi}} := (\frac{\Delta}{m}, 0, 0)$ et un équilibre endémique

$$\begin{aligned} E_*^{\text{épi}} &= (S^*, I^*, A^*) \\ &= \left(\frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}}, \frac{\Delta}{\delta + \mu + m} p \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}}, \frac{\Delta}{b + m} (1 - p) \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}} \right) \end{aligned}$$

avec $R_0^{\text{épi}}$ le taux de reproduction de base calculé avec la méthode de matrice de prochaine génération, dont l'expression est la suivante :

$$R_0^{\text{épi}} = \frac{\Delta}{m} \frac{(b + m)p\alpha_i + (\delta + \mu + m)(1 - p)\alpha_a}{(\delta + \mu + m)(b + m)}.$$

Notons que si $R_0^{\text{épi}} < 1$, alors $A^* < 0$, $I^* < 0$ et $S^* > 0$. Si $R_0^{\text{épi}} = 1$, on retombe sur l'équilibre sans maladie, et si $R_0^{\text{épi}} > 1$, alors $A^* > 0$, $I^* > 0$ et $S^* > 0$. Seules les valeurs positives sont considérées car S^* , I^* et A^* sont des nombres d'individus. Ainsi, l'équilibre endémique du modèle (4.1) existe sous la condition $R_0^{\text{épi}} > 1$.

4.1.2 Stabilité

Les résultats concernant la stabilité locale et globale de l'équilibre sans maladie $E_0^{\text{épi}}$ et de l'équilibre endémique $E_*^{\text{épi}}$ sont donnés sous la forme des deux théorèmes suivants :

Théorème 4.1.1. *Stabilité locale*

Si $R_0^{\text{épi}} < 1$, (4.1) admet un équilibre sans maladie $E_0^{\text{épi}}$ localement asymptotiquement stable.

Si $R_0^{\text{épi}} > 1$, (4.1) admet un équilibre sans maladie instable et un équilibre endémique localement asymptotiquement stable.

Preuve : Voir les sous-sections 4.5.1 et 4.5.2.

Théorème 4.1.2. *Stabilité globale*

Si $R_0^{\text{épi}} \leq 1$, $E_0^{\text{épi}}$ est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_0^{\text{épi}} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S + I + A \leq \frac{\Delta}{m}\}$.

Si $R_0^{\text{épi}} > 1$, $E_0^{\text{épi}}$ est instable et $E_*^{\text{épi}}$ est globalement asymptotiquement stable sur Γ_* défini par $\Gamma_*^{\text{épi}} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S > 0, I > 0, A > 0\}$.

Preuve : Voir les sous-sections 4.5.3 et 4.5.4.

4.2 Modèle immunologique

On considère le modèle immunologique suivant :

$$\begin{cases} \frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV}VH + b - a_H H \\ \frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV}VH - a_I I_c \\ \frac{dV}{d\tau} = \gamma_V I_c - \gamma_{VH}VH - \alpha_V V. \end{cases}$$

Pour une condition initiale $x \geq 0$, on notera $(V(\tau, x))_{\tau \geq 0}$ la solution de la dernière équation vérifiant $V(0, x) = x$. On note τ la variable temporelle pour un souci de cohérence avec les notations du système multi-échelle présenté dans la suite.

Rappelons que H représente les cellules saines, I_c les cellules infectées et V la charge virale.

Symbole	Signification
γ_{HV}	Taux d'infection des cellules par le virus
b	Taux de régénération des cellules saines
a_H	Taux de mortalité naturel des cellules épithéliales saines
a_I	Taux de mortalité naturel des cellules épithéliales infectées
γ_V	Taux de production viral des cellules infectées
γ_{VH}	Taux de virus entrant dans les cellules saines
α_V	Taux de dégradation du virus

Table 4.2: Résumé des paramètres du modèle (4.2).

4.2.1 Équilibres et taux de reproduction de base

Le modèle (4.2) admet un équilibre sans maladie $E_0^{\text{imu}} = (\frac{b}{a_H}, 0, 0)$, et un équilibre endémique :

$$\begin{aligned} E_*^{\text{imu}} &= (H^*, I_c^*, V^*) \\ &= \left(\frac{-a_I \alpha_V}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V}, \frac{a_I a_H \alpha_V + a_I b \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V}{a_I (a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V)}, \frac{-(a_I a_H \alpha_V + a_I b \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V)}{a_I \gamma_{HV} \alpha_V} \right) \\ &= \left(\frac{-a_I \alpha_V}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V}, \frac{b \gamma_{HV} \gamma_V}{a_I (a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V)} \left(-1 + \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right), \frac{b}{a_I} \left(1 - \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right) \right) \end{aligned}$$

Le taux de reproduction de base, calculé avec la méthode de matrice de prochaine génération, est le suivant :

$$R_0^{\text{imu}} = \left(\frac{b \gamma_{HV} \gamma_V}{a_I (a_H \alpha_V + b \gamma_{VH})} \right)^{1/2}.$$

L'existence de l'équilibre endémique a lieu sous la condition $R_0^{\text{imu}} > 1$ car seules les valeurs positives sont considérées pour H^* , I_c^* et V^* . En effet, on a

$$\begin{aligned}
 R_0^{\text{imu}} > 1 &\implies (R_0^{\text{imu}})^2 > 1 \\
 &\implies \frac{a_I(a_H\alpha_V + b\gamma_{VH})}{b\gamma_{HV}\gamma_V} < 1 \\
 &\implies a_I a_H \alpha_V + b(a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V) < 0 \\
 &\implies a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V < 0 \\
 &\implies \frac{-a_I \alpha_V}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V} > 0 \\
 &\implies H^* > 0,
 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
 R_0^{\text{imu}} > 1 &\implies a_I a_H \alpha_V + b(a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V) < 0 \text{ et } a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V < 0 \\
 &\implies \frac{a_I a_H \alpha_V + a_I b \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V}{a_I (a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V)} > 0 \\
 &\implies I^* > 0.
 \end{aligned}$$

4.2.2 Stabilité

Les résultats concernant la stabilité locale et globale de l'équilibre sans maladie E_0^{imu} et de l'équilibre endémique E_*^{imu} sont donnés sous la forme des deux théorèmes suivant :

Théorème 4.2.1. Stabilité locale

Si $R_0^{\text{imu}} < 1$, (4.2) admet un équilibre sans maladie E_0^{imu} localement asymptotiquement stable.

Si $R_0^{\text{imu}} > 1$, (4.2) admet un équilibre sans maladie instable et un équilibre endémique localement asymptotiquement stable E_*^{imu} .

Preuve : Voir les sous-sections 4.6.1 et 4.6.2.

Théorème 4.2.2. Stabilité globale

Si $R_0^{\text{imu}} \leq 1$ et $\frac{\gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH}} \leq 1$, E_0^{imu} est globalement asymptotiquement stable sur Γ_0^{imu} défini par

$$\Gamma_0^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 \mid H + I_c + V \leq \frac{b}{a_H}\}.$$

Si $R_0^{\text{imu}} > 1$, E_0^{imu} est instable et E_*^{imu} est globalement asymptotiquement stable sur Γ_*^{imu} défini par

$$\Gamma_*^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 \mid H > 0, I_c > 0, V > 0\}.$$

Preuve : Voir les sous-sections 4.6.3 et 4.6.4.

4.3 Modèle immuno-épidémiologique

Nous construisons maintenant un modèle multi-échelle immuno-épidémiologique à partir des deux modèles, épidémiologique et immunologique, précédemment présentés.

4.3.1 Construction du modèle

Le lien entre le modèle épidémiologique et immunologique se fera via les deux idées suivantes.

- La création d'une équation modélisant la dynamique de la quantité de virus $Q(t)$ au sein de la population qui est égale à la quantité de virus présente dans les personnes infectées symptomatiques et asymptomatiques de la population à l'instant t .
- Deux paramètres épidémiologiques (les taux de transmissions, α_i et α_a) seront liés à une variable immunologique, la charge virale V à travers la quantité de virus Q de la manière suivante : $\alpha_i = k_i Q$ et $\alpha_a = k_a Q$.

Nous commençons par introduire la quantité de virus dans la population.

On suppose qu'à chaque fois qu'un individu devient infecté, c'est-à-dire reçoit une certaine quantité de charge virale, cette quantité de charge virale initiale dépend de la quantité de virus globale présente dans la population. Il est naturel de supposer que plus il y a de personnes infectées autour de nous, c'est à dire plus la quantité de virus dans la population est élevée, plus la charge virale que l'on recevra sera élevée. On suppose donc que la charge initiale que va recevoir un individu pour devenir infecté dépendra de la quantité de virus Q au sein de la population à ce même moment. La quantité de virus de la population en condition initiale de V est divisée par le nombre d'individus infectés au temps t pour correspondre à la charge virale moyenne des individus infectés dans la population. Ainsi la condition initiale de la fonction V modélisant la charge virale joue un rôle très important. L'idée décrite ci-dessus permet de définir la quantité de virus pour des temps t discrets (dans un premier temps).

- Au temps $t = 0$, un seul individu est infecté pour déclencher la dynamique épidémiologique, la quantité de virus au sein de la population correspondra donc à $1 \times V\left(0, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right)$ avec $V\left(0, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right)$ la charge virale initiale reçue par l'individu qui dépend bien de la charge virale totale dans la population. On suppose que $(I + A)(0)$ est différent de 0 pour que l'équation ait un sens. On a donc

$$Q(0) = (I + A)(0) \times V\left(0, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right). \quad (4.2)$$

- Au temps $t = 1$, la quantité de virus au sein de la population sera égale à :
 - la charge virale des individus infectés à $t = 0$ qui aura évolué jusqu'à $t = 1$ i.e $V\left(1, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right)$ multipliée par les individus infectés à $t = 0$ (c'est à dire $(I + A)(0)$).
 - la charge virale initiale $V\left(0, \frac{Q(1)}{(I+A)(1)}\right)$ de chacun des nouveaux infectés à $t = 1$ qui dépend de la quantité de virus dans la population à $t = 1$ multipliée par les nouveaux infectés à $t = 1$ (c'est à dire $(I + A)(1) - (I + A)(0)$). On suppose également que $(I + A)(1)$ est différent de 0 pour que l'équation ait un sens.
 On a donc

$$Q(1) = V\left(1, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right) \times (I + A)(0) + V\left(0, \frac{Q(1)}{(I+A)(1)}\right) \times ((I + A)(1) - (I + A)(0)). \quad (4.3)$$

- De la même manière, au temps $t = 2$, la quantité de virus au sein de la population sera égale à :
 - la charge virale des individus infectés à $t = 0$ qui aura évolué jusqu'à $t = 2$ i.e $V\left(2, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right)$

multipliée par les individus infectés à $t = 0$ i.e. $(I + A)(0)$.

- la charge virale des individus infectés à $t = 1$ qui aura évoluée de 1 jour i.e $V\left(1, \frac{Q(1)}{(I+A)(1)}\right)$ multipliée par les infectés à $t = 1$ (c'est à dire $(I + A)(1) - (I + A)(0)$).

- la charge virale initiale $V\left(0, \frac{Q(2)}{(I+A)(2)}\right)$ de chacun des nouveaux infectés à $t = 2$ qui dépend de la quantité de virus dans la population à $t = 2$ multipliée par les nouveaux infectés à $t = 2$ (c'est à dire $(I + A)(2) - (I + A)(1)$). On suppose que $(I + A)(2)$ est différent de 0.

On a donc

$$Q(2) = V\left(2, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right) \times (I + A)(0) + V\left(1, \frac{Q(1)}{(I+A)(1)}\right) \times [(I + A)(1) - (I + A)(0)] \\ + V\left(0, \frac{Q(2)}{(I+A)(2)}\right) \times [(I + A)(2) - (I + A)(1)].$$

- Pour un temps $t \in \mathbb{N}$ quelconque, on suppose que $(I + A)(t)$ est différent de 0, on a :

$$Q(t) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I + A)(t - i) - (I + A)(t - i - 1)].$$

Définition

La quantité de virus présente dans toute la population à la date $t \in \mathbb{N}$ est définie par

$$Q(t) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I + A)(t - i) - (I + A)(t - i - 1)]. \quad (4.4)$$

Lorsque $t \geq 1$, on remarque que

$$Q(t) = \frac{I(t)}{I(t-1)} \sum_{i=1}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I + A)(t - i) - (I + A)(t - i - 1)]. \quad (4.5)$$

Pour un temps r réel quelconque, on pose

$$\begin{cases} Q(r) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I + A)(t - i) - (I + A)(t - i - 1)] & \text{pour } t \leq r < t + 1 \text{ avec } t \in \mathbb{N} \\ = 0 & \text{Si } I + A = 0. \end{cases} \quad (4.6)$$

On remarque que la fonction Q ainsi définie est constante par morceaux. Elle est la base de la construction du modèle multi-échelle.

4.3.2 Modèle immuno-épidémiologique

Le modèle immuno-épidémiologique proposé est le suivant :

Pour $t > 0$ et $0 < \tau \leq t$:

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - S(k_i QI + k_a QA) - mS$$

$$\frac{dI}{dt} = Sp(k_i QI + k_a QA) - (\delta + \mu)I - mI$$

$$\frac{dA}{dt} = S(1-p)(k_i QI + k_a QA) - bA - mA$$

$$\begin{cases} Q(r) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times \left[(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1) \right], & t \leq r < t+1 \text{ avec } t \in \mathbb{N} \\ = 0 & \text{Si } I+A=0. \end{cases}$$

$$\frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV} VH + b - a_H H$$

$$\frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV} VH - a_I I_c$$

$$\frac{dV(\tau, x)}{d\tau} = \gamma_V I_c(\tau) - \gamma_{VH} V(\tau, x) H(\tau) - \alpha_V V(\tau, x) \quad \text{avec } V(0, x) = x.$$

Les remarques suivantes permettent de mieux appréhender la complexité de ce modèle.

1. Deux temps distincts sont considérés.

- Tout d'abord la variable t , pour le système épidémiologique. La date $t = 0$ représente le déclenchement de la propagation de la maladie i.e. le jour du premier individu infecté par la maladie considérée. Cette variable représente une échelle de temps lente car au niveau épidémiologique, la dynamique se fait en jours, mois ou années.
- La variable τ concerne le modèle immunologique et $\tau = 0$ représente le début de l'infection d'un individu. Cette variable représente une échelle de temps rapide car au niveau immunologique, la dynamique se fait en heures ou en jours.

2. Le sous-système immunologique est lancé autant de fois qu'il y a de personnes infectées. Par exemple, si l'on regarde dans la construction de $Q : V\left(3, \frac{Q(1)}{I(1)+A(1)}\right)$ correspond à V au temps $\tau = 3$ i.e. après 3 unités de temps depuis le début de l'infection de l'individu, lancé avec la condition initiale $\frac{Q(1)}{I(1)+A(1)}$.

3. Grâce à la formulation (4.5) de la quantité de virus, il y a bien existence et unicité de la solution du système épidémiologique. En effet, ce système est résolu de proche en proche entre des dates discrètes. Plus précisément,

- On commence par résoudre le système épidémiologique pour $0 \leq t \leq 1$ avec la quantité $Q(t)$ qui est constante et vaut $Q(0)$ définie par (4.2). Ainsi $I(1)$ et $A(1)$ existent et permettent de définir $Q(1)$ grâce à (4.5) (qui donne aussi (4.3)).

- On résout le système pour $1 \leq t \leq 2$ avec la quantité $Q(t)$ qui est constante et vaut $Q(1)$.
- On procède de même entre t et $t + 1$.

4. Le modèle proposé est donc constitué de deux sous-systèmes, un immunologique et un épidémiologique, qui sont liés via l'équation de la quantité de virus dans la population.

Dans la prochaine section, nous allons étudier la pertinence de ce modèle via le comportement asymptotique de Q . Mais avant cela, nous allons proposer une version du modèle ci-dessus obtenue en pensant que le pas de temps de discrétisation est petit au regard de l'échelle de temps épidémiologique.

4.3.3 Une proposition alternative de modèle immuno-épidémiologique

Afin de proposer une équation différentielle que pourrait satisfaire la fonction Q , nous allons calculer des taux d'accroissements $Q(t) - Q(t - 1)$.

Écrivons la quantité de virus à $t - 1$:

$$Q(t - 1) = \sum_{i=0}^{t-1} V\left(i, \frac{Q(t-i-1)}{(I+A)(t-i-1)}\right) \times [(I+A)(t-i-1) - (I+A)(t-i-2)],$$

et en soustrayant à l'équation de $Q(t)$ on obtient

$$\begin{aligned} Q(t) - Q(t - 1) &= \sum_{i=0}^{t-1} V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)] \\ &\quad + V\left(t, \frac{Q(0)}{(I+A)(0)}\right) \times [(I+A)(0) - (I+A)(-1)] \\ &\quad - \sum_{i=0}^{t-1} V\left(i, \frac{Q(t-i-1)}{(I+A)(t-i-1)}\right) \times [(I+A)(t-i-1) - (I+A)(t-i-2)]. \end{aligned}$$

On pose pour $t < 0$, $I(t) = 0$ et $A(t) = 0$. On peut ainsi écrire que

$Q(t) - Q(t - 1) = \Delta Q_1(t) + \Delta Q_2(t)$, avec

$$\Delta Q_1(t) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I+A)(t-i) - 2(I+A)(t-i-1) + (I+A)(t-i-2)], \text{ et}$$

$$\Delta Q_2(t) = \sum_{i=0}^{t-1} \left[V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) - V\left(i, \frac{Q(t-i-1)}{(I+A)(t-i-1)}\right) \right] \times [(I+A)(t-i-1) - (I+A)(t-i-2)].$$

Comme l'intervalle de temps (ici 1 jour au niveau épidémiologique) est petit, on a les approximations suivantes :

$$\Delta Q_1(t) \simeq \int_0^t V\left(s, \frac{Q(t-s)}{(I+A)(t-s)}\right) (I+A)''(t-s) ds \quad \text{et}$$

$$\Delta Q_2(t) \simeq 0.$$

Le fait que $\Delta Q_2(t) \simeq 0$ provient du résultat suivant :

Théorème 4.3.1.

Soit f et g de classe \mathcal{C}^1 sur $[0, T]$ avec $T > 0$, et $(t_n)_{0 \leq i \leq n}$ une suite de subdivision de l'intervalle $[0, T]$ de pas T/n . On a $\sum_{i=0}^n (f(t_{i+1}) - f(t_i))(g(t_{i+1}) - g(t_i)) \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{} 0$.

On obtient finalement les approximations suivantes

$$\frac{dQ(t)}{dt} \simeq Q(t) - Q(t-1) \simeq \int_0^t V\left(s, \frac{Q(t-s)}{(I+A)(t-s)}\right) (I+A)''(t-s) ds$$

ce qui justifie l'équation de la modélisation suivante.

Proposition

La quantité de virus dans la population peut être modélisée par la dynamique en temps continu

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \int_0^t V\left(t-s, \frac{Q(s)}{(I+A)(s)}\right) ((I+A)''(s)) ds & \text{si } I+A \neq 0 \\ Q = 0 & \text{sinon.} \end{cases} \quad (4.7)$$

Nous pouvons donc proposer un modèle multi-échelle en considérant cette équation à retard distribué.

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - S(k_i QI + k_a QA) - mS$$

$$\frac{dI}{dt} = Sp(k_i QI + k_a QA) - (\delta + \mu)I - mI$$

$$\frac{dA}{dt} = S(1-p)(k_i QI + k_a QA) - bA - mA$$

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \int_0^t V\left(t-s, \frac{Q(s)}{(I+A)(s)}\right) ((I+A)''(s)) ds & \text{si } I+A \neq 0 \\ Q = 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

$$\frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV} VH + b - a_H H$$

$$\frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV} VH - a_I I_c$$

$$\frac{dV(\tau, x)}{d\tau} = \gamma_V I_c(\tau) - \gamma_{VH} V(\tau, x) H(\tau) - \alpha_V V(\tau, x) \quad \text{avec } V(0, x) = x.$$

Remarques

On ne sait pas s'il y a existence et unicité de la solution à un tel système d'équation. Ce sera l'objet de futures investigations.

Nous allons nous concentrer sur le modèle précédent où la quantité de virus est une fonction constante par morceaux.

4.4 Etude du comportement asymptotique de la quantité de virus dans la population Q

Dans cette section, nous allons étudier la pertinence du modèle proposé dans la section 4.3.2 via le comportement asymptotique de Q . Lorsque nous avons des équilibres endémiques, sous les hypothèses $R_0^{\text{imu}} > 1$ et $R_0^{\text{épi}} > 1$, on s'attend à ce que $Q^* = V^*(I^* + A^*)$. Nous serons en mesure de démontrer que ce sera effectivement le cas dans différents cas de figures.

On remarque que l'équilibre sans maladie est

$$E_0 = \left(\frac{\Delta}{m}, 0, 0, 0, \frac{b}{a_H}, 0, 0 \right) = (E_0^{\text{épi}}, 0, E_0^{\text{imu}}).$$

4.4.1 Cas 1 : Les taux de transmission sont constants et la charge virale ne dépend pas de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale.

Dans un premier temps, on enlève la dépendance de V à la condition initiale. La quantité de virus est donnée par

$$Q(t) = \sum_{i=0}^t V(i)[(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)], t \in \mathbb{N} \quad (4.8)$$

On va également considérer que les taux de transmissions, α_i et α_a sont des constantes. Le modèle considéré est donc le suivant, pour $t > 0$ et $0 < \tau \leq t$:

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - S(\alpha_i I + \alpha_a A) - mS$$

$$\frac{dI}{dt} = Sp(\alpha_i I + \alpha_a A) - (\delta + \mu)I - mI$$

$$\frac{dA}{dt} = S(1-p)(\alpha_i I + \alpha_a A) - bA - mA$$

$$Q(t) = \sum_{i=0}^t V(i)[(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)]$$

$$\frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV} V H + b - a_H H$$

$$\frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV} V H - a_I I_c$$

$$\frac{dV}{d\tau} = \gamma_V I_c - \gamma_{VH} V H - \alpha_V V$$

C'est effectivement une simplification de ce que l'on a proposé en section 4.3.2.

On peut schématiser les liens entre les sous-systèmes épidémiologique et immunologique ainsi que la quantité de virus dans la population dans le cas 1 de la manière suivante :

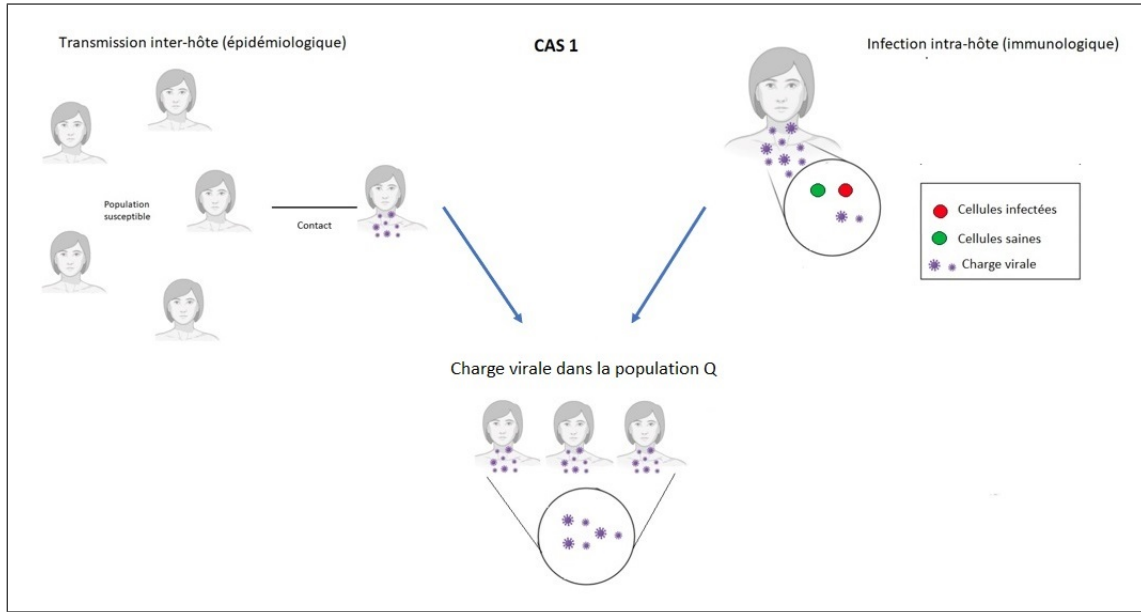


Figure 4.1: Schéma des liens multi-échelles. Cas 1.

Comme on considère que les taux de transmissions sont constants, on va pouvoir utiliser les expressions du taux de reproduction de base $R_0^{\text{épi}}$ et de l'équilibre endémique $E_*^{\text{épi}}$ du sous-système épidémiologique calculé dans la section 4.1. Dans ce cas, on a

$$R_0^{\text{épi}} = \frac{\Delta}{m} \frac{(b+m)p\alpha_i + (\delta + \mu + m)(1-p)\alpha_a}{(\delta + \mu + m)(b+m)}.$$

On a également l'expression de R_0^{imu} ,

$$R_0^{\text{imu}} = \left(\frac{b\gamma_{HV}\gamma_V}{a_I(a_H\alpha_V + b\gamma_{VH})} \right)^{1/2}.$$

Proposition

On suppose que $R_0^{\text{imu}} > 1$ et $R_0^{\text{épi}} > 1$. Alors il existe Q^* tel que $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = Q^*$ et on a $Q^* = V^*(I^* + A^*)$.

Preuve

En ayant supposé que $R_0^{\text{imu}} > 1$, on a donc existence de l'équilibre endémique E_*^{imu} et donc de H^* , V^* et I_c^* . On suppose de plus que $R_0^{\text{épi}} > 1$. On a donc existence de l'équilibre endémique $E_*^{\text{épi}}$ et donc de S^* , I^* et A^* .

Nous allons utiliser le théorème de Silvermann-Toeplitz sur l'équation de Q (voir (4.8)) pour montrer que Q^* existe et que $Q^* = V^*(I^* + A^*)$.

Théorème 4.4.1. Théorème de Silvermann-Toeplitz

Soit (a_{nk}) une suite double de nombres complexes et soit B un nombre réel positif tel que :

1. Pour tout $k \in \mathbb{N}$, $\lim_{n \rightarrow \infty} a_{nk} = 0$
2. Pour tout $n \in \mathbb{N}$, $\sum_{k=0}^{\infty} |a_{nk}| \leq B$

$$3. \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{\infty} a_{nk} = 1$$

Alors, si la suite (z_k) converge, la série $\sum_{k=0}^{\infty} a_{nk} z_k$ converge et $\lim_{k \rightarrow \infty} z_k = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{\infty} a_{nk} z_k$

On a d'après (4.8),

$$\begin{aligned} \frac{Q(t)}{I^* + A^*} &= \sum_{i=0}^t \frac{V(i)[(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)]}{I^* + A^*} \\ &= \sum_{k=0}^n z_k \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} \end{aligned}$$

avec $n = t$, $k = i$, $z_k = V(k)$, $a_{nk} = [(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)]$.

On doit montrer que :

$$(i) \text{ pour tout entier } k, \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} = 0$$

$$(ii) \sup_{n \geq 1} \sum_{k=0}^n \left| \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} \right| < \infty$$

$$(iii) \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} = 1$$

Preuve :

$$(i) \text{ Pour } k \text{ fixé, } \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)}{I^* + A^*} = 0.$$

$$(ii) \sup_{n \geq 1} \sum_{k=0}^n \left| \frac{a_{nk}}{I^* + A^*} \right| = \sup_{n \geq 1} \sum_{k=0}^n \left| \frac{(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)}{I^* + A^*} \right|$$

Sous l'hypothèse $R_0^{\text{épi}} > 1$, on a l'existence de l'équilibre endémique $E_*^{\text{épi}} = (S^*, I^*, A^*)$ qui est globalement et localement asymptotiquement stable (voir preuve 4.5), les valeurs propres λ_j de la matrice jacobienne évaluée en $E_*^{\text{épi}}$ du sous-système épidémiologique sont donc strictement négatives. Il existe donc un α tel que $Re(\lambda_j) < -\alpha < 0$ pour $j = 1, 2, 3$. D'après le théorème 1. de la section "Nonlinear Systems: Local theory" dans [146], il existe δ , tel que pour toute condition initiale dans un voisinage de largeur δ de I^* et A^* , on a $|I(t) - I^*| \leq e^{-\alpha t}$ et $|A(t) - A^*| \leq e^{-\alpha t}$.

Comme I^* et A^* sont globalement asymptotiquement stables (démontré à la section 4.5), il existe un entier T tel que à partir de ce temps, $I(t)$ et $A(t)$ appartiennent à ce voisinage de largeur δ . Ainsi, pour $t \geq T$, on a $|I(t) - I^*| \leq e^{-\alpha t}$ et $|A(t) - A^*| \leq e^{-\alpha t}$.

Posons $k' = n - k$,

$$\begin{aligned} \sum_{k=0}^n |(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)| &= \sum_{k'=0}^n |(I+A)(k') - (I+A)(k'-1)| \\ &\leq \sum_{k'=0}^n |(I+A)(k') - (I^* + A^*)| + \sum_{k'=0}^n |(I+A)(k'-1) - (I^* + A^*)| \\ &\leq S_1(n) + S_2(n) \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
S_1(n) &= \sum_{k'=0}^T |(I+A)(k') - (I^*+A^*)| + \sum_{k'=T+1}^n |(I+A)(k') - (I^*+A^*)| \\
&\leq c + 2 \sum_{k'=T+1}^n e^{-\alpha k'} \\
&\leq c + 2e^{-\alpha(T+1)} \frac{1 - e^{-\alpha(n-(T+1))}}{1 - e^{-\alpha}} \\
&< \infty
\end{aligned}$$

Le terme $S_2(n)$ se traite de la même manière, et nous concluons que

$$\sup_{n \geq 1} \sum_{k=0}^n \frac{|(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)|}{I^*+A^*} < \infty.$$

(iii) Pour démontrer le point (iii), notons que l'on a

$$\sum_{k=0}^n \frac{a_{nk}}{I^*+A^*} = \sum_{k=0}^n \frac{(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)}{I^*+A^*} = \frac{(I+A)(n)}{I^*+A^*}$$

et $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{(I+A)(n)}{I^*+A^*} = 1$.

De plus, $z_k = V(k) \xrightarrow[k \rightarrow \infty]{} V^*$, et ainsi $\sum_{k=0}^{\infty} z_k \frac{a_{nk}}{I^*+A^*}$ converge et on a

$$\begin{aligned}
\lim_{k \rightarrow \infty} z_k &= \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{a_{nk}}{I^*+A^*} z_k \\
V^* &= \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^n \frac{(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)}{I^*+A^*} V(k).
\end{aligned}$$

On déduit que

$$\begin{aligned}
(I^*+A^*)V^* &= \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^n V(k) \times [(I+A)(n-k) - (I+A)(n-k-1)] \\
&= \lim_{n \rightarrow \infty} Q(n) \\
&= Q^*,
\end{aligned}$$

ce qui termine la preuve de notre proposition. \square

4.4.2 Cas 2 : Les taux de transmission sont constants et la charge virale dépend de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale.

On considère maintenant que les conditions initiales de la dynamique de V dépendent de la quantité de virus. On a

$$Q(t) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{I(t-i)+A(t-i)}\right) \times [(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)], t \in \mathbb{N} \quad (4.9)$$

et on considère le modèle

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - S(\alpha_i I + \alpha_a A) - mS$$

$$\frac{dI}{dt} = Sp(\alpha_i I + \alpha_a A) - (\delta + \mu)I - mI$$

$$\frac{dA}{dt} = S(1-p)(\alpha_i I + \alpha_a A) - bA - mA$$

$$\begin{cases} Q(t) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{I(t-i)+A(t-i)}\right) [(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)] & \text{si } I+A \neq 0 \\ Q = 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV} VH + b - a_H H$$

$$\frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV} VH - a_I I_c$$

$$\frac{dV(\tau, x)}{d\tau} = \gamma_V I_c(\tau) - \gamma_{VH} V(\tau, x) H(\tau) - \alpha_V V(\tau, x) \quad \text{avec } V(0, x) = x.$$

On peut schématiser les liens entre les sous-systèmes épidémiologique et immunologique ainsi que la quantité de virus dans la population dans le cas 2 de la manière suivante :

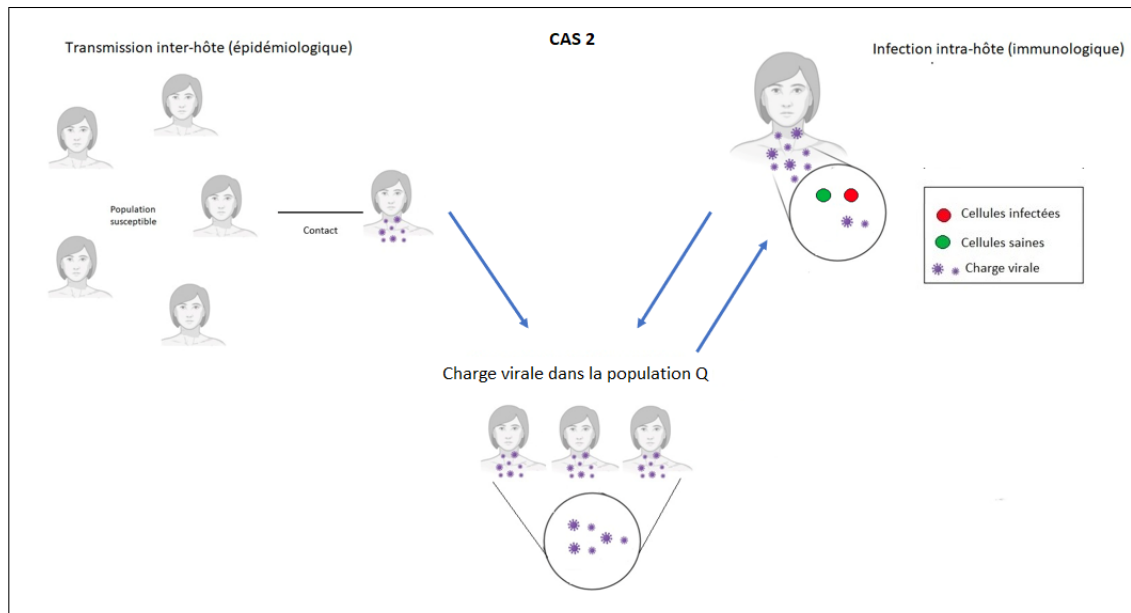


Figure 4.2: Schéma des liens multi-échelles. Cas 2.

On établit le même résultat que dans la section précédente, à savoir :

Proposition

On suppose que $R_0^{\text{imu}} > 1$ et $R_0^{\text{épi}} > 1$. Alors il existe Q^* tel que $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = Q^*$ et on a $Q^* =$

$V^*(I^* + A^*)$.

Preuve

Posons $t = n$, en utilisant (4.9), on a

$$\begin{aligned} Q(n) &= \sum_{i=0}^n V\left(i, \frac{Q(t-i)}{I(t-i)+A(t-i)}\right) \times [(I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)] \\ &= S_1(n) + S_2(n), \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} S_1(n) &= \sum_{i=1}^n \left[V\left(i, \frac{Q(t-i)}{I(t-i)+A(t-i)}\right) - V^* \right] \times [(I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)] \\ S_2(n) &= \sum_{i=0}^n V^* \times [(I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)]. \end{aligned}$$

Comme $R_0^{\text{épi}} > 1$, on a donc existence de $E_*^{\text{épi}}$ i.e. de S^* , I^* et A^* . De même $R_0^{\text{imu}} > 1$ et donc on a l'existence de H^* , I_c^* et V^* . On va montrer que E_*^{imu} est globalement asymptotiquement stable (Voir section 4.6 pour la preuve), la condition initiale de V n'aura donc pas d'impact sur son comportement asymptotique.

La quantité $S_2(n)$ est une somme télescopique. On a alors $S_2(n) = V^*(I+A)(n)$ ce qui donne $\lim_{n \rightarrow \infty} S_2(n) = V^*(I^* + A^*)$. On va maintenant montrer que $\lim_{n \rightarrow \infty} S_1(n) = 0$ avec le théorème de convergence dominée de Lebesgue.

On pose $X = \mathbb{N}$, μ la mesure de comptage sur $\mathcal{M} = \mathcal{P}(\mathbb{N})$ et

$$f_n(i) = \left(V\left(i, \frac{Q(n-i)}{(I+A)(n-i)}\right) - V^* \right) \times ((I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)).$$

On a alors $\lim_{n \rightarrow \infty} f_n = 0$. En effet, comme la charge virale est bornée, il existe une constante C telle que

$$|f_n(i)| \leq C \left(|(I+A)(n-i) - (I^* + A^*)| + |(I+A)(n-i-1) - (I^* + A^*)| \right).$$

De l'existence de l'équilibre endémique, on déduit que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \left(|(I+A)(n-i) - (I^* + A^*)| + |(I+A)(n-i-1) - (I^* + A^*)| \right) = 0,$$

et ainsi $\lim_{n \rightarrow \infty} f_n = 0$.

Trouvons $g : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{R}^+$ avec $\sum_{i \geq 0} g(i) < \infty$ telle que $|f_n(i)| \leq g(i)$ pour tout $i \in \mathbb{N}$. En utilisant les même arguments que dans le cas précédent, l'équilibre endémique du modèle immunologique étant globalement asymptotiquement stable, on obtient que

$$\left| V\left(i, \frac{Q(n-i)}{I(n-i)+A(n-i)}\right) - V^* \right| \leq C e^{-\alpha i}.$$

De plus, I et A sont des fonctions bornées et on en déduit que $|f_n(i)| \leq Ce^{-\alpha i}$. D'après le théorème de convergence dominée de Lebesgue, on a

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{N}} \left[V\left(i, \frac{Q(n-i)}{I(n-i)+A(n-i)}\right) \right] \times [(I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)] d\mu(i) = \int_{\mathbb{N}} 0 d\mu(i) = 0$$

et ainsi $\lim_{n \rightarrow \infty} S_1(n) = 0$. Afin de conclure, écrivons

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} Q(n) &= \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^n V\left(i, \frac{Q(n-i)}{I(n-i)+A(n-i)}\right) \times [(I+A)(n-i) - (I+A)(n-i-1)] \\ &= \lim_{n \rightarrow \infty} (S_1(n) + S_2(n)) \\ &= 0 + V^*(I^* + A^*) \end{aligned}$$

et ainsi on obtient $Q^* = V^*(I^* + A^*)$ ce qui termine la preuve de notre proposition. \square

4.4.3 Cas 3 : La quantité de virus dans la population intervient dans les taux de transmission et dans la condition initiale de la charge virale.

On suppose cette fois-ci que les taux de transmissions dépendent de Q et que Q intervient dans V via sa condition initiale. On considère donc le modèle suivant

$$\frac{dS}{dt} = \Delta - S(k_i QI + k_a QA) - mS$$

$$\frac{dI}{dt} = Sp(k_i QI + k_a QA) - (\delta + \mu)I - mI$$

$$\frac{dA}{dt} = S(1-p)(k_i QI + k_a QA) - bA - mA$$

$$\begin{cases} Q(r) = \sum_{i=0}^t V\left(i, \frac{Q(t-i)}{(I+A)(t-i)}\right) \times [(I+A)(t-i) - (I+A)(t-i-1)], & t \leq r < t+1 \text{ avec } t \in \mathbb{N} \\ = 0 & \text{Si } I+A=0 \end{cases}$$

$$\frac{dH}{d\tau} = -\gamma_{HV} VH + b - a_H H$$

$$\frac{dI_c}{d\tau} = \gamma_{HV} VH - a_I I_c$$

$$\frac{dV(\tau, x)}{d\tau} = \gamma_V I_c(\tau) - \gamma_{VH} V(\tau, x) H(\tau) - \alpha_V V(\tau, x) \quad \text{avec } V(0, x) = x.$$

On peut schématiser les liens entre les sous-systèmes épidémiologique et immunologique ainsi que la quantité de virus dans la population pour le cas 3 de la manière suivante :

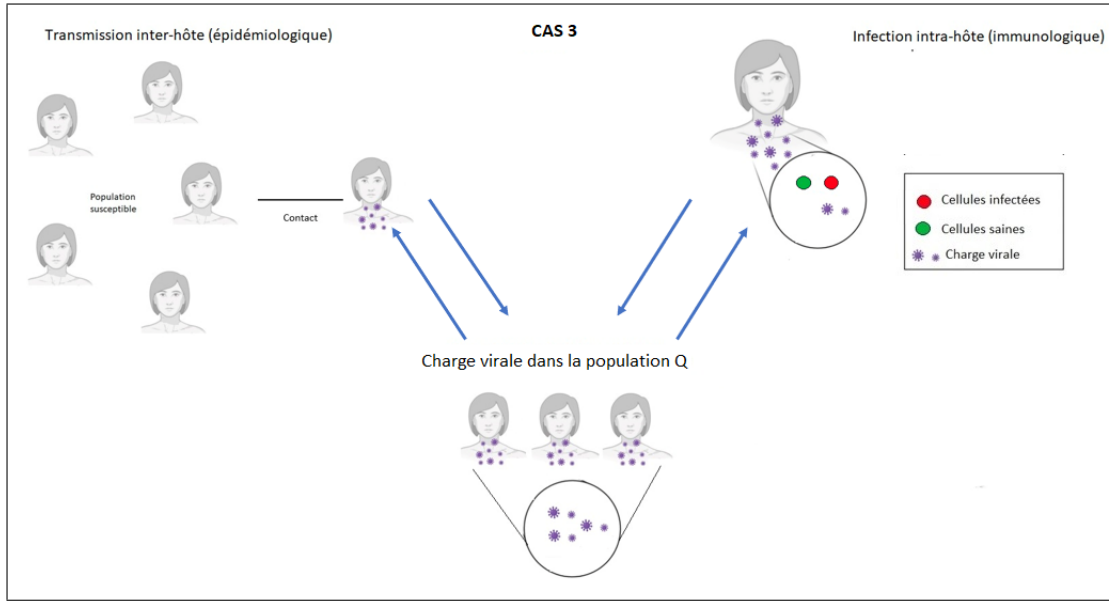


Figure 4.3: Schéma des liens multi-échelles. Cas 3.

On va supposer que $R_0^{\text{imu}} > 1$. On rappelle qu'on a donc l'existence de E_*^{imu} :

$$\begin{aligned} E_*^{\text{imu}} &= (H^*, I_c^*, V^*) \\ &= \left(\frac{-a_I \alpha_V}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V}, \frac{b \gamma_{HV} \gamma_V}{a_I (a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V)} \left(-1 + \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right), \frac{b}{a_I} \left(1 - \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right) \right). \end{aligned}$$

Pour pouvoir étudier le comportement asymptotique de ce modèle avec des taux de transmissions qui dépendent de Q , on commence dans un premier temps par poser les hypothèses ci-dessous.

Hypothèse 1 : On suppose qu'il existe un équilibre endémique $E_*^{\text{épi}} = (S^*, I^*, A^*)$, globalement asymptotiquement stable. On a donc l'existence de deux constantes positives K et c et un temps T tels que $|I(t) - I^*| \leq K e^{-ct}$ et $|A(t) - A^*| \leq K e^{-ct}$ dès que $t \geq T$.

Encore une fois, nous avons le résultat suivant.

Proposition

On suppose que $R_0^{\text{imu}} > 1$ et que l'Hypothèse 1 est satisfaite. Alors il existe Q^* tel que $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = Q^*$ et on a $Q^* = V^*(I^* + A^*)$.

Si on suppose de plus que

$$\frac{b}{a_I} \left(1 - \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right) > \frac{4m(\delta + \mu + m)^2}{p\Delta^2 Q_1}, \quad (4.10)$$

alors on obtient deux équilibres endémiques

$$\begin{aligned} E_{*,1}^{\text{épi}} &= \left(\frac{\Delta}{m} - \frac{p\Delta Q_1 + \sqrt{D_1}}{2pmQ_1}, \frac{p\Delta Q_1 + \sqrt{D_1}}{2(\delta + \mu + m)Q_1}, \frac{(1-p)(p\Delta Q_1 + \sqrt{D_1})}{p \cdot 2(b+m)Q_1} \right), \text{ et} \\ E_{*,2}^{\text{épi}} &= \left(\frac{\Delta}{m} - \frac{p\Delta Q_1 - \sqrt{D_1}}{2pmQ_1}, \frac{p\Delta Q_1 - \sqrt{D_1}}{2(\delta + \mu + m)Q_1}, \frac{(1-p)(p\Delta Q_1 - \sqrt{D_1})}{p \cdot 2(b+m)Q_1} \right), \end{aligned}$$

avec $C_1 = \frac{(\delta+\mu+m)(1-p)}{(b+m)p}$, $Q_1 = pk_i + (k_i + k_a)pC_1 + k_apC_1^2$ et $D_1 = p^2\Delta^2Q_1^2 - 4Q_1\frac{(\delta+\mu+m)^2pm}{V^*}$.

Remarque :

Contrairement aux deux premiers cas traités ci-dessus, nous ne pouvons pas calculer un $R_0^{\text{épi}}$ à cause de la dépendance à la fonction Q des taux de transmissions ($Q(t)$ faisant intervenir les fonction V , I et A sur tout l'intervalle $[0,t]$). Cependant, en tenant compte des cas précédemment étudiés, les hypothèses sont pertinentes, dans un premier temps, pour étudier le comportement asymptotique de la quantité de virus dans la population.

Preuve

On peut démontrer de la même manière que dans le cas précédent (voir preuve dans la section 4.4.2) que $Q^* = V^*(I^* + A^*)$. Ainsi le comportement asymptotique de Q est toujours lié par la même relation (c'est à dire $Q^* = V^*(I^* + A^*)$) aux comportements asymptotiques du système immunologique et épidémiologique.

Grâce à cette relation, on va pouvoir déduire les expressions de I^* et A^* . En injectant Q^* dans le sous-système épidémiologique, on obtient alors :

$$0 = \Delta - S^*(k_iQ^*I^* + k_aQ^*A^*) - mS^* \quad (4.11)$$

$$0 = S^*p(k_iQ^*I^* + k_aQ^*A^*) - (\delta + \mu + m)I^* \quad (4.12)$$

$$0 = S^*(1-p)(k_iQ^*I^* + k_aQ^*A^*) - (b+m)A^* \quad (4.13)$$

On obtient donc que

$$\begin{aligned} 0 &= \Delta - S^*(k_iQ^*I^* + k_aQ^*A^*) - mS^* \\ 0 &= p(\Delta - mS^*) - (\delta + \mu + m)I^* \end{aligned} \quad (4.14)$$

$$0 = (1-p)(\Delta - mS^*) - (b+m)A^* \quad (4.15)$$

Grâce à (4.14) et (4.15), on obtient que

$$(\delta + \mu + m)I^*(1-p) = (b+m)A^*p. \quad (4.16)$$

En utilisant (4.16) dans (4.12) et (4.13), nous obtenons :

$$0 = \Delta - S^*(k_iQ^*I^* + k_aQ^*A^*) - mS^*$$

$$0 = I^{*2} \left[S^*pk_iV^* + (k_i + k_a)V^*S^*p\frac{(\delta + \mu + m)(1-p)}{(b+m)p} + k_aV^*S^*p\frac{(\delta + \mu + m)^2(1-p)^2}{(b+m)^2p^2} \right] - (\delta + \mu + m)I^*$$

$$\begin{aligned} 0 &= A^{*2} \left[S^*(1-p)k_aV^* + (k_i + k_a)V^*S^*(1-p)\frac{(b+m)p}{(\delta + \mu + m)(1-p)} + k_iV^*S^*(1-p)\frac{(b+m)^2p^2}{(\delta + \mu + m)^2(1-p)^2} \right] \\ &\quad - (b+m)A^* \end{aligned}$$

Trouvons tout d'abord les solutions possibles de I^* à l'aide de la deuxième ligne. La deuxième ligne nous donne que $I^* = 0$ ou

$$\frac{\delta + \mu + m}{S^*V^*} = I^* \times \left[pk_i + (k_i + k_a)p\frac{(\delta + \mu + m)(1-p)}{(b+m)p} + k_ap\frac{(\delta + \mu + m)^2(1-p)^2}{(b+m)^2p^2} \right].$$

Notons $C_1 := \frac{(\delta + \mu + m)(1-p)}{(b+m)p}$, on a alors

$$\frac{\delta + \mu + m}{S^* V^*} = I^* \times [pk_i + (k_i + k_a)pC_1 + k_a p C_1^2] = I^* \times Q_1.$$

avec

$$Q_1 = pk_i + (k_i + k_a)pC_1 + k_a p C_1^2. \quad (4.17)$$

En remplaçant S^* par

$$S^* = \frac{\Delta}{m} - \frac{(\delta + \mu + m)I^*}{pm}, \quad (4.18)$$

nous obtenons

$$(\delta + \mu + m)I^{*2} Q_1 - I^* p \Delta Q_1 + \frac{(\delta + \mu + m)pm}{V^*} = 0. \quad (4.19)$$

Réolvons alors cette équation du second degré. Soit D_1 le discriminant de (4.19), on a :

$$D_1 = p^2 \Delta^2 Q_1^2 - 4Q_1 \frac{(\delta + \mu + m)^2 pm}{V^*}.$$

Le discriminant D_1 est strictement positif si et seulement si

$$V^* > \frac{4m(\delta + \mu + m)^2}{p\Delta^2 Q_1}.$$

Cette condition qui permet d'obtenir les équilibres endémiques du système épidémiologique peut s'écrire sous la forme d'une inéquation qui lie le R_0^{imu} avec les paramètres du modèle épidémiologique de la manière suivante :

$$\frac{b}{a_I} \left(1 - \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right) > \frac{4m(\delta + \mu + m)^2}{p\Delta^2 Q_1}.$$

Sous cette condition, on a alors deux solutions :

$$I^* = \frac{p\Delta Q_1 \pm \sqrt{D_1}}{2(\delta + \mu + m)Q_1}.$$

Ainsi, sous la condition (4.4.3), on a 3 solutions pour I^* :

$$I^* = 0, \quad (4.20)$$

$$I^* = \frac{p\Delta Q_1 \pm \sqrt{D_1}}{2(\delta + \mu + m)Q_1}. \quad (4.21)$$

Trouvons maintenant les solutions possibles de A^* en utilisant (4.16). On obtient également trois solutions pour A^* :

$$A^* = 0,$$

$$A^* = \frac{(1-p)(p\Delta Q_1 \pm \sqrt{D_1})}{p \cdot 2(b+m)Q_1}.$$

En utilisant (4.18), on observe que l'on obtient deux équilibres endémiques annoncés ce qui termine la preuve. \square

4.5 Preuves : Modèle épidémiologique

4.5.1 Stabilité locale de l'équilibre sans maladie

La matrice jacobienne du système (4.1) évaluée en $E_0^{\text{épi}}$ est :

$$J(E_0^{\text{épi}}) := \begin{pmatrix} -m & -\frac{\Delta}{m}\alpha_i & -\frac{\Delta}{m}\alpha_a \\ 0 & \frac{\Delta}{m}p\alpha_i - (\delta + \mu) - m & \frac{\Delta}{m}p\alpha_a \\ 0 & \frac{\Delta}{m}(1-p)\alpha_i & \frac{\Delta}{m}(1-p)\alpha_a - b - m \end{pmatrix}.$$

Le polynôme caractéristique est alors

$$\begin{aligned} \chi(\lambda) = (-m - \lambda) & \left(\lambda^2 + \lambda(\delta + \mu + m) + \lambda(b + m) + (\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0) \right. \\ & \left. - \lambda \frac{\Delta}{m}(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a) \right). \end{aligned}$$

Il y a trois valeurs propres :

$$\lambda_1 = -m$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2} \left(-(\delta + \mu + m) - (b + m) + \frac{\Delta}{m}(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a) \right)$$

$$- \frac{1}{2} \sqrt{-4(\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0^{\text{épi}}) + \left[(\delta + \mu + m) + (b + m) - \frac{\Delta}{m}(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a) \right]^2}$$

$$\lambda_3 = \frac{1}{2} \left(-(\delta + \mu + m) - (b + m) + \frac{\Delta}{m}(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a) \right)$$

$$+ \frac{1}{2} \sqrt{-4(\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0^{\text{épi}}) + \left[(\delta + \mu + m) + (b + m) - \frac{\Delta}{m}(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a) \right]^2}$$

On remarque que :

Si $R_0^{\text{épi}} > 1$, alors $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$ et $\lambda_3 > 0$. Si $R_0^{\text{épi}} < 1$, alors $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$ et $\lambda_3 < 0$.

Rappelons une caractérisation de la stabilité asymptotique [146] :

Théorème 4.5.1. Soit $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 et x_0 un point fixe de $\dot{x} = f(x)$ (donc $f(x_0) = 0$). Soit $A = Df(x_0)$ (ainsi $A_{ij} = \partial f_i / \partial x_j$ est la matrice jacobienne) et $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ les valeurs propres correspondantes. Alors x_0 est asymptotiquement stable si $\text{Re}(\lambda_i) < 0$ pour tout $i = 1, \dots, n$.

On en conclut que :

Si $R_0^{\text{épi}} < 1$, (4.1) admet un équilibre sans maladie $E_0^{\text{épi}}$ localement asymptotiquement stable.
Si $R_0^{\text{épi}} > 1$, (4.1) admet un équilibre sans maladie instable.

4.5.2 Stabilité locale de l'équilibre endémique

Supposons que $R_0^{\text{épi}} > 1$. Le système (4.1) admet l'équilibre endémique suivant :

$$E_*^{\text{épi}} = \left(\frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}}, \frac{\Delta}{\delta + \mu + m} p \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}}, \frac{\Delta}{b + m} (1 - p) \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}} \right)$$

On va utiliser le critère de stabilité de Routh-Hurwitz pour prouver la stabilité locale asymptotique de l'équilibre endémique.

La matrice jacobienne du système (4.1) évalué en $E_*^{\text{épi}}$ est

$$J(E_*^{\text{épi}}) := \begin{pmatrix} -\frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}} \Delta \left(\frac{\alpha_i}{\delta + \mu + m} p + \frac{\alpha_a}{b + m} (1 - p) \right) - m & -\frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} \alpha_i & -\frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} \alpha_a \\ p \Delta \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}} \left(\frac{\alpha_i}{\delta + \mu + m} p + \frac{\alpha_a}{b + m} (1 - p) \right) & \frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} p \alpha_i - (\delta + \mu) - m & \frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} p \alpha_a \\ (1 - p) \Delta \frac{R_0^{\text{épi}} - 1}{R_0^{\text{épi}}} \left(\frac{\alpha_i}{\delta + \mu + m} p + \frac{\alpha_a}{b + m} (1 - p) \right) & \frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} (1 - p) \alpha_i & \frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} (1 - p) \alpha_a - b - m \end{pmatrix}$$

Le déterminant et la trace de cette matrice sont alors :

$$\text{Det}(J(E_*^{\text{épi}})) = m(\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0^{\text{épi}})$$

$$\text{Tr}(J(E_*^{\text{épi}})) = -mR_0^{\text{épi}} + \frac{(p\alpha_i + (1 - p)\alpha_a)\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} - (\delta + \mu + m) - (b + m)$$

On a le polynôme caractéristique suivant :

$$A\lambda^3 + B\lambda^2 + C\lambda + D$$

avec

$$A = 1$$

$$B = -\frac{\Delta}{mR_0^{\text{épi}}} \left((1 - p)\alpha_a + p\alpha_i \right) + (b + m) + (\delta + \mu + m) + R_0^{\text{épi}} m = -\text{Tr}(J(E_*^{\text{épi}}))$$

$$C = -\frac{\Delta}{R_0^{\text{épi}}} \left((1 - p)\alpha_a + p\alpha_i \right) + R_0^{\text{épi}} m(\delta + \mu + b + 2m) = \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(J(E_*^{\text{épi}}))^2 - \text{Tr}(J(E_*^{\text{épi}})^2) \right)$$

$$D = -m(\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0^{\text{épi}}) = -\text{Det}(J(E_*^{\text{épi}}))$$

On doit montrer que $A > 0$, $B > 0$, $C > 0$, $D > 0$ et $BC - AD > 0$.

$$A = 1 > 0$$

$$\begin{aligned}
 B > 0 &\iff -Tr(J(E_*^{\acute{e}pi})) > 0 \\
 &\iff mR_0^{\acute{e}pi} - \frac{(p\alpha_i + (1-p)\alpha_a)\Delta}{mR_0^{\acute{e}pi}} + (\delta + \mu + m) + (b + m) > 0 \\
 &\iff \Delta(\alpha_i p + \alpha_a(1-p)) < m^2(R_0^{\acute{e}pi})^2 + mR_0^{\acute{e}pi}(\delta + \mu + m) + mR_0^{\acute{e}pi}(b + m) \\
 &\iff \Delta(\alpha_i p + \alpha_a(1-p)) < m^2(R_0^{\acute{e}pi})^2 + \Delta p\alpha_i + \Delta \frac{(1-p)\alpha_a(\delta + \mu + m)}{b + m} + \Delta(1-p)\alpha_a + \Delta \frac{p\alpha_i(b + m)}{\delta + \mu + m}
 \end{aligned}$$

On rappelle que $(1-p) \geq 0$, cette condition est donc toujours satisfaite.

$$\begin{aligned}
 C > 0 &\iff \frac{1}{2} \left(Tr(J(E_*^{\acute{e}pi}))^2 - Tr(J(E_*^{\acute{e}pi})^2) \right) > 0 \\
 &\iff -\frac{\Delta}{R_0^{\acute{e}pi}} (\alpha_i p + \alpha_a(1-p)) + mR_0^{\acute{e}pi} (\delta + \mu + b + 2m) > 0 \\
 &\iff \Delta(\alpha_i p + \alpha_a(1-p)) < mR_0^{\acute{e}pi} (\delta + \mu + m) + mR_0^{\acute{e}pi} (b + m)
 \end{aligned}$$

En remplaçant $R_0^{\acute{e}pi}$ par son expression comme dans le cas précédent, on voit que cette condition est satisfaite.

$$\begin{aligned}
 D > 0 &\iff -Det(J(E_*^{\acute{e}pi})) > 0 \\
 &\iff -m(\delta + \mu + m)(b + m)(1 - R_0^{\acute{e}pi}) > 0.
 \end{aligned}$$

Sous l'hypothèse $R_0^{\acute{e}pi} > 1$ cette condition est toujours satisfaite.

$$BC - AD = -Tr(J(E_1)) \frac{1}{2} \left(Tr(J(E_1))^2 - Tr(J(E_1)^2) \right) + Det(J(E_1)) > 0$$

En utilisant que $R_0^{\acute{e}pi} > 1$ et les inégalités précédemment démontrées, on obtient la stricte positivité de $BC - AD$.

Toutes les racines du polynôme caractéristique ont des parties réelles strictement négatives d'après le critère de stabilité de Routh-Hurwitz. On en conclut que $E_*^{\acute{e}pi}$ est localement asymptotiquement stable.

4.5.3 Stabilité globale de l'équilibre sans maladie

Nous allons montrer la stabilité globale de l'équilibre sans maladie en utilisant la méthode de construction d'une fonction de Lyapunov présentée dans [162]. La méthode est basée sur la méthode de matrice de prochaine génération [172].

La région $\Gamma_0^{epi} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S + I + A \leq \frac{\Delta}{m}\}$ est positivement invariant par rapport à (4.1). L'équilibre sans maladie est $(\frac{\Delta}{m}, 0, 0)$.

D'après le théorème 2.1 de [162], une fonction de Lyapunov possible (au sens de l'article [162]) est $Q = \omega^T V^{-1}x$ avec : ω^T le vecteur propre gauche de la matrice $V^{-1}F$ associé à la valeur propre $R_0^{épi}$, et $x = (x_1, \dots, x_n)^T \in \mathbb{R}^n$ et $y = (y_1, \dots, y_m)^T \in \mathbb{R}^m$ les populations dans les compartiments infectés et non infectés respectivement. On a $Q' = (R_0^{épi} - 1)\omega^T x - \omega^T V^{-1}f(x, y)$.

Le modèle (4.1) a $n = 2$ compartiments infectés, $m = 1$ compartiment sain, $x = (I, A)^T$ et $x' = (F - V)x - f(x, S)$ avec

$$F = \begin{pmatrix} \alpha_i p S_0 & \alpha_a p S_0 \\ S_0(1-p)\alpha_i & S_0(1-p)\alpha_a \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} \delta + \mu + m & 0 \\ 0 & b + m \end{pmatrix},$$

$$f(x, S) = \begin{pmatrix} \alpha_i p S_0 I + \alpha_a p S_0 A - Sp(\alpha_a A + \alpha_i I) \\ S_0(1-p)\alpha_i I + S_0(1-p)\alpha_a A - S(1-p)(\alpha_a A + \alpha_i I) \end{pmatrix} \geq 0 \text{ sur } \Gamma.$$

Le vecteur propre gauche de la matrice $V^{-1}F$ associé à la valeur propre $R_0^{épi}$ est $\omega^T = (\frac{\alpha_i}{\alpha_a}, 1)$. Par le théorème 2.1 dans [162], $Q = \frac{\alpha_i I}{\alpha_a(\delta + \mu + m)} + \frac{A}{b + m}$ est une fonction de Lyapunov si $R_0^{épi} \leq 1$. En effet, rappelons que $0 \leq p \leq 1$ et $S_0 = \frac{\Delta}{m} \geq S$ dans Γ_0^{epi} alors $Q' = \frac{\alpha_i I(R_0^{épi} - 1)}{\alpha_a} + A(R_0^{épi} - 1) + (S - S_0)(\frac{\alpha_i}{\alpha_a} + A)(\frac{p\alpha_i}{\delta + \mu + m} + \frac{(1-p)\alpha_a}{b + m}) \leq 0$ si $R_0^{épi} \leq 1$.

Notons que $Q' = 0$ si et seulement si $S = S_0$, $I = 0$ et $A = 0$ ou si $S = S_0$ et $R_0^{épi} = 1$. Par conséquent, le plus grand compact invariant défini dans $\{(S, I, A) \in \Gamma_0^{epi} : Q' = 0\}$ est le singleton $\{E_0^{épi}\}$. Le principe d'invariance de LaSalle [105] donne donc l'attractivité globale, qui, avec la stabilité globale précédemment prouvée, montre que $E_0^{épi}$ est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_0^{epi} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S + I + A \leq \frac{\Delta}{m}\}$.

4.5.4 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Nous allons prouver que l'équilibre endémique $E_*^{épi}$ satisfait une propriété de stabilité asymptotique globale (stabilité globale et attractivité). La stabilité globale sera démontrée avec le théorème de stabilité globale de Lyapunov et l'attractivité avec le principe d'invariance de Lasalle [123, 104]. La construction d'une fonction de Lyapunov s'inspirera de l'article de Wake et Korobeinikov [103] qui introduisent des fonctions de Lyapunov concrètes pour étudier la stabilité globale des équilibres endémiques pour les modèles compartimentaux. Dans cet article, il apparaît que chaque fonction de Lyapunov est définie à l'aide de la fonction positive suivante

$$g : \mathbb{R}_+^* \longrightarrow \mathbb{R}$$

$$x \longmapsto x - 1 - \ln(x)$$

$g(x) = 0$ si et seulement si $x = 1$.

On considère la fonction suivante

$$\mathcal{L}(S, I, A) := c_1 S^* g\left(\frac{S}{S^*}\right) + c_2 I^* g\left(\frac{I}{I^*}\right) + A^* g\left(\frac{A}{A^*}\right)$$

où S^* , I^* et A^* sont les composantes de l'équilibre endémique $E_*^{\text{épi}}$ et g la fonction décrit précédemment. Le but est de prouver que \mathcal{L} est une fonction de Lyapunov sur $\Gamma_*^{\text{épi}} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S > 0, I > 0, A > 0\}$ i.e. satisfait :

1. \mathcal{L} est défini positive i.e. $\mathcal{L}(S, I, A) > 0$ pour $(S, I, A) \in \Gamma_*^{\text{épi}} \setminus \{(S^*, I^*, A^*)\}$ et $\mathcal{L}(S^*, I^*, A^*) = 0$,
2. $\frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} \leq 0$
3. \mathcal{L} est radialement non borné : si $\|(S, I, A)\| \rightarrow \infty$ alors $\mathcal{L}(S, I, A) \rightarrow \infty$. (ce qui donne la globalité).

Les conditions 1. et 3. sont faciles à vérifier, on va donc se concentrer sur la preuve de la condition 2. Puisque $E_*^{\text{épi}}$ est une solution de (4.1) alors on a les égalités suivante :

$$mS^* + S^*(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*) = \Delta \quad (4.22)$$

$$(\delta + \mu + m)I = \frac{IS^*p(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*)}{I^*} \quad (4.23)$$

$$(b + m)A = \frac{AS^*(1 - p)(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*)}{A^*} \quad (4.24)$$

$$\frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} = \underbrace{c_1 \left(\frac{S - S^*}{S} \right) \frac{dS}{dt}}_{:=\mathcal{A}} + \underbrace{c_2 \left(\frac{I - I^*}{I} \right) \frac{dI}{dt}}_{:=\mathcal{B}} + \underbrace{\left(\frac{A - A^*}{A} \right) \frac{dA}{dt}}_{:=\mathcal{C}}$$

Trouvons un majorant de \mathcal{A} , \mathcal{B} et \mathcal{C} en utilisant la méthode de majoration de la section 4 de l'article [162].

En utilisant l'égalité (4.22) nous obtenons

$$\begin{aligned} \mathcal{A} &= c_1 \left(\frac{S - S^*}{S} \right) \left(-S(\alpha_i(V)I + \alpha_a(V)A) - mS + mS^* + S^*(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*) \right) \\ &= -c_1 m \frac{(S - S^*)^2}{S} + c_1 S^* \alpha_i(V) I^* \left(1 - \frac{S^*}{S} - \frac{SI}{S^* I^*} + \frac{I}{I^*} \right) + c_1 S^* \alpha_a(V) A^* \left(1 - \frac{S^*}{S} - \frac{SA}{S^* A^*} + \frac{A}{A^*} \right) \end{aligned}$$

En utilisant le fait que $g(x) \geq 0, \forall x > 0$ nous avons :

$$\begin{aligned} g\left(\frac{S^*}{S}\right) \geq 0 &\iff \frac{S^*}{S} - 1 - \ln\left(\frac{S^*}{S}\right) \geq 0 \\ &\iff -\ln\left(\frac{S^*}{S}\right) \geq -\frac{S^*}{S} + 1 \\ &\iff \ln\left(\frac{SI}{S^* I^*}\right) - \ln\left(\frac{I}{I^*}\right) \geq -\frac{S}{S^*} + 1 \end{aligned}$$

et

$$g\left(\frac{S^*}{S}\right) \geq 0 \iff \ln\left(\frac{SA}{S^*A^*}\right) - \ln\left(\frac{A}{A^*}\right) \geq -\frac{S}{S^*} + 1$$

Ainsi,

$$\mathcal{A} \leq -c_1 m \left(\frac{S-S^*}{S}\right)^2 + S^* \alpha_i(V) I^* c_1 \left(\frac{I}{I^*} - \ln\left(\frac{I}{I^*}\right) + \ln\left(\frac{SI}{S^*I^*}\right) - \frac{SI}{S^*I^*}\right) + S^* \alpha_a(V) A^* c_1 \left(\frac{A}{A^*} - \ln\left(\frac{A}{A^*}\right) + \ln\left(\frac{SA}{S^*A^*}\right) - \frac{SA}{S^*A^*}\right).$$

De la même manière,

$$\begin{aligned} \mathcal{B} &= c_2 \left(\frac{I-I^*}{I}\right) \left(S p(\alpha_i(V)I + \alpha_a(V)A) - (\delta + \mu + m)I\right) \\ &= c_2 \left(\frac{I-I^*}{I}\right) \left(S p(\alpha_i(V)I + \alpha_a(V)A) - \frac{IS^* p(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*)}{I^*}\right) \\ &= c_2 p \alpha_i(V) S^* I^* \left(\frac{SI}{S^* I^*} - \frac{S}{S^*} - \frac{I}{I^*} + 1\right) + c_2 p \alpha_a(V) S^* A^* \left(\frac{SA}{S^* A^*} - \frac{SAI^*}{S^* A^* I^*} - \frac{I}{I^*} + 1\right) \\ &\leq c_2 p \alpha_i(V) S^* I^* \left(\frac{SI}{S^* I^*} - \ln\left(\frac{SI}{S^* I^*}\right) - \frac{I}{I^*} + \ln\left(\frac{I}{I^*}\right)\right) + c_2 p \alpha_a(V) S^* A^* \left(\frac{SA}{S^* A^*} - \ln\left(\frac{SA}{S^* A^*}\right) - \frac{I}{I^*} + \ln\left(\frac{I}{I^*}\right)\right), \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \mathcal{C} &= \left(\frac{A-A^*}{A}\right) \left(S(1-p)(\alpha_i(V)I + \alpha_a(V)A) - (b+m)A\right) \\ &= \left(\frac{A-A^*}{A}\right) \left(S(1-p)(\alpha_i(V)I + \alpha_a(V)A) - \frac{AS^*(1-p)(\alpha_i(V)I^* + \alpha_a(V)A^*)}{A^*}\right) \\ &= (1-p)\alpha_i(V)S^*I^* \left(\frac{SI}{S^*I^*} - \frac{SIA^*}{S^*I^*A^*} - \frac{A}{A^*} + 1\right) + (1-p)\alpha_a(V)S^*A^* \left(\frac{SA}{S^*A^*} - \frac{S}{S^*} - \frac{A}{A^*} + 1\right) \\ &\leq (1-p)\alpha_i(V)S^*I^* \left(\frac{SI}{S^*I^*} - \ln\left(\frac{SI}{S^*I^*}\right) - \frac{A}{A^*} + \ln\left(\frac{A}{A^*}\right)\right) + (1-p)\alpha_a(V)S^*A^* \left(\frac{SA}{S^*A^*} - \ln\left(\frac{SA}{S^*A^*}\right) - \frac{A}{A^*} + \ln\left(\frac{A}{A^*}\right)\right). \end{aligned}$$

Nous obtenons la majoration suivante

$$\begin{aligned} \frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} &\leq -mc_1 \frac{(S-S^*)^2}{S} + \left[\frac{SI}{S^*I^*} - \ln\left(\frac{SI}{S^*I^*}\right)\right] \left[(1-p)\alpha_i(V)S^*I^* + c_2 p \alpha_i(V)S^*I^* - c_1 S^* \alpha_i(V)I^*\right] \\ &\quad + \left[\frac{A}{A^*} - \ln\left(\frac{A}{A^*}\right)\right] \left[-(1-p)\alpha_i(V)S^*I^* - (1-p)\alpha_a(V)S^*A^* + c_1 S^* A^* \alpha_a(V)\right] \\ &\quad + \left[\frac{I}{I^*} - \ln\left(\frac{I}{I^*}\right)\right] \left[-c_2 p \alpha_i(V)S^*I^* - c_2 p \alpha_a(V)S^*A^* + c_1 \alpha_i(V)S^*I^*\right] \\ &\quad + \left[\frac{SA}{S^*A^*} - \ln\left(\frac{SA}{S^*A^*}\right)\right] \left[(1-p)\alpha_a(V)S^*A^* + c_2 p \alpha_a(V)S^*A^* - c_1 S^* \alpha_a(V)A^*\right]. \end{aligned}$$

Si nous choisissons $c_1 = \frac{I^*(1-p)\alpha_i(V) + A^*(1-p)\alpha_a(V)}{A^* \alpha_a(V)}$ et $c_2 = \frac{I^*(1-p)\alpha_i(V)}{A^* p \alpha_a(V)}$ nous obtenons, $\frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} \leq -mc_1 \frac{(S-S^*)^2}{S}$ i.e. $\frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} \leq 0$ sur Γ_*^{epi} et l'équilibre endémique $E_*^{épi}$ est localement stable

in Γ . La condition 3. donne la stabilité globale de $E_*^{épi}$ sur $\Gamma_*^{épi}$. Nous prouvons maintenant la propriété d'attractivité globale de $E_*^{épi}$ pour obtenir la stabilité globale asymptotique. L'égalité $\frac{d[\mathcal{L}(S(t), I(t), A(t))]}{dt} = 0$ n'est valable que lorsque $S = S^*$, alors le principe d'invariance de Lasalle implique l'attractivité globale de (S^*, I^*, A^*) qui, avec la stabilité globale de l'équilibre endémique précédemment prouvée, montre que l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_*^{épi} = \{(S, I, A) \in \mathbb{R}_+^3 | S > 0, I > 0, A > 0\}$.

4.6 Preuves : Modèle immunologique

4.6.1 Stabilité locale de l'équilibre sans maladie

La matrice jacobienne du système (4.2) évaluée en E_0^{imu} est la suivante :

$$J(E_0^{\text{imu}}) := \begin{pmatrix} -a_H & 0 & -\gamma_{HV} \frac{b}{a_H} \\ 0 & -a_I & \gamma_{HV} \frac{b}{a_H} \\ 0 & \gamma_V & -\gamma_{HV} \frac{b}{a_H} - \alpha_V \end{pmatrix}$$

Il y a trois valeurs propres :

$$\lambda_1 = -a_H < 0,$$

$$\lambda_2 = \frac{-1}{2} \left(a_I + \alpha_V + b \frac{\gamma_{VH}}{a_H} \right) + \frac{1}{2} \sqrt{(a_I - \alpha_V - b \frac{\gamma_{VH}}{a_H})^2 + 4b \frac{\gamma_{HV}\gamma_V}{a_H}}.$$

On remarque que

$$\begin{aligned} \lambda_2 < 0 &\iff \frac{-1}{2} \left(a_I + \alpha_V + b \frac{\gamma_{VH}}{a_H} \right) + \frac{1}{2} \sqrt{(a_I - \alpha_V - b \frac{\gamma_{VH}}{a_H})^2 + 4b \frac{\gamma_{HV}\gamma_V}{a_H}} < 0 \\ &\iff 4\gamma_{HV}\gamma_V \frac{b}{a_H} \left(-1 + \frac{1}{(R_0^{\text{imu}})^2} \right) > 0 \\ &\iff R_0^{\text{imu}} < 1. \end{aligned}$$

Et finalement, la dernière valeur propre est

$$\lambda_3 = \frac{-1}{2} \left(a_I + \alpha_V + b \frac{\gamma_{VH}}{a_H} \right) - \frac{1}{2} \sqrt{(a_I - \alpha_V - b \frac{\gamma_{VH}}{a_H})^2 + 4b \frac{\gamma_{HV}\gamma_V}{a_H}} < 0.$$

Si $R_0^{\text{imu}} > 1$, alors $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 > 0$ et $\lambda_3 < 0$. Si $R_0^{\text{imu}} < 1$, alors $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$ et $\lambda_3 < 0$.

4.6.2 Stabilité locale de l'équilibre endémique

Supposons que $R_0^{\text{imu}} > 1$. On va étudier la stabilité asymptotique locale de l'équilibre endémique en utilisant le critère de Routh-Hurwitz. Le polynôme caractéristique correspondant à la matrice jacobienne du système évaluée en E_*^{imu} est $A\lambda^3 + B\lambda^2 + C\lambda + D$ avec

$$\begin{aligned}
A &= 1 \\
B &= -Tr(J(E_*^{\text{imu}})) \\
&= -\left(\frac{Det(J(E_*^{\text{imu}}))}{a_I \alpha_V} - a_H - a_I - \alpha_V + \frac{a_I \alpha_V \gamma_{VH}}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}}\right) \\
C &= \frac{1}{2} \left(Tr(J(E_*^{\text{imu}}))^2 - Tr(J(E^{\text{Immuno}^*})^2) \right) \\
&= 2a_I a_H + \frac{-2(a_I a_H \alpha_V + b a_I \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V)(\alpha_V + a_I)}{a_I \alpha_V} + \frac{-2a_H \alpha_V \gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}} \\
D &= -Det(J(E_*^{\text{imu}})) \\
&= -(a_H a_I \alpha_V + a_I b \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V).
\end{aligned}$$

On a :

$$\begin{aligned}
R_0^{\text{imu}} > 1 &\implies (R_0^{\text{imu}})^2 > 1 \\
&\implies \frac{a_I(a_H \alpha_V + b \gamma_{VH})}{b \gamma_{HV} \gamma_V} < 1 \\
&\implies a_I a_H \alpha_V + b(a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V) < 0
\end{aligned} \tag{4.25}$$

et

$$\begin{aligned}
R_0^{\text{imu}} > 1 &\implies (R_0^{\text{imu}})^2 > 1 \\
&\implies \frac{a_I(a_H \alpha_V + b \gamma_{VH})}{b \gamma_{HV} \gamma_V} < 1 \\
&\implies a_I a_H \alpha_V + b(a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V) < 0 \\
&\implies a_I \gamma_{VH} - \gamma_{HV} \gamma_V < 0
\end{aligned} \tag{4.26}$$

On doit montrer que $A > 0$, $B > 0$, $C > 0$, $D > 0$ et $BC - AD > 0$.

$$A = 1 > 0$$

$$\begin{aligned}
B > 0 &\iff -Tr(J(E_*^{\text{imu}})) > 0 \\
&\iff \frac{Det(J(E_*^{\text{imu}}))}{a_I \alpha_V} - a_H - a_I - \alpha_V + \frac{a_I \alpha_V \gamma_{VH}}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}} < 0.
\end{aligned}$$

Cette condition est toujours satisfaite si $R_0^{\text{imu}} > 1$. En effet,

$$\begin{aligned}
Tr(J(E_*^{\text{imu}})) &= \underbrace{\frac{Det(J(E_*^{\text{imu}}))}{a_I \alpha_V}}_{<0, \text{ Voir Condition sur D}} + \underbrace{(-a_H - a_I - \alpha_V)}_{<0} + \underbrace{\frac{a_I \alpha_V \gamma_{VH}}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}}}_{<0, \text{ Voir (4.26)}}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 C > 0 &\iff \frac{1}{2} \left(\text{Tr}(J(E_*^{\text{imu}}))^2 - \text{Tr}(J(E_*^{\text{imu}})^2) \right) > 0 \\
 &\iff 2a_I a_H + \frac{-2(a_I a_H \alpha_V + b a_I \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V)(\alpha_V + a_I)}{a_I \alpha_V} + \frac{-2a_H \alpha_V \gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}} > 0
 \end{aligned}$$

Cette condition est toujours satisfaite si $R_0^{\text{imu}} > 1$. Voir (4.25) et (4.26).

$$\begin{aligned}
 D > 0 &\iff -\text{Det}(J(E_*^{\text{imu}})) > 0 \\
 &\iff a_H a_I \alpha_V + a_I b \gamma_{VH} - b \gamma_{HV} \gamma_V < 0.
 \end{aligned}$$

Cette condition est toujours satisfaite si $R_0^{\text{imu}} > 1$, voir (4.25).

En utilisant $R_0^{\text{imu}} > 1$, (4.25) et (4.26) on obtient la strict positivité de $BC - AD$.

Toutes les racines du polynôme caractéristique ont des parties réelles négatives d'après le critère de stabilité de Routh-Hurwitz. On en conclut que E_*^{imu} est localement asymptotiquement stable.

4.6.3 Stabilité globale de l'équilibre sans maladie

Nous ne pouvons pas procéder à la démonstration de la stabilité globale du DFE en utilisant le théorème 2.1 de [162] comme dans le cas du modèle épidémiologique. En effet, une hypothèse de ce théorème n'est pas vérifiée pour le modèle immunologique (la positivité de f). Nous procéderons donc "à la main" pour montrer la stabilité globale du DFE sur $\Gamma_0^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 \mid H + I_c + V \leq \frac{b}{a_H}\}$ si $R_0^{\text{imu}} \leq 1$.

On considère la fonction suivante : $\mathcal{L} = \frac{\gamma_V}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}}I + \frac{1}{\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V}V$. Le but est de montrer que \mathcal{L} est une fonction de Lyapunov sur $\Gamma_0^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 \mid H + I_c + V \leq \frac{b}{a_H}\}$ si $R_0^{\text{imu}} \leq 1$.

On doit donc montrer qu'elle satisfait :

1. \mathcal{L} est défini positive i.e. $\mathcal{L}(H, I_c, V) > 0$ pour $(H, I_c, V) \in \Gamma_0^{\text{imu}} \setminus \{(H_0, 0, 0)\}$ et $\mathcal{L}(H_0, 0, 0) = 0$,
2. $\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} \leq 0$,
3. \mathcal{L} est radialement non borné : si $\|(H, I_c, V)\| \rightarrow \infty$ alors $\mathcal{L}(H, I_c, V) \rightarrow \infty$. (ce qui donne la globalité).

Les conditions 1. et 3. sont faciles à vérifier, on va donc se concentrer sur la preuve de la condition 2.

$$\begin{aligned}
\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} &= \frac{\gamma_V}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}} \frac{dI_c}{d\tau} + \frac{1}{\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V} \frac{dV}{d\tau} \\
&= \frac{\gamma_V}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}} (\gamma_{HV}VH - a_I I_c) \\
&\quad + \frac{1}{\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V} (\gamma_V I_c - \gamma_{VH}VH - \alpha_V V) \\
&= (R_0^{\text{imu}} - 1) \frac{\gamma^{a_I}}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}} I_c + (R_0^{\text{imu}} - 1)V \\
&\quad + (H_0 - H)V \frac{R_0^{\text{imu}} a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}}.
\end{aligned}$$

Si $R_0^{\text{imu}} \leq 1$ alors le premier terme et le deuxième terme sont négatifs. Rappelons que $H_0 - H \geq 0$ sur Γ_0^{imu} . On a alors pour le troisième terme :

$$(H_0 - H)V \frac{R_0^{\text{imu}} a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}} \leq 0 \Leftrightarrow \frac{R_0^{\text{imu}} a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV}}{\sqrt{a_I(\gamma_{VH}H_0 + \alpha_V)\gamma_V\gamma_{HV}H_0}} \leq 0 \quad (4.27)$$

$$\Leftrightarrow R_0^{\text{imu}} a_I \gamma_{VH} - \gamma_V \gamma_{HV} \leq 0 \quad (4.28)$$

$$\Leftrightarrow R_0^{\text{imu}} \leq \frac{\gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH}}. \quad (4.29)$$

Supposons que $\frac{\gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH}} \leq 1$, on a alors $\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} \leq 0$. Sous les conditions $R_0^{\text{imu}} \leq 1$ et $\frac{\gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH}} \leq 1$, \mathcal{L} est donc une fonction de Lyapunov.

Notons que $\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} = 0$ si et seulement si $R_0^{\text{imu}} = 1$ et $H = H_0$. Par conséquent, le plus compact invariant défini dans $\{(H, I_c, V) \in \Gamma_0^{\text{imu}} : \frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} = 0\}$ est le singleton $\{E_0^{\text{imu}}\}$. Le principe d'invariance de LaSalle implique alors que E_0^{imu} est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_0^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 | H + I_c + V \leq \frac{b}{a_H}\}$.

On a donc montré la stabilité globalité asymptotique de E_0^{imu} sur Γ lorsque $R_0^{\text{imu}} \leq 1$ et $\frac{\gamma_V \gamma_{HV}}{a_I \gamma_{VH}} \leq 1$. Cette deuxième condition a un sens biologique. En effet, cela signifie que $\gamma_V \gamma_{HV} \leq a_I \gamma_{VH}$. Ce qui représente le fait que le taux de production virale par cellule infectée multiplié par le taux d'infection des cellules saines par le virus, est inférieur au taux de mortalité naturelle des cellules infectées multiplié par le taux de virus qui meurent en infectant les cellules. En d'autres termes, lorsque l'infection par le virus est plus faible que les mécanismes de mortalité naturelle, l'équilibre sans maladie est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_0^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 | H + I_c + V \leq \frac{b}{a_H}\}$.

4.6.4 Stabilité globale de l'équilibre endémique

Soit la fonction g positive suivante

$$\begin{aligned}
g : \mathbb{R}_+^* &\longrightarrow \mathbb{R} \\
x &\longmapsto x - 1 - \ln(x)
\end{aligned}$$

$g(x) = 0$ si et seulement si $x = 1$. On considère la fonction suivante

$$\mathcal{L}(H, I_c, V) := d_1 H^* g\left(\frac{H}{H^*}\right) + d_2 I_c^* g\left(\frac{I_c}{I_c^*}\right) + d_3 V^* g\left(\frac{V}{V^*}\right),$$

où H^* , I_c^* et V^* sont les composantes de l'équilibre endémique E_*^{imu} et g la fonction décrit ci-dessus. Le but est de prouver que \mathcal{L} est une fonction de Lyapunov sur $\Gamma_*^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 | H > 0, I_c > 0, V > 0\}$ i.e. satisfait :

1. \mathcal{L} est défini positive i.e. $\mathcal{L}(H, I_c, V) > 0$ for $(H, I_c, V) \in \Gamma_*^{\text{imu}} \setminus \{(H^*, I_c^*, V^*)\}$ et $\mathcal{L}(H^*, I_c^*, V^*) = 0$,
2. $\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} \leq 0$
3. \mathcal{L} est radialement non borné : si $\|(H, I_c, V)\| \rightarrow \infty$ alors $\mathcal{L}(H, I_c, V) \rightarrow \infty$. (nous donne la globalité).

Les conditions 1 et 3 sont faciles à vérifier. Concentrons nous sur le preuve de la condition 2.

Puisque E_*^{imu} est solution de (4.2) alors on a les égalités suivantes :

$$b = \gamma_{HV} V^* H^* + a_H H^* \quad (4.30)$$

$$a_I = \frac{\gamma_{HV} V^* H^*}{I_c^*} \quad (4.31)$$

$$\alpha_V = \frac{\gamma_V I_c^* - \gamma_{VH} V^* H^*}{V^*} \quad (4.32)$$

On a

$$\frac{d[\mathcal{L}(H(\tau), I_c(\tau), V(\tau))]}{d\tau} = \underbrace{d_1 \left(\frac{H - H^*}{H}\right) \frac{dH}{d\tau}}_{:=A} + \underbrace{d_2 \left(\frac{I_c - I_c^*}{I_c}\right) \frac{dI_c}{d\tau}}_{:=B} + \underbrace{\left(\frac{V - V^*}{V}\right) \frac{dV}{d\tau}}_{:=C}.$$

Trouvons des majorants de \mathcal{A} , \mathcal{B} et \mathcal{C} en utilisant la méthode de majoration de la section 4 de l'article [162].

En utilisant l'égalité (4.30), on obtient

$$\begin{aligned} \mathcal{A} &= d_1 \left(\frac{H - H^*}{H}\right) \left(-\gamma_{HV} V H + \gamma_{HV} V^* H^* - a_H (H - H^*)\right) \\ &= -d_1 a_H \frac{(H - H^*)^2}{H} + d_1 \gamma_{HV} V^* H^* \left(1 - \frac{H^*}{H} - \frac{HV}{H^* V^*} + \frac{V}{V^*}\right) \end{aligned}$$

En utilisant que $g(x) \geq 0, \forall x > 0$, nous avons :

$$\begin{aligned}
g\left(\frac{H^*}{H}\right) \geq 0 &\iff \frac{H^*}{H} - 1 - \ln\left(\frac{H^*}{H}\right) \geq 0 \\
&\iff -\ln\left(\frac{H^*V^*V}{HVV^*}\right) \geq -\frac{H^*}{H} + 1 \\
&\iff \ln\left(\frac{V^*}{V}\right) - \ln\left(\frac{H^*V^*}{HV}\right) \geq -\frac{H^*}{H} + 1
\end{aligned}$$

Ainsi, $\mathcal{A} \leq -d_1 a_H \frac{(H-H^*)^2}{H} + d_1 \gamma_{HV} V^* H^* \left(\frac{V}{V^*} - \ln\left(\frac{V}{V^*}\right) + \ln\left(\frac{HV}{H^*V^*}\right) - \frac{HV}{H^*V^*} \right)$.

De la même manière,

$$\begin{aligned}
\mathcal{B} &= d_2 \left(\frac{I_c - I_c^*}{I_c} \right) \left(\gamma_{HV} VH - \frac{\gamma_{HV} V^* H^* I_c}{I_c^*} \right) \\
&= d_2 V^* H^* \gamma_{HV} \left(\frac{VH}{V^* H^*} - \frac{VH I_c^*}{V^* H^* I_c} - \frac{I_c}{I_c^*} + 1 \right) \\
&\leq d_2 V^* H^* \gamma_{HV} \left(\frac{VH}{V^* H^*} - \frac{I_c}{I_c^*} - \ln\left(\frac{VH}{V^* H^*}\right) + \ln\left(\frac{I_c}{I_c^*}\right) \right).
\end{aligned}$$

Et,

$$\mathcal{C} = d_3 \left(\frac{V - V^*}{V} \right) \left(\gamma_V I_c - \gamma_{VH} VH - \alpha_V V \right) \quad (4.33)$$

$$= d_3 \left(\frac{V - V^*}{V} \right) \left(\gamma_V I_c - \gamma_{VH} VH - \frac{\gamma_V I_c^* - \gamma_{VH} V^* H^*}{V^*} V \right) \quad (4.34)$$

$$= d_3 \left(\frac{V - V^*}{V} \right) \gamma_V \left(I - \frac{I^* V}{V^*} \right) + d_3 \left(\frac{V - V^*}{V} \right) \gamma_{VH} \left(-VH + H^* V \right) \quad (4.35)$$

$$= d_3 \gamma_V I_c^* \left(\frac{I_c}{I_c^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{V^* I_c}{V I_c^*} + 1 \right) - d_3 \gamma_{VH} V^* H^* \left(\frac{VH}{V^* H^*} - \frac{V}{V^*} - \frac{H}{H^*} + 1 \right) \quad (4.36)$$

$$\leq d_3 \gamma_V I_c^* \left(\frac{I_c}{I_c^*} - \frac{V}{V^*} + \ln \frac{V}{V^*} - \ln \frac{I_c}{I_c^*} \right) - d_3 \gamma_{VH} V^* H^* \left(\frac{VH}{V^* H^*} - \frac{V}{V^*} + \ln \frac{V}{V^*} - \ln \frac{HV}{H^* V^*} \right). \quad (4.37)$$

Nous obtenons,

$$\begin{aligned}
\frac{d[\mathcal{L}(H(t), I_c(t), V(t))]}{dt} &\leq -a_H d_1 \frac{(H - H^*)^2}{H} \\
&\quad + \left[\frac{V}{V^*} - \ln\left(\frac{V}{V^*}\right) \right] \left[d_1 \gamma_{HV} V^* H^* - d_3 \gamma_V I_c^* + c_3 \gamma_{VH} V^* H^* \right] \\
&\quad + \left[\frac{HV}{H^* V^*} - \ln\left(\frac{HV}{H^* V^*}\right) \right] \left[-d_1 \gamma_{HV} V^* H^* + d_2 V^* H^* \gamma_{HV} - d_3 \gamma_{VH} V^* H^* \right] \\
&\quad + \left[\frac{I_c}{I_c^*} - \ln\left(\frac{I_c}{I_c^*}\right) \right] \left[-d_2 V^* H^* \gamma_{HV} + d_3 \gamma_V I_c^* \right]
\end{aligned}$$

Si on prend $d_1 = 1 - \frac{V^* H^* \gamma_{VH}}{\gamma_V I_c^*}$ (qui est positif si $R_0^{Immuno} > 1$), $d_2 = 1$ et $d_3 = \frac{V^* H^* \gamma_{HV}}{\gamma_V I_c^*}$ nous obtenons, $\frac{d[\mathcal{L}(H(t), I_c(t), V(t))]}{dt} \leq -a_H d_1 \frac{(H-H^*)^2}{H}$ i.e. $\frac{d[\mathcal{L}(H(t), I_c(t), V(t))]}{dt} \leq 0$ sur Γ_*^{imu} et l'équilibre endémique

E_*^{imu} est localement stable sur Γ_*^{imu} . L'hypothèse 3 nous donne la stabilité globale de E_*^{imu} sur Γ_*^{imu} . On prouve maintenant la propriété d'attractivité de E_*^{imu} pour obtenir la stabilité globale asymptotique. L'égalité $\frac{d[\mathcal{L}(H(t), I_c(t), V(t))]}{dt} = 0$ n'est valable que lorsque $H = H^*$, ($I_c = I_c^*$ et $V = V^*$) ou $R_0^{\text{imu}} = 1$ (car dans ce cas $d_1 = 0$) alors le principe d'invariance de Lasalle implique l'attractivité globale de (H^*, I_c^*, V^*) qui avec la stabilité globale de l'équilibre endémique prouvé précédemment montre que l'équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur $\Gamma_*^{\text{imu}} = \{(H, I_c, V) \in \mathbb{R}_+^3 | H > 0, I_c > 0, V > 0\}$.

Chapitre 5

Conclusion et perspectives

5.1 Bilan des résultats

Le premier travail de cette thèse, présenté sous forme d'un article (chapitre 2), a été d'étudier le mécanisme de transmission d'une maladie à l'échelle de la population. Nous avons proposé un modèle compartimental de type *SIR* prenant en compte N variants d'un virus ainsi que la distinction entre les personnes infectées symptomatiques et asymptomatiques. Une application de ce modèle à l'étude de l'évolution de l'épidémie de la COVID-19 en France, en présence de plusieurs souches virales, a ensuite été faite pour permettre de répondre à la problématique suivante : "Comment les variants du SARS-Cov-2 impactent-ils la propagation de la COVID-19 en France entre janvier et mai 2021 ?". Cette période a été choisie pour réduire l'impact de la vaccination sur les résultats (même si d'autres mesures de contrôle telles que les masques et la distanciation sociale étaient encore en place en France pendant cette période). Cette première étude a permis de mettre en lumière plusieurs résultats. Tout d'abord, nous avons pu constater que les variants alpha et bêta/gamma étaient plus transmissibles que la souche initiale. Les variants du SARS-CoV-2 ont donc acquis des mutations qui leurs ont permis de devenir plus transmissibles, ce qui est bénéfique pour l'espace virale (mais malheureusement pas pour l'Homme). Nous avons également estimé le taux de reproduction de base R_0 à 1,14 sur la période considérée, ce qui est cohérent avec la valeur estimée par d'autres études françaises [9]. De plus, nous avons pu constater que les paramètres ayant le plus grand impact sur ce taux de reproduction de base étaient les taux de transmission des individus symptomatiques et asymptomatiques. Ce résultat montre ainsi que le contrôle d'une épidémie passe par l'instauration de mesures barrières qui réduisent la transmission entre les individus. Ensuite, cette étude a montré que le nombre de jours nécessaire pour créer des contacts contaminants était plus élevé pour les personnes symptomatiques que pour les personnes asymptomatiques (pour les trois variants). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les personnes asymptomatiques entrent en contact avec davantage de personnes ignorant les règles de distanciation. Ceci montre bien le rôle important des infectés asymptomatiques dans la transmission d'une maladie au sein d'une population et l'importance de réduire le nombre de personnes qui ne sont pas au courant qu'elles sont malades. Enfin, nous pouvons également signaler que cette étude a montré une grande amplitude potentielle des infections par les souches bêta et gamma qui suggèrent que ces souches auraient provoqué une situation épidémique désastreuse si la situation n'avait pas changé avec l'arrivée du vaccin.

Cette première partie a donc permis de mettre en évidence des caractéristiques propres à l'évolution de l'épidémie de la COVID-19 mais également de montrer l'importance de con-

sidérer les personnes asymptomatiques dans la transmission d'une maladie, de minimiser ce nombre de personnes pour mieux contrôler la propagation d'une maladie et de réduire les contacts pour jouer sur les taux de transmissions qui sont un paramètre clé dans la valeur du taux de reproduction de base. Ce modèle pourra servir de base à l'étude d'autres maladies causées par des virus qui mutent beaucoup et qui génèrent des infections asymptomatiques.

Le deuxième travail de cette thèse, également présenté sous la forme d'un article (chapitre 3), a été de se concentrer sur l'étude des mécanismes de transmission d'une maladie à l'échelle de l'individu. La problématique sur laquelle s'est concentrée cette étude était : "Quelles composantes de la mémoire immunitaire ont le plus grand impact sur l'élimination virale en fonction du délai entre une infection primaire et une réinfection?". Cette étude a donc eu pour objectif de mieux comprendre les mécanismes qui ont lieu pour combattre une réinfection pour aider dans le contrôle des maladies infectieuses. Pour cet objectif, nous avons adapté un modèle intra-hôte pré-existant pour prendre en compte la réponse du système immunitaire mémoire en incluant les cellules mémoires T CD8⁺ et les cellules mémoires B. Une application à deux maladies infectieuses a été faite, à la COVID-19 et à la grippe A. En effet, ces maladies persistent dans les populations et les personnes peuvent être réinfectées. Il semblait donc intéressant d'étudier spécifiquement ces maladies dans cette partie. Nous avons simulé différentes réinfections (20 jours, 60 jours, 400 jours) après la première rencontre avec le pathogène. Cette partie a mis en exergue plusieurs résultats. Dans le cas de réinfection avec un délai très court, la composante de la mémoire immunitaire la plus importante semblait être les anticorps. Tandis que dans le cas d'une réinfection deux mois plus tard, les simulations ont montrées que les cellules mémoire étaient nécessaires en plus des anticorps déjà présents dans l'organisme pour contrôler l'infection. Dans le cas de la grippe A, pour une réinfection deux mois plus tard, la réponse immunitaire mémoire a réduit le nombre de cellules infectées de 9% et a augmenté le nombre de cellules saines de 9% par rapport à la première infection. Pour le SARS-CoV-2, la réponse immunitaire mémoire a réduit les cellules infectées de 7% et a augmenté les cellules saines de 7%. Dans les deux cas, nous avons pu constater que la réponse mémoire immunitaire a permis de mieux contrôler l'infection. En ce qui concerne les réinfections tardives (ici 400 jours), nous avons pu observer que la mémoire immunitaire était devenu faible pour les deux maladies. La réponse immunitaire ressemblait à la réponse immunitaire primaire lorsque le délai de réinfection était trop élevé. En effet, la réponse immunitaire après une infection secondaire est plus efficace lorsque la réinfection se produit à un délai plus court. Nous avons de plus observé que les réponses immunitaires mémoires ont un plus grand effet dans le cas de l'IAV par rapport au SARS-CoV-2.

Le troisième et dernier travail de cette thèse consistait à étudier la dynamique de transmission d'une maladie d'un point de vue multi-échelle pour permettre de répondre à la problématique suivante : "Comment la dynamique virale impacte la dynamique épidémiologique ?" Ce chapitre a mis en évidence plusieurs résultats : des résultats mathématiques de stabilité locale et globale sur deux sous-systèmes immunologique et épidémiologique (tirés des chapitres 2 et 3); la création d'un nouveau modèle immuno-épidémiologique dont nous avons motivé la pertinence à travers une description détaillée de sa création; et une étude asymptotique de la nouvelle variable introduite, la quantité de virus dans la population Q , à travers différents cas de figures qui ont permis d'appuyer la pertinence du modèle multi-échelle. Le lien entre le modèle épidémiologique et immunologique a été fait suivant les deux idées suivantes : la création d'une équation modélisant la dynamique de la quantité de virus $Q(t)$ au sein de la population

qui est égale à la quantité de virus présente dans les personnes infectées symptomatiques I et asymptomatiques A de la population à l'instant t ; et deux paramètres épidémiologiques (les taux de transmissions) liés à une variable immunologique, la charge virale V à travers la quantité de virus Q . Nous avons ensuite étudié la pertinence du modèle immuno-épidémiologique via le comportement asymptotique de la quantité de virus dans la population Q . Le but de l'étude mathématique a été de démontrer que dans l'hypothèse où les taux de reproduction de base des modèles épidémiologique et immunologique étaient plus grand que 1, il existait Q^* tel que $\lim_{t \rightarrow \infty} Q(t) = Q^*$ et $Q^* = V^*(I^* + A^*)$.

Trois cas différents ont été étudiés (du plus simple au plus compliqué) :

- Cas 1 : Les taux de transmission sont constants et la charge virale V ne dépend pas de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale. Dans ce cas de figure, nous avons prouvé le résultat ci-dessus en utilisant le théorème de Silvermann-Toeplitz sur l'équation de Q .
- Cas 2 : Nous avons ensuite supposé que les taux de transmissions étaient constants et que la charge virale dépendait de la quantité de virus dans la population dans sa condition initiale. Nous avons également prouvé dans ce cas le résultat ci-dessus en utilisant cette fois-ci le théorème de convergence dominée de Lebesgue.
- Cas 3 : Nous avons ensuite considéré le modèle multi-échelle où la quantité de virus dans la population intervient dans les taux de transmission et dans la condition initiale via la charge virale. C'était le cas multi-échelle le plus complet, mais également le plus complexe à étudier. Pour pouvoir étudier le comportement asymptotique de ce modèle avec des taux de transmissions qui dépendent de Q , nous avons dans un premier temps posé certaines hypothèses ce qui nous a permis d'obtenir deux équilibres endémiques.

La partie présentée dans ce manuscrit s'est concentrée sur une première analyse mathématique de ce modèle. Nous aimerions obtenir d'autres résultats que nous présentons dans les perspectives de la sous-section 5.2. Un deuxième modèle a également été proposé en modélisant la quantité de virus dans la population par une dynamique en temps continu qui a amené à une équation à retard distribué. Ce modèle fera l'objet de futures investigations.

5.2 Perspectives de recherche

Le dernier travail de cette thèse ouvre de nombreuses perspectives intéressantes. En premier lieu, nous souhaiterions étudier l'existence et l'unicité de la solution au système d'équations du modèle multi-échelle à retard distribué. En second lieu, nous avons fourni une première analyse à travers l'étude asymptotique de la quantité de virus dans la population Q . Dans le cas 3, nous n'avons pas pu calculer un taux de reproduction de base pour le sous-système épidémiologique à cause de la dépendance à la fonction Q des taux de transmissions ($Q(t)$ faisant intervenir les fonction V , I et A sur tout l'intervalle $[0, t]$). Nous aimerions donc obtenir des résultats sans poser au préalable des hypothèses. Ensuite, nous avons pour objectif d'étendre ce modèle à un modèle qui permettrait d'étudier les maladies saisonnières. Pour cela, nous considérerions Q comme étant une fonction périodique abstraite. Les taux de transmissions du modèle épidémiologique dépendraient donc de Q la fonction périodique abstraite, nous pourrions alors calculer un $R_0(t)$ en utilisant la méthode d'opérateur linéaire ou la méthode de

la moyenne qui étendent la méthode de matrice de prochaine génération à des systèmes non-autonomes. Voir par exemple l'article de C. Mitchell et C. Kribs qui présentent ces méthodes [124]. Enfin, nous avons pour objectif final d'utiliser ce modèle avec des données en vue de répondre à des questions de santé publique. L'objectif serait de faire des simulations qui permettraient de mieux appréhender la compréhension de l'impact de la dynamique virale sur la dynamique épidémiologique pour différentes maladies.

Bibliographie

- [1] Décret n°2020-1706 du 24 décembre 2020 authentifiant les chiffres des populations de métropole, des départements d'outre-mer de la guadeloupe, de la guyane, de la martinique et de la réunion, et des collectivités de saint-barthélemy, de saint-martin et de saint-pierre-et-miquelon. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042742102>.
- [2] Geodes. <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicator>.
- [3] Santé publique france. <https://www.santepubliquefrance.fr/>.
- [4] Stéphane Abriol, Christophe Broqua, Renaud Chantraine, Caroline Chenu, Vincent Douris, Françoise Loux, Florent Molle, and Sandrine Musso. *VIH/sida: l'épidémie n'est pas finie*. Anamosa, 2021.
- [5] Matthew O Adewole, Taye Samuel Faniran, Farah A Abdullah, and Majid KM Ali. Covid-19 dynamics and immune response: Linking within-host and between-host dynamics. *Chaos, Solitons & Fractals*, 173:113722, 2023.
- [6] AFP. Covid-19 : les variants entre roulette russe et sélection naturelle. https://www.sciencesetavenir.fr/sciences/covid-19-les-variants-entre-roulette-russe-et-selection-naturelle_151164.
- [7] Afnan Diyab Al Agha and Ahmed Elaiw. Global dynamics of SARS-CoV-2/malaria model with antibody immune response. *Mathematical Biosciences and Engineering: MBE*, 19(8):8380–8410, 2022.
- [8] Devin Akman, Olcay Akman, and Elsa Schaefer. Parameter estimation in ordinary differential equations modeling via particle swarm optimization. *Journal of Applied Mathematics*, 2018, 2018.
- [9] Adeline Feri Gregory Destras Vincent Enouf Alessio Andronico Sonia Burrel Sylvie Behillil Claire Sauvage Alexandre Gaymard, Paolo Bosetti. Early assessment of diffusion and possible expansion of sars-cov-2 lineage 20i/501y.v1 (b.1.1.7, variant of concern 202012/01) in france, january to march 2021. *Euro Surveill.*, 26(9):pii=2100133, 2021.
- [10] Alexis Erich S Almocera, Van Kinh Nguyen, and Esteban A Hernandez-Vargas. Multiscale model within-host and between-host for viral infectious diseases. *Journal of Mathematical Biology*, 77:1035–1057, 2018.

- [11] Amir Hossein Amiri Mehra, Mohsen Shafieirad, Zohreh Abbasi, and Iman Zamani. Parameter estimation and prediction of covid-19 epidemic turning point and ending time of a case study on sir/sqair epidemic models. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2020, 2020.
- [12] Antonino Amoddeo. A mathematical model and numerical simulation for sars-cov-2 dynamics. *Scientific Reports*, 13(1):4575, 2023.
- [13] Juan-Manuel Anaya, Yehuda Shoenfeld, Adriana Rojas-Villarraga, Roger A Levy, and Ricard Cervera. Autoimmunity: from bench to bedside [internet], chapter 5: Introduction to T and B lymphocytes. 2013.
- [14] Beatriz Aristizábal and Ángel González. Innate immune system. In *Autoimmunity: From bench to bedside [Internet]*. El Rosario University Press, 2013.
- [15] Edilson F. Arruda, Shyam S. Das, Claudia M. Dias, and Dayse H. Pastore. Modelling and optimal control of multi strain epidemics, with application to covid-19. *PLoS ONE*, 16(9):e0257512, 2021.
- [16] Asghar Atifa, Muhammad Altaf Khan, Kulpash Iskakova, Fuad S Al-Duais, and Irshad Ahmad. Mathematical modeling and analysis of the sars-cov-2 disease with reinfection. *Computational Biology and Chemistry*, 98:107678, 2022.
- [17] Malay Banerjee, Alexey Tokarev, and Vitaly Volpert. Immuno-epidemiological model of two-stage epidemic growth. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 15:27, 2020.
- [18] Soufiane Bentout, Abdessamad Tridane, Salih Djilali, and Tarik Mohammed Touaoula. Age-structured modeling of COVID-19 epidemic in the USA, UAE and algeria. *Alexandria Engineering Journal*, 60(1):401–411, 2021.
- [19] Chantal Bertholom. Réponse immunitaire associée au sars-cov-2. *Option/Bio*, 32(627):15, 2021.
- [20] Lianlian Bian, Qiushuang Gao, Fan Gao, Qian Wang, Qian He, Xing Wu, Qunying Mao, Miao Xu, and Zhenglun Liang. Impact of the delta variant on vaccine efficacy and response strategies. *Expert review of vaccines*, 20(10):1201–1209, 2021.
- [21] François Blanquart, Nathanaël Hozé, Benjamin John Cowling, Florence Débarre, and Simon Cauchemez. Selection for infectivity profiles in slow and fast epidemics, and the rise of sars-cov-2 variants. *Elife*, 11:e75791, 2022.
- [22] Gennady A. Bocharov and Alexei A. Romanyukha. Mathematical model of antiviral immune response iii. influenza a virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 167(4):323–360, 1994.
- [23] Alessandro Boianelli, Van Kinh Nguyen, Thomas Ebensen, Kai Schulze, Esther Wilk, Niharika Sharma, Sabine Stegemann-Koniszewski, Dunja Bruder, Franklin R Toapanta, Carlos A Guzmán, et al. Modeling influenza virus infection: a roadmap for influenza research. *Viruses*, 7(10):5274–5304, 2015.
- [24] Francisco A Bonilla and Hans C Oettgen. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2):S33–S40, 2010.

- [25] Françoise Bouron. La grippe espagnole (1918-1919) dans les journaux français. *Guerres mondiales et conflits contemporains*, (1):83–91, 2009.
- [26] Courtney K Brock, Stephen T Wallin, Oscar E Ruiz, Krystin M Samms, Amrita Mandal, Elizabeth A Sumner, and George T Eisenhoffer. Stem cell proliferation is induced by apoptotic bodies from dying cells during epithelial tissue maintenance. *Nature communications*, 10(1):1044, 2019.
- [27] P. Brouqui, P. Colson, C. Melenotte, L. Houhamdi, M. Bedotto, C. Devaux, P. Gautret, M. Million, P. Parola, Didier Stoupan, B. La Scola, J.-C. Lagier, and D. Raoult. Covid-19 re-infection. *Eur J Clin Invest.*, 51:e13537, 2021.
- [28] Giuseppe C Calafiore and Giulia Fracastoro. Age class structure in SIRD models for the covid-19—an analysis of tennessee data. In *2021 29th Mediterranean Conference on Control and Automation (MED)*, pages 675–680. IEEE, 2021.
- [29] Guillaume CALAS. Optimisation par essaim particulaire. *Une*, 3(3), 2009.
- [30] Pengxing Cao, Ada WC Yan, Jane M Heffernan, Stephen Petrie, Robert G Moss, Louise A Carolan, Teagan A Guarnaccia, Anne Kelso, Ian G Barr, Jodie McVernon, et al. Innate immunity and the inter-exposure interval determine the dynamics of secondary influenza virus infection and explain observed viral hierarchies. *PLoS computational biology*, 11(8):e1004334, 2015.
- [31] Jonathan Carruthers, Jingsi Xu, Thomas James Ronald Finnie, and Ian Hall. A within-host model of sars-cov-2 infection. *medRxiv*, pages 2022–04, 2022.
- [32] BC centre for Disease Control. *Communicable Disease Control Manual Chapter 2: Immunization Appendix F - Principles of Immunology*. 2009.
- [33] David D Chaplin. Overview of the immune response. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2):S3–S23, 2010.
- [34] Budhaditya Chatterjee, Harshbir Singh Sandhu, and Narendra M Dixit. Modeling recapitulates the heterogeneous outcomes of sars-cov-2 infection and quantifies the differences in the innate immune and cd8 t-cell responses between patients experiencing mild and severe symptoms. *PLoS Pathogens*, 18(6):e1010630, 2022.
- [35] Tian-Mu Chen, Jia Rui, Qiu-Peng Wang, Ze-Yu Zhao, Jing-An Cui, and Ling Yin. A mathematical model for simulating the phase-based transmissibility of a novel coronavirus. *Infectious diseases of poverty*, 9(01):18–25, 2020.
- [36] Bishal Chhetri, DK Vamsi, and Carani Sanjeevi. A nested multi-scale model for covid-19 viral infection. *arXiv preprint arXiv:2108.12150*, 2021.
- [37] SMEK Chowdhury, JT Chowdhury, Shams Forruque Ahmed, Praveen Agarwal, Irfan Anjum Badruddin, Sarfaraz Kamangar, et al. Mathematical modelling of covid-19 disease dynamics: Interaction between immune system and sars-cov-2 within host. *AIMS Mathematics*, 7(2):2618–2633, 2022.

- [38] Adriana-Stefania Ciupeanu, Marie Varughese, Weston C Roda, Donglin Han, Qun Cheng, and Michael Y Li. Mathematical modeling of the dynamics of covid-19 variants of concern: Asymptotic and finite-time perspectives. *Infectious Disease Modelling*, 7(4):581–596, 2022.
- [39] Jennifer M Dan, Jose Mateus, Yu Kato, Kathryn M Hastie, Esther Dawen Yu, Caterina E Faliti, Alba Grifoni, Sydney I Ramirez, Sonya Haupt, April Frazier, et al. Immunological memory to sars-cov-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529):eabf4063, 2021.
- [40] Pierre Darmon. *La variole, les nobles et les princes: la petite vérole mortelle de Louis XV: 1774*. Editions Complexe, 1989.
- [41] Silvia Helena de Carvalho Sales-Peres, Lucas Jose de Azevedo-Silva, Rafaela Carolina Soares Bonato, Matheus de Carvalho Sales-Peres, Ana Carolina da Silvia Pinto, and Joel Ferreira Santiago Junior. Coronavirus (sars-cov-2) and the risk of obesity for critically illness and icu admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obesity research & clinical practice*, 14(5):389–397, 2020.
- [42] Paul W. Dempsey, Sagar A. Vaidya, and G Cheng. The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 60:2604–2621, 2003.
- [43] Lisette dePillis, Rebecca Caffrey, Ge Chen, Mark D Dela, Leif Eldevik, Joseph McConnell, Shahrokh Shabahang, and Stephen A Varvel. A mathematical model of the within-host kinetics of sars-cov-2 neutralizing antibodies following covid-19 vaccination. *Journal of theoretical biology*, 556:111280, 2023.
- [44] Odo Diekmann, Hans Heesterbeek, and Tom Britton. *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics*, volume 7. Princeton University Press, 2013.
- [45] Odo Diekmann, Johan Andre Peter Heesterbeek, and Johan AJ Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28(4):365–382, 1990.
- [46] Odo Diekmann, Johan Andre Peter Heesterbeek, and Mick G. Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, (7):873–885, 2010.
- [47] Andrew P Dobson and E Robin Carper. Infectious diseases and human population history. *Bioscience*, 46(2):115–126, 1996.
- [48] Prashant Dogra, Carmine Schiavone, Zhihui Wang, Javier Ruiz-Ramírez, Sergio Caserta, Daniela I Staquicini, Christopher Markosian, Jin Wang, H Dirk Sostman, Renata Pasqualini, et al. A modeling-based approach to optimize covid-19 vaccine dosing schedules for improved protection. *JCI insight*, 8(13), 2023.
- [49] Ahmed M Elaiw and Afnan D Al Agha. Analysis of the in-host dynamics of tuberculosis and SARS-CoV-2 coinfection. *Mathematics*, 11(5):1104, 2023.
- [50] Ahmed M Elaiw, Abdullah J Alsaedi, Afnan Diyab Al Agha, and Aatef D Hobiny. Global stability of a humoral immunity covid-19 model with logistic growth and delays. *Mathematics*, 10(11):1857, 2022.

- [51] Ahmed M Elaiw, Raghad S Alsulami, and Aatef D Hobiny. Modeling and stability analysis of within-host IAV/SARS-CoV-2 coinfection with antibody immunity. *Mathematics*, 10(22):4382, 2022.
- [52] Islam Elbaz, Mohammed Abdelrahman Sohaly, and Hamdy El-Metwally. Modeling the stochastic within-host dynamics sars-cov-2 infection with discrete delay. *Theory in Biosciences*, 141(4):365–374, 2022.
- [53] Chiek Er, Eystein Skjerve, Edgar Brun, Peer Ola Hofmo, Tore Framstad, and Bjørn Lium. Production impact of influenza a (h1n1) pdm09 virus infection on fattening pigs in norway. *Journal of Animal Science*, 94(2):751–759, 2016.
- [54] Taye Faniran, Matthew Adewole, Catherine Chirouze, Antoine Perasso, and Raluca Eftimie. Multiscale model of within-host and between-host covid-19 transmission: The roles of igg and igm on viral transmission. Available at SSRN 4620488.
- [55] Davide Faranda and Tommaso Alberti. Modeling the second wave of COVID-19 infections in france and italy via a stochastic SEIR model. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 30(11), 2020.
- [56] Donna L Farber, Mihai G Netea, Andreas Radbruch, Klaus Rajewsky, and Rolf M Zinkernagel. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nature Reviews Immunology*, 16(2):124–128, 2016.
- [57] Nuno R Faria, Thomas A Mellan, Charles Whittaker, Ingra M Claro, Darlan da S Candido, Swapnil Mishra, Myuki AE Crispim, Flavia CS Sales, Iwona Hawryluk, John T McCrone, et al. Genomics and epidemiology of the p. 1 sars-cov-2 lineage in manaus, brazil. *Science*, 372(6544):815–821, 2021.
- [58] Farzad Fatehi, Richard J Bingham, Eric C Dykeman, Peter G Stockley, and Reidun Twarock. Comparing antiviral strategies against covid-19 via multiscale within-host modelling. *Royal Society Open Science*, 8(8):210082, 2021.
- [59] Zhilan Feng, Jorge Velasco-Hernandez, and Brenda Tapia-Santos. A mathematical model for coupling within-host and between-host dynamics in an environmentally-driven infectious disease. *Mathematical biosciences*, 241(1):49–55, 2013.
- [60] Jesús Fernández-Villaverde and Charles I Jones. Estimating and simulating a sird model of covid-19 for many countries, states, and cities. Technical report, National Bureau of Economic Research, 2020.
- [61] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sars-cov-2 variant classifications and definitions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>, October 2021.
- [62] Centers for Disease Control and Prevention. Influenza type a viruses.
- [63] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sars-cov-2 variants of concern.

- [64] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sars-cov-2 variants of concern as of 21 october 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>, October 2021.
- [65] Diogo Freitas, Luiz Guerreiro Lopes, and Fernando Morgado-Dias. Particle swarm optimisation: a historical review up to the current developments. *Entropy*, 22(3):362, 2020.
- [66] Yansheng Geng and Youchun Wang. Stability and transmissibility of SARS-CoV-2 in the environment. *Journal of Medical Virology*, 95(1):e28103, 2023.
- [67] Noel George, Naresh K. Tyagi, and Jang Bahadur Prasad. Covid-19 pandemic and its average recovery time in indian states. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 11:100740, 2021.
- [68] Indrajit Ghosh. Within host dynamics of sars-cov-2 in humans: Modeling immune responses and antiviral treatments. *SN Computer Science*, 2(6):482, 2021.
- [69] Michael A Gilchrist and Akira Sasaki. Modeling host–parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models. *Journal of Theoretical Biology*, 218(3):289–308, 2002.
- [70] Gilberto Gonzalez-Parra, David Martínez-Rodríguez, and Rafael J. Villanueva-Micó. Impact of a new sars-cov-2 variant on the population: A mathematical modeling approach. *Math. Comput. Appl.*, 26(2), 2021.
- [71] Hayriye Gulbudak, Vincent L Cannataro, Necibe Tuncer, and Maia Martcheva. Vector-borne pathogen and host evolution in a structured immuno-epidemiological system. *Bulletin of mathematical biology*, 79(2):325–355, 2017.
- [72] Anamika Gupta, Hezlin Marzook, and Firdos Ahmad. Comorbidities and clinical complications associated with sars-cov-2 infection: an overview. *Clinical and experimental medicine*, 23(2):313–331, 2023.
- [73] Sebastien Guyader and Danièle Giblot-Ducray. L'évolution des virus à arn: rôles de la sélection et de la dérive génétique. *Virologie*, 8(3):187–198, 2004.
- [74] Baris Hancioglu, David Swigon, and Gilles Clermont. A dynamical model of human immune response to influenza a virus infection. *Journal of theoretical biology*, 246(1):70–86, 2007.
- [75] Andreas Handel and Rustom Antia. A simple mathematical model helps to explain the immunodominance of cd8 t cells in influenza a virus infections. *Journal of virology*, 82(16):7768–7772, 2008.
- [76] Andreas Handel, Justin Brown, David Stallknecht, and Pejman Rohani. A multi-scale analysis of influenza a virus fitness trade-offs due to temperature-dependent virus persistence. *PLoS computational biology*, 9(3):e1002989, 2013.
- [77] Ihtisham Ul Haq, Mehmet Yavuz, Nigar Ali, and Ali Akgül. A sars-cov-2 fractional-order mathematical model via the modified euler method. *Mathematical and Computational Applications*, 27(5):82, 2022.

- [78] Gemma E Hartley, Emily SJ Edwards, Pei M Aui, Nirupama Varese, Stephanie Stojanovic, James McMahon, Anton Y Peleg, Irene Boo, Heidi E Drummer, P Mark Hogarth, et al. Rapid generation of durable b cell memory to sars-cov-2 spike and nucleocapsid proteins in covid-19 and convalescence. *Science immunology*, 5(54):eabf8891, 2020.
- [79] Frederick G Hayden, R Fritz, Monica C Lobo, W Alvord, Warren Strober, Stephen E Straus, et al. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza a virus infection. relation to symptom formation and host defense. *The Journal of clinical investigation*, 101(3):643–649, 1998.
- [80] Jingjing He, Yifei Guo, Richeng Mao, and Jiming Zhang. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 93(2):820–830, 2021.
- [81] Sha He, Sanyi Tang, Libin Rong, et al. A discrete stochastic model of the COVID-19 outbreak: Forecast and control. *Math. Biosci. Eng*, 17(4), 2020.
- [82] Shaobo He, Yuexi Peng, and Kehui Sun. Seir modeling of the covid-19 and its dynamics. *Nonlinear dynamics*, 101(3):1667–1680, 2020.
- [83] Johan Andre Peter Heesterbeek. A brief history of r_0 and a recipe for its calculation. *Acta biotheoretica*, 50(3):189–204, 2002.
- [84] Nora Heitzman-Breen and Stanca M Ciupe. Modeling within-host and aerosol dynamics of sars-cov-2: The relationship with infectiousness. *PLoS computational biology*, 18(8):e1009997, 2022.
- [85] Varghese Edwin Hillary and Stanislaus Antony Ceasar. An update on covid-19: Sars-cov-2 variants, antiviral drugs, and vaccines. *Heliyon*, 9(3), 2023.
- [86] Gareth Iacobucci. Covid-19: New uk variant may be linked to increased death rate, early data indicate. *bmj*, 372(230):n230, 2021.
- [87] Inserm. Des mutations rendant le sars-cov-2 plus dangereux, vraiment ?
- [88] Samir Jaber. Grippe a (h1n1) et sdra: caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. revue de la littérature. In *Annales francaises d’anesthesie et de reanimation*, volume 29, pages 117–125. Elsevier, 2010.
- [89] Talha N Jilani, Radia T Jamil, and Abdul H Siddiqui. H1n1 influenza. 2018.
- [90] Ilkka Julkunen, Krister Melén, Maria Nyqvist, Jaana Pirhonen, Timo Sareneva, and Sampsa Matikainen. Inflammatory responses in influenza a virus infection. *Vaccine*, 19:S32–S37, 2000.
- [91] Susan M Kaech, E John Wherry, and Rafi Ahmed. Effector and memory t-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nature Reviews Immunology*, 2(4):251–262, 2002.
- [92] Vandana Kalia, Surojit Sarkar, and Rafi Ahmed. Cd8 t-cell memory differentiation during acute and chronic viral infections. *Memory T cells*, pages 79–95, 2010.

- [93] Ahmed R. Kalia V, Sarkar S. CD8 T-cell memory differentiation during acute and chronic viral infections. *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*.
- [94] Taku Kambayashi, Erika Assarsson, Aron E Lukacher, Hans-Gustaf Ljunggren, and Peter E Jensen. Memory cd8+ t cells provide an early source of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, 170(5):2399–2408, 2003.
- [95] Marianna Karachaliou, Gemma Moncunill, Ana Espinosa, Gemma Castaño-Vinyals, Alfons Jiménez, Marta Vidal, Rebeca Santano, Diana Barrios, Laura Puyol, Anna Carreras, et al. Infection induced sars-cov-2 seroprevalence and heterogeneity of antibody responses in a general population cohort study in catalonia spain. *Scientific Reports*, 11(1):21571, 2021.
- [96] Stuart Kellie and Zainab Al-Mansour. Overview of the immune system. In *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development*, pages 63–81. Elsevier, 2017.
- [97] James Kennedy and Russell Eberhart. Particle swarm optimization. In *Proceedings of ICNN'95-international conference on neural networks*, volume 4, pages 1942–1948. ieee, 1995.
- [98] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.
- [99] Omar Khyar and Karam Allali. Global dynamics of a multi-strain seir epidemic model with general incidence rates: application to covid-19 pandemic. *Nonlinear Dynamics*, 102(1), 2020.
- [100] Kwang Su Kim, Keisuke Ejima, Shoya Iwanami, Yasuhisa Fujita, Hirofumi Ohashi, Yoshiki Koizumi, Yusuke Asai, Shinji Nakaoka, Koichi Watashi, Kazuyuki Aihara, et al. A quantitative model used to compare within-host sars-cov-2, mers-cov, and sars-cov dynamics provides insights into the pathogenesis and treatment of sars-cov-2. *PLoS biology*, 19(3):e3001128, 2021.
- [101] Anne Kimball. Asymptomatic and presymptomatic sars-cov-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility—king county, washington, march 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69, 2020.
- [102] Hajime Kono and Kenneth L Rock. How dying cells alert the immune system to danger. *Nature Reviews Immunology*, 8(4):279–289, 2008.
- [103] Andrei Korobeinikov and Graeme C Wake. Lyapunov functions and global stability for sir, sirs, and sis epidemiological models. *Applied Mathematics Letters*, 15(8):955–960, 2002.
- [104] Joseph P. LaSalle. An invariance principle in the theory of stability. Technical report, 1966.
- [105] Joseph P. LaSalle. The stability of dynamical systems vol 25 (philadelphia, pa: Siam). 1976.

- [106] Ha Youn Lee, David J Topham, Sung Yong Park, Joseph Hollenbaugh, John Treanor, Tim R Mosmann, Xia Jin, Brian M Ward, Hongyu Miao, Jeanne Holden-Wiltse, et al. Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza a virus infection. *Journal of virology*, 83(14):7151–7165, 2009.
- [107] Chentong Li, Jinhua Xu, Jiawei Liu, and Yicang Zhou. The within-host viral kinetics of sars-cov-2. *bioRxiv*, pages 2020–02, 2020.
- [108] Shan Liao and Pierre-Yves von der Weid. Lymphatic system: an active pathway for immune protection. In *Seminars in cell & developmental biology*, volume 38, pages 83–89. Elsevier, 2015.
- [109] Jinhua Liu, Haixia Xiao, Fumin Lei, Qingyu Zhu, Kun Qin, X-W Zhang, X-L Zhang, Deming Zhao, Guihua Wang, Youjun Feng, et al. Highly pathogenic h5n1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*, 309(5738):1206–1206, 2005.
- [110] Jonaid Ahmad Malik, Sakeel Ahmed, Aroosa Mir, Mrunal Shinde, Onur Bender, Farhan Alshammari, M. Ansari, and S. Anwar. The sars-cov-2 mutations versus vaccine effectiveness: new opportunities to new challenges. *Journal of Infection and Public Health*, 15:228–240, 2022.
- [111] Guri I. Marchuk, Roman V. Petrov, Alexei A. Romanyukha, and Gennady A. Bocharov. Mathematical model of antiviral immune response. i. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis b. *Journal of Theoretical Biology*, 151(1):1–40, 1991.
- [112] Dan B Marghitu. *Mechanical engineer's handbook*. Elsevier, 2001.
- [113] Simeone Marino, Ian B. Hogue, Christian J. Ray, and Denise E. Kirschner. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *J. Theor. Biol.*, 254(1):178–196, 2008.
- [114] Tchavdar T. Marinov and Rossitza S. Marinova. Dynamics of covid-19 using inverse problem for coefficient identification in sir epidemic models. *Chaos, Solitons & Fractals: X*, 5:100041, 2020.
- [115] Maia Martcheva and Maia Martcheva. Immuno-epidemiological modeling. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*, pages 361–386, 2015.
- [116] Mathilde Massard, Raluca Eftimie, Antoine Perasso, and Bruno Saussereau. A multi-strain epidemic model for covid-19 with infected and asymptomatic cases: Application to french data. *Journal of Theoretical Biology*, 545:111117, 2022.
- [117] Alessio Mazzoni, Laura Maggi, Manuela Capone, Anna Vanni, Michele Spinicci, Lorenzo Salvati, Seble Tekle Kiros, Roberto Semeraro, Luca Pengue, Maria Grazia Colao, et al. Heterogeneous magnitude of immunological memory to sars-cov-2 in recovered individuals. *Clinical & Translational Immunology*, 10(5):e1281, 2021.
- [118] M McDonagh and EB Bell. The survival and turnover of mature and immature cd8 t cells. *Immunology*, 84(4):514, 1995.

- [119] Colin McEvedy. The bubonic plague. *Scientific American*, 258(2):118–123, 1988.
- [120] Andrew McMahon and Nicole C Robb. Reinfection with sars-cov-2: Discrete sir (susceptible, infected, recovered) modeling using empirical infection data. *JMIR Public Health Surveill*, 6(4):e21168, Nov 2020.
- [121] Alan McNally. What makes new variants of sars-cov-2 concerning is not where they come from, but the mutations they contain. *bmj*, 372, 2021.
- [122] Nicole Mideo, Samuel Alizon, and Troy Day. Linking within-and between-host dynamics in the evolutionary epidemiology of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution*, 23(9):511–517, 2008.
- [123] Konstantin Mischaikow, Hal Smith, and Horst R Thieme. Asymptotically autonomous semiflows: chain recurrence and lyapunov functions. *Transactions of the American Mathematical Society*, 347(5):1669–1685, 1995.
- [124] Christopher Mitchell and Christopher Kribs. A comparison of methods for calculating the basic reproductive number for periodic epidemic systems. *Bulletin of mathematical biology*, 79(8):1846–1869, 2017.
- [125] Jayanta Mondal, Piu Samui, and Amar Nath Chatterjee. Dynamical demeanour of sars-cov-2 virus undergoing immune response mechanism in covid-19 pandemic. *The European Physical Journal Special Topics*, pages 1–14, 2022.
- [126] Muriel Mosconi. La peste d’athènes. *Revue des Collèges de Clinique psychanalytique du Champ Lacanien*, (1):193–195, 2021.
- [127] Salihu Sabiu Musa, Xueying Wang, Shi Zhao, Shudong Li, Nafiu Hussaini, Weiming Wang, and Daihai He. The heterogeneous severity of covid-19 in african countries: a modeling approach. *Bulletin of Mathematical Biology*, 84(3):32, 2022.
- [128] Gioacchino Natoli and Renato Ostuni. Adaptation and memory in immune responses. *Nature immunology*, 20(7):783–792, 2019.
- [129] Simeon Netchev. Dynamique de la révolution néolithique.
- [130] Mihai G Netea, Jorge Domínguez-Andrés, Luis B Barreiro, Triantafyllos Chavakis, Maziar Divangahi, Elaine Fuchs, Leo AB Joosten, Jos WM van der Meer, Musa M Mhlanga, Willem JM Mulder, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6):375–388, 2020.
- [131] Rendani Netshikweta and Winston Garira. A nested multiscale model to study paratuberculosis in ruminants. *Frontiers in Applied Mathematics and Statistics*, 8:817060, 2022.
- [132] Van Kinh Nguyen, Rafael Mikolajczyk, and Esteban Abelardo Hernandez-Vargas. High-resolution epidemic simulation using within-host infection and contact data. *BMC public health*, 18:1–11, 2018.
- [133] Cheikh Ibrahima Niang. Ebola: une épidémie postcoloniale. *Politique étrangère*, (04):97–109, 2014.

- [134] Benoît P Nicolet, Aurélie Guislain, Floris PJ van Alphen, Raquel Gomez-Eerland, Ton NM Schumacher, Maartje van den Biggelaar, and Monika C Wolkers. Cd29 identifies ifn- γ -producing human cd8+ t cells with an increased cytotoxic potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(12):6686–6696, 2020.
- [135] Carolina KV Nonaka, Marília Miranda Franco, Tiago Gräf, Camila Araújo de Lorenzo Barcia, Renata Naves de Ávila Mendonça, Karoline Almeida Felix De Sousa, Leila MC Neiva, Vagner Fosenca, Ana VA Mendes, Renato Santana De Aguiar, et al. Genomic evidence of sars-cov-2 reinfection involving e484k spike mutation, brazil. *Emerging infectious diseases*, 27(5):1522, 2021.
- [136] OMS. Coronavirus.
- [137] OMS. Variants du virus et leurs effets sur les vaccins contre la covid-19.
- [138] OMS. Grippe saisonnière. 2023.
- [139] Daniel P Oran and Eric J Topol. Prevalence of asymptomatic sars-cov-2 infection: a narrative review. *Annals of internal medicine*, 173(5):362–367, 2020.
- [140] Frédéric Pages, Eve Orlandi-Pradines, and Vincent Corbel. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et maladies infectieuses*, 37(3):153–161, 2007.
- [141] Jung-ha Park, Takenori Kotani, Tasuku Konno, Jajar Setiawan, Yasuaki Kitamura, Shinya Imada, Yutaro Usui, Naoya Hatano, Masakazu Shinohara, Yasuyuki Saito, et al. Promotion of intestinal epithelial cell turnover by commensal bacteria: role of short-chain fatty acids. *PloS one*, 11(5):e0156334, 2016.
- [142] Institut Pasteur. Covid-19 (virus sars-cov-2).
- [143] Institut Pasteur. Modélisations : Comprendre comment les variants du sars-cov-2 sont sélectionnés.
- [144] Antoine Perasso. An introduction to the basic reproduction number in mathematical epidemiology. *ESAIM: Proceedings and surveys*, 62:123–138, 2018.
- [145] Rafael S Pereira, Chris T Bauch, Thadeu JP Penna, and Aquino L Espíndola. A nested model for tuberculosis: Combining within-host and between-host processes in a single framework. *International Journal of Modern Physics C*, 32(12):2150167, 2021.
- [146] Lawrence Perko. *Differential equations and dynamical systems*, volume 7. Springer Science & Business Media, 2013.
- [147] Jennifer R Peters-Hall, Jaewon Min, Enzo Tedone, Sei Sho, Silvia Siteni, Ilgen Mender, and Jerry W Shay. Human lung epithelial cells divide > 200 population doublings without engaging a telomere maintenance mechanism. *bioRxiv*, page 474270, 2018.
- [148] Sara Platto, Yanqing Wang, Jinfeng Zhou, and Ernesto Carafoli. History of the covid-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading. *Biochemical and biophysical research communications*, 538:14–23, 2021.

- [149] Loïc Pottier. Simulation of the covid19 epidemic in france. 2020.
- [150] Santé publique France. Coronavirus : circulation des variants du sars-cov-2.
- [151] Conrad Ratchford and Jin Wang. Multi-scale modeling of cholera dynamics in a spatially heterogeneous environment. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(2):948–974, 2020.
- [152] Leslie A Reperant, Neven S Fućkar, Albert DME Osterhaus, Andrew P Dobson, and Thijs Kuiken. Spatial and temporal association of outbreaks of h5n1 influenza virus infection in wild birds with the 0 c isotherm. *PLoS Pathogens*, 6(4):e1000854, 2010.
- [153] Craig W Reynolds. Flocks, herds and schools: A distributed behavioral model. In *Proceedings of the 14th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, pages 25–34, 1987.
- [154] Ronald Ross. The mathematics of malaria. *British Medical Journal*, 1(2626):1023, 1911.
- [155] Gwanghui Ryu and Hyun-Woo Shin. Sars-cov-2 infection of airway epithelial cells. *Immune network*, 21(1), 2021.
- [156] Mehrshad Sadria and Anita T Layton. Modeling within-host SARS-CoV-2 infection dynamics and potential treatments. *Viruses*, 13(6):1141, 2021.
- [157] Roberto A Saenz and Sebastian Bonhoeffer. Nested model reveals potential amplification of an hiv epidemic due to drug resistance. *Epidemics*, 5(1):34–43, 2013.
- [158] Jean-Paul Sardon. De la longue histoire des épidémies au covid-19. *Les Analyses de Population Avenir*, 26(8):1–18, 2020.
- [159] Lea Schuh, Peter V Markov, Vladimir M Veliov, and Nikolaos I Stilianakis. A mathematical model for the within-host (re) infection dynamics of sars-cov-2. *Mathematical Biosciences*, page 109178, 2024.
- [160] Conseil scientifique. Les variants b.1.617 dits «indiens».
- [161] Alessandro Sette and Shane Crotty. Immunological memory to sars-cov-2 infection and covid-19 vaccines. *Immunological reviews*, 310(1):27–46, 2022.
- [162] Zhisheng Shuai and Pauline van den Driessche. Global stability of infectious disease models using lyapunov functions. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(4):1513–1532, 2013.
- [163] Amber M Smith and Alan S Perelson. Influenza a virus infection kinetics: quantitative data and models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 3(4):429–445, 2011.
- [164] Anirudh Sridhar, Osman Yağan, Rashad Eletreby, Simon A. Levin, Joshua B. Plotkin, and H. Vincent Poor. Leveraging a multiple-strain model with mutations in analyzing the spread of covid-19. 2021.
- [165] David L Suarez. Influenza a virus. *Animal influenza*, pages 1–30, 2016.

- [166] Shin-ichi Tamura, Takeshi Tanimoto, and Takeshi Kurata. Mechanisms of broad cross-protection provided by influenza virus infection and their application to vaccines. *Japanese journal of infectious diseases*, 58(4):195, 2005.
- [167] Biao Tang, Xia Wang, Qian Li, Nicola Luigi Bragazzi, Sanyi Tang, Yanni Xiao, and Jianhong Wu. Estimation of the transmission risk of the 2019-ncov and its implication for public health interventions. *Journal of clinical medicine*, 9(2):462, 2020.
- [168] Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan, Hong Zhang, Yirong Wang, Zhaohui Qian, et al. On the origin and continuing evolution of sars-cov-2. *National science review*, 7(6):1012–1023, 2020.
- [169] Isabelle Tratner. Sras: 1. le virus. *M/S: médecine sciences*, 19(8):885–891, 2003.
- [170] Rebecca L Ursin, Janna R Shapiro, and Sabra L Klein. Sex-biased immune responses following sars-cov-2 infection. *Trends in Microbiology*, 28(12):952–954, 2020.
- [171] Carolien E Van de Sandt, Joost HCM Kreijtz, and Guus F Rimmelzwaan. Evasion of influenza a viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses*, 4(9):1438–1476, 2012.
- [172] Pauline Van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1-2):29–48, 2002.
- [173] J Patrick Vaughan, Richard H Morrow, World Health Organization, et al. *Manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district*. Organisation mondiale de la Santé, 1991.
- [174] Xueying Wang, Sunpeng Wang, Jin Wang, and Libin Rong. A multiscale model of covid-19 dynamics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 84(9):99, 2022.
- [175] Robert G Webster, William J Bean, Owen T Gorman, Thomas M Chambers, and Yoshihiro Kawaoka. Evolution and ecology of influenza a viruses. *Microbiological reviews*, 56(1):152–179, 1992.
- [176] Joshua S Weitz, Stephen J Beckett, Ashley R Coenen, David Demory, Marian Dominguez-Mirazo, Jonathan Dushoff, Chung-Yin Leung, Guanlin Li, Andreea Măgălie, Sang Woo Park, et al. Modeling shield immunity to reduce covid-19 epidemic spread. *Nature medicine*, 26(6):849–854, 2020.
- [177] Raymond M Welsh, Liisa K Selin, and Eva Szomolanyi-Tsuda. Immunological memory to viral infections. *Annu. Rev. Immunol.*, 22:711–743, 2004.
- [178] Ben Jackson Ravindra K. Gupta Emma C. Thomson Ewan M. Harrison Catherine Ludden Richard Reeve Andrew Rambaut COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium William T. Harvey, Alessandro M. Carabelli and David L. Robertson Sharon J. Peacock. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19:409–424, 2021.
- [179] Jacqui Wise. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses, 2021.

- [180] Nathan D Wolfe, Claire Panosian Dunavan, and Jared Diamond. Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447(7142):279–283, 2007.
- [181] C Xiao, Ziyue Huang, Jingxuan Wang, Shi Zhao, Martin CS Wong, Marc KC Chong, Daihai He, and Jinhui Li. The rate of asymptomatic covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis including 12,713 infections from 136 studies. 2020.
- [182] Jingsi Xu, Jonathan Carruthers, Thomas Finnie, and Ian Hall. Simplified within-host and dose–response models of sars-cov-2. *Journal of Theoretical Biology*, 565:111447, 2023.
- [183] Wei Xu and Jacques Banchereau. The antigen presenting cells instruct plasma cell differentiation. *Frontiers in immunology*, 4:504, 2014.
- [184] Zhaobin Xu, Dongqing Wei, Hongmei Zhang, and Jacques Demongeot. A novel mathematical model that predicts the protection time of sars-cov-2 antibodies. *Viruses*, 15(2):586, 2023.
- [185] Osman Yagan, Anirudh Sridhar, Rashad Eleteby, Simon Levin, Joshua B. Plotkin, and H. Vincent Poor. Modelling and analysis of the spread of covid-19 under a multiple-strain. *Harvard Data Science Review*, 1, 2021.
- [186] Ada WC Yan, Sophie G Zaloumis, Julie A Simpson, and James M McCaw. Sequential infection experiments for quantifying innate and adaptive immunity during influenza infection. *PLoS computational biology*, 15(1):e1006568, 2019.
- [187] Chayu Yang, Drew Posny, Feng Bao, and Jin Wang. A multi-scale cholera model linking between-host and within-host dynamics. *International Journal of Biomathematics*, 11(03):1850034, 2018.
- [188] Mehmet Yavuz, Fatma Özlem Coşar, Fatma Günay, and Feyza Nur Özdemir. A new mathematical modeling of the COVID-19 pandemic including the vaccination campaign. *Open Journal of Modelling and Simulation*, 9(3):299–321, 2021.
- [189] Veronika I Zarnitsyna, Andreas Handel, Sean R McMaster, Sarah L Hayward, Jacob E Kohlmeier, and Rustom Antia. Mathematical model reveals the role of memory cd8 t cell populations in recall responses to influenza. *Frontiers in immunology*, 7:165, 2016.
- [190] Maria Zemzami, Norelislam Elhami, Abderahman Makhloufi, Mhamed Itmi, and Nabil Hmina. Application d’un modèle parallèle de la méthode pso au problème de transport d’électricité. *OpenScience-ISTE Science Publishing*, 2016.
- [191] Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270–273, 2020.
- [192] Vírus Zika. Zika virus: a review to clinicians. *Acta Med Port*, 28(6):760–765, 2015.
- [193] Lirong Zou, Feng Ruan, Mingxing Huang, Lijun Liang, Huitao Huang, Zhongsi Hong, Jianxiang Yu, Min Kang, Yingchao Song, Jinyu Xia, et al. Sars-cov-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England journal of medicine*, 382(12):1177–1179, 2020.

-
- [194] Adam Zuiani and Duane R Wesemann. Antibody dynamics and durability in coronavirus disease-19. *Clinics in laboratory medicine*, 42(1):85–96, 2022.

Titre : Modélisation mathématique de la dynamique multi-échelle pour la propagation des épidémies. Applications aux maladies infectieuses.

Mots clés : Epidémiologie ; Immunologie ; Cellules mémoires ; Modèle inter-hôte ; Modèle intra-hôte ; Modélisation multi-échelle ; Covid-19 ; Grippe A ; EDO.

Résumé : Dans une première partie, nous utilisons une approche épidémiologique pour créer un modèle inter-hôte multi-souches pour étudier l'impact de trois différents variants du SARS-CoV-2 sur la propagation du COVID-19 à travers la France entre janvier et mai 2021. Les cas d'infections symptomatiques et asymptomatiques sont considérés. Dans une deuxième partie, en utilisant une approche immunologique, nous étudions le rôle des cellules mémoires B et TCD8⁺ et des anticorps dans la réponse immunitaire contre la ré-infection aiguë par le virus de la grippe A et le SARS-CoV-2 à l'aide d'un modèle mathématique intra-hôte. Nous mettons en évidence quelles composantes de la mémoire ont le plus grand impact sur la réponse immunitaire et l'efficacité de la réponse immunitaire en fonction du moment de la ré-infection. En dernière partie, nous utilisons une approche immuno-épidémiologique. Nous couplons les modèles intra-hôte et inter-hôte des première et deuxième parties pour créer un modèle immuno-épidémiologique adapté à l'étude de la propagation des maladies infectieuses. En effet, la propagation d'une épidémie est en réalité un processus multi-échelle qui nécessite le couplage d'approches épidémiologiques et immunologiques qui se déroulent sur plusieurs échelles temporelles. A l'échelle de l'heure ou du jour du point de vue de la propagation de l'infection dans un hôte, à l'échelle du jour, de la semaine ou du mois du point de vue de la propagation entre les individus.

Title : Mathematical modelling of multi-scale dynamics for the propagation of epidemics. Applications to infectious diseases.

Keywords : Epidemiology ; Immunology; Memory cells; Between-host model; Within-host model; Multi-scale modeling; Covid-19; Influenza A; ODE.

Abstract : In a first part we use an epidemiological approach to create a multi-strain between-host model to study the impact of three different variants of SARS-CoV-2 on the spread of COVID-19 across France between January and May 2021 . Cases of symptomatic and asymptomatic infections are considered. In a second part, using an immunological approach, we study the role of memory B and TCD8⁺ cells and antibodies in the immune response against acute re-infection by the influenza A virus and SARS-CoV -2 using an within-host mathematical model. We highlight which components of memory have the greatest impact on the immune response and the effectiveness of the immune response depending on the timing of re-infection. In the final part, we use an immuno-epidemiological approach. We couple the between-host and within-host models from the first and second parts to create an immuno-epidemiological model adapted to the study of the spread of infectious diseases. Indeed, the spread of an epidemic is in reality a multi-scale process which requires the coupling of epidemiological and immunological approaches which take place over several temporal scales. On the scale of the hour or day from the point of view of the spread of infection within a host, on the scale of the day, week or month from the point of view of spread between individuals.