

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En évolution des systèmes infectieux

École doctorale GAIA

Laboratoire MIVEGEC

Apports et applications de formalismes non-markoviens en
épidémiologie : l'épidémie de SARS-CoV-2 comme exemple.

Présentée par Bastien Reyné
le 12 décembre 2023

Sous la direction de
Samuel Alizon, Ramsès Djidjou-Demasse, Christian Selinger et Mircea T. Sofonea

Devant le jury composé de

Minus van Baalen, CR, CNRS
Laura Temime, PR, CNAM
Sepideh Mirrahimi, DR, CNRS
Margarita Pons-Salort, CR, Imperial College
Samuel Alizon, DR, CNRS
Mircea T. Sofonea, MCF, UM
Ramsès Djidjou-Demasse, CR, IRD
Julien Riou, CR, Unisanté

Rapporteur
Rapporteuse
Examinatrice
Examinatrice
Co-directeur
Co-encadrant
Co-directeur invité
Membre invité



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Résumé

En 1927, Kermack & McKendrick ont publié le modèle *susceptible – infected – recovered* (*SIR*), basé sur un système d'équations différentielles ordinaires (EDO), qui constitue encore aujourd'hui le socle de beaucoup de modèles compartimentaux en épidémiologie. Ce formalisme suppose un temps de résidence dans le compartiment infectieux suivant une loi exponentielle. Cette loi est markovienne, ce qui signifie que la probabilité de quitter le compartiment ne dépend pas du temps passé dans le compartiment, ce qui est biologiquement irréaliste. Cet aspect a pu être corrigé par la suite en enchaînant plusieurs compartiments correspondant à une même réalité épidémiologique, transformant la distribution exponentielle sous-jacente en distribution hypoexponentielle.

Pourtant, dès 1932, Kermack & McKendrick ont proposé une alternative basée sur un système d'équations aux dérivées partielles (EDP) dont l'utilisation est restée marginale dans les décennies qui suivirent, malgré l'aspect non-markovien. Dans cette thèse, on revient plus sur l'apport des propriétés non-markoviennes en épidémiologie et en évolution, en se concentrant sur ce formalisme basé sur des EDP. En prenant le SARS-CoV-2 comme exemple, on s'intéresse à la modélisation des différents processus biologiques. En particulier, on se concentrera sur la modélisation de l'immunité qui dépend empiriquement du temps depuis la clairance et est donc non-markovien. Cette composante est primordiale dans l'épidémie de SARS-CoV-2 à moyen- et long-terme. L'usage d'EDP s'y avère particulièrement intéressant pour modéliser une immunité imparfaite *leaky*, où chaque individu peut être réinfecté moyennant une force de l'infection suffisamment grande — ce qui semble être le cas pour le SARS-CoV-2.

Mots-clés : modélisation des maladies infectieuses, SARS-CoV-2, non-markovien, immunité leaky

Abstract

In 1927, Kermack & McKendrick published the *susceptible – infected – recovered* (SIR) model, based on a system of ordinary differential equations (ODEs), which still forms the basis of many compartmental models in epidemiology. This formalism assumes that residence time in the infectious compartment follows an exponential law. This law is Markovian, meaning that the probability of leaving the compartment does not depend on the time spent in the compartment, which is biologically unrealistic. This aspect was later corrected by chaining together several compartments corresponding to the same epidemiological reality, transforming the underlying exponential distribution into a hypoexponential one.

However, as early as 1932, Kermack & McKendrick proposed an alternative based on a system of partial differential equations (PDEs) whose use remained marginal in the decades that followed, despite the non-Markovian aspect. In this thesis, we return to the contribution of non-Markovian properties in epidemiology and evolution, focusing on this PDE-based formalism. Taking SARS-CoV-2 as an example, we look at the modelling of different biological processes. In particular, we'll be focusing on modelling immunity, which is empirically dependent on time since clearance and is therefore non-Markovian. This component is crucial in the medium- and long-term SARS-CoV-2 epidemic. The use of PDEs is particularly interesting for modelling imperfect immunity, where each individual can be reinfected provided the strength of the infection is high enough — which seems to be the case for SARS-CoV-2.

Keywords : infectious diseases modelling, SARS-CoV-2, non-Markovian, leaky immunity

Qui cherche trouve

— Thomas Bénéteau

Table des matières

Résumé	iii
Avant-propos	ix
Remerciements	xi
1 Introduction générale	1
1.1 Modélisation : simplification et approximation	2
1.1.1 Modèles compartimentaux	3
1.1.2 Métriques clés	4
1.1.3 Limites	6
1.2 Modélisation non-markovienne	8
1.3 Modélisation en réponse à la pandémie de COVID-19	11
1.4 Enjeux de la modélisation	13
2 Introduction méthodologique	15
2.1 Stochasticité ou déterminisme	15
2.2 Modélisation compartimentale déterministe	16
2.2.1 Formalisme basé sur des EDO	17
2.2.2 Formalisme basé sur des EDP	23
2.2.3 Formalisme à temps discret	24
2.2.4 Implémentations numériques	25
2.3 Inférence statistique	26
2.3.1 Fréquentisme et bayésianisme	27
2.3.2 Modèles linéaires	28
2.3.3 Inférence du nombre de reproduction	29
2.4 Analyse de sensibilité	33
2.5 Dans cette thèse	36

3	Épidémiologie	39
	<i>Non-Markovian modelling highlights the importance of age structure on Covid-19 epidemiological dynamics</i>	40
3.1	Discussion	59
4	Dynamiques à long-terme	61
	<i>Modelling long-term COVID-19 hospital admission dynamics using empirical immune protection waning data</i>	63
4.1	Discussion	75
5	Modéliser l'immunité	77
	<i>Modelling imperfect immunity</i>	80
6	Dynamique adaptative du SARS-CoV-2	91
6.1	Avantages de transmission	93
6.1.1	Le produit de plusieurs traits phénotypiques	93
6.1.2	Hypothèses sur les ressources	94
6.1.3	Immunité imparfaite et échappement	95
6.1.4	Changement environnemental perpétuel	96
6.2	Parcours évolutif du SARS-CoV-2	97
6.3	Modélisation de l'avantage évolutif	99
6.3.1	Paramétrisation du résident	100
6.3.2	Paramétrisation du mutant et interaction avec le résident	102
6.3.3	Modèle proposé	103
6.4	Discussion	108
7	Discussion générale	113
A	Principes de la modélisation compartimentale	121
B	Exemple d'étude basée sur des approches statistiques et probabilistes	129
C	Rt2 : computing and visualising COVID-19 epidemics temporal reproduction number	139
D	Annexes CHAPITRE 3	151
E	Annexes CHAPITRE 4	163
F	Annexes CHAPITRE 5	179

Avant-propos

Mes débuts au sein du laboratoire MIVEGEC ont eu lieu en décembre 2019. J'ai intégré l'équipe ETE dès mon arrivée, d'abord en tant qu'ingénieur biostatisticien. Quelques semaines après mon arrivée, c'est le COVID-19 qui est arrivé en grandes pompes dans l'actualité et dans le milieu académique. Certains membres de l'équipe ont commencé à s'y intéresser, rapidement suivi des autres. Exit les HPV, place au SARS-CoV-2.

J'ai donc appris les rudiments de la modélisation sur le tard, au gré des réunions d'équipes communes (d'abord en présentiel) puis du premier confinement, le tout rythmé par cette actualité unique.

La présente thèse a été financée par une bourse doctorale de l'ED GAIA, à l'Université de Montpellier, au sein du laboratoire MIVEGEC et a débuté en octobre 2020.

Les travaux de cette thèse ont donc été impactés par le contexte sociétal plutôt original (plusieurs confinements). Mais aussi et surtout par le contexte académique particulier et assez désagréable où l'état de l'art — jamais à jour, toujours changeant — rendait bien souvent caduques les hypothèses de travail choisies un mois plus tôt.

Cette thèse porte sur l'usage des modèles compartimentaux en épidémiologie et en évolution. Ils permettent une meilleure compréhension du passé, présent et futur des épidémies de maladies infectieuses. Sera particulièrement étudié ici le formalisme mathématique de ces modèles.

Qu'est-ce qu'un modèle? Une représentation schématique de la réalité, formalisée, qui a pour but de mettre en exergue le fonctionnement des processus essentiels du phénomène étudié (*e.g.* une épidémie).

Qu'est-ce qu'un modèle compartimental en épidémiologie? Un modèle dans lequel les hôtes du pathogène considéré sont regroupés dans différents compartiments en fonction de leur statut épidémiologique (*e.g.* infectieux, vacciné, susceptible), et où les analyses se focalisent sur les transitions des hôtes entre les différents compartiments au cours du temps (*i.e.* le déroulé de l'épidémie).

Remerciements

Je tiens à commencer à remercier ceux par qui cette thèse ne pourrait pas se terminer. Merci à Laura Temime et Minus van Baalen d'avoir accepté de rapporter cette thèse. Merci aussi à Sepideh Mirrahimi, Marga Pons-salort et Julien Riou pour avoir accepté d'être examinateurs.

Faire une thèse n'a jamais été un projet pensé en amont. Si j'en suis arrivé là, c'est un peu par hasard suite à une prise de contact informelle avec Samuel, qui m'a dans la foulée offert un café et un boulot. Merci donc, Sam, pour cette opportunité et ce qui a suivi. Merci aussi pour ton optimisme systématique qui ne m'a pas incité à stresser, pour ta disponibilité sans faille même depuis Paris, ta bonne humeur invariable et tes conseils scientifiques toujours avisés.

Mircea, mille mercis pour tout ce que tu m'as appris, avec force patience et répétitions. C'est-à-dire des plus simples rudiments de la modélisation jusqu'aux plus petites subtilités méthodologiques qui ne m'auraient jamais effleuré autrement. Je te dois énormément scientifiquement. J'espère avoir beaucoup appris de ta rigueur scientifique et de ton esprit critique.

Merci à Ramsès d'avoir accepté d'intégrer ma direction en cours de route, mais surtout pour avoir pris de ton temps pour m'expliquer les rudiments des équations aux dérivées partielles et d'autres pans des mathématiques qui m'étaient étrangers et obscurs. Sans toi, cette thèse aurait eu une coloration bien différente.

Christian, il paraît que c'est à toi que je dois mon embauche par Sam. Merci pour ça. Merci aussi pour tous tes bons conseils en stats ou en modélisation au cours de cette thèse.

À vous quatre, vous avez formé une formidable direction de thèse. Je n'aurais jamais pris autant de plaisir à faire cette thèse si je n'avais pas bénéficié de ce subtil mélange de liberté totale et de soutien de tous les instants.

Ce travail eut été bien moins palpitant si je n'avais pas été entouré de tous pleins de gens très agréables à côtoyer. À commencer par l'équipe ETE pour tous ces bons moments, en pauses-café, à la cantine, au bar, en conf' ou ailleurs. Merci à mes collègues de bureau. Baptiste, pour les jeux de mots foireux et pour avoir veillé sur la posture de mon dos. Yannis, pour toutes ces discussions du lundi, toujours forts plaisantes et pertinentes. Merci à ceux du bureau d'à côté. Thomas, pour les meilleurs gâteaux, les meilleures blagues et les pires réfs musicales. Gonché, pour les scripts HCV-simu qui furent d'une aide précieuse. Merci à ceux qui sont partis. Vanina,

pour les sorties au bar. Quentin Richard, pour l'aide sur le CHAPITRE 3.

Merci à tous les agents du bâtiment Païre pour la bonne humeur quotidienne, le cadre de travail si agréable et tous ces repas partagés.

Merci à toute l'équipe Virostyle et le reste du département PEV pour l'accueil sympathique et chaleureux après l'exode d'ETE hors les murs.

Je n'oublie pas bien sûr l'antenne parisienne de l'équipe. Nicolas, Olivier, Tsukushi, les séjours parmi vous ont toujours été très agréables et les pauses-café parfois courtes et sérieuses.

Merci à Audrey Ravat et Julie Pla pour le support administratif toujours parfait.

Merci aussi à tous mes collègues doctorant-e-s. Merci à Florence pour avoir stressé pour nous deux pendant la rédaction, à Margaux pour les soirées jeux, à nos représentants Noor et Audric pour l'organisation des apéros au bord du Lez, et à tous les autres pour les sorties au bar, à la plage ou ailleurs.

Merci aussi à tous les autres dont j'ai croisé la route au cours de ces trois dernières années. Merci à la famille Elie pour l'accueil toujours appréciable lors de mes séjours parisiens. Merci aux amis de licence (et d'ailleurs) pour les diverses vacances et bouffes. Merci à la famille Cavallès pour les repas de famille, à Clémence pour les repas du lundi et les vacances à Bruxelles (à bientôt à SF!). Merci à ma famille, mes parents, mes grands-parents, mes cousin-e-s, à Olivier, pour les repas et les week-ends à droite à gauche.

Merci à tous !

Chapitre 1

Introduction générale

Dans le folklore de l'épidémiologie, le premier recours à l'outil mathématique dans la discipline remonte au XVIII^{ème} siècle avec les travaux de La Condamine, Daniel Bernoulli et d'Alembert en réponse à l'épidémie de variole qui touche la population d'alors [LEMOINE 2006]. Les mathématiciens cherchent à savoir si, pour freiner cette épidémie à la mortalité élevée, il est pertinent de varioliser un individu (*i.e.* inoculer intentionnellement la variole) au vu de la mortalité réduite que la technique confère [BERNOULLI 1760]. C'est dans ce contexte, propice à de nombreux débats cruciaux en épidémiologie, que se sont posées d'innombrables questions sur les hypothèses pertinentes (ou non) derrière un raisonnement mathématique, l'utilisation de résultats théoriques pour établir une politique sanitaire, l'intérêt d'un traitement prophylactique spécifique et son rapport bénéfice–risque afférent, ou encore la différenciation entre l'intérêt d'un individu et celui de la population à laquelle il appartient.

Dans le siècle et demi qui suivit, l'usage des mathématiques se fit de plus en plus présent dans de nombreux domaines, avec notamment l'essor des statistiques telles qu'on les connaît aujourd'hui. Ces développements profitèrent aux biomathématiques [BACAËR 2009] à travers des avancées en évolution, en génétique, en dynamique des populations, et aussi en épidémiologie, ce qui aboutira au travail séminal sans conteste le plus en rapport avec cette thèse, à savoir la trilogie de KERMACK et MCKENDRICK [1927, 1932, 1933]. Premier volet de ce triptyque, qui s'est construit sur de précédents travaux des mêmes auteurs et un corpus préexistant déjà bien fourni (*e.g.* ROSS [1916] et ROSS et HUDSON [1917]), l'article fondateur de 1927 est depuis largement passé à la postérité. Dans ce papier vieux d'un siècle, fourmillant d'équations en tout genre et d'une complexité souvent rebutante, se cache au détour d'un cas particulier un système d'équations différentielles ordinaires :

$$\begin{cases} dx/dt = -\kappa x y, \\ dy/dt = \kappa x y - l y, \\ dz/dt = l y. \end{cases}$$

Ce simple système est familier pour tout chercheur du domaine puisqu'il exprime dans sa version originelle le modèle *susceptible – infecté – recovered* (*SIR*)¹. Celui-ci occupe toujours une place immense en épidémiologie quantitative, au point qu'on ne distingue souvent plus l'idée de modélisation sous-jacente et le formalisme utilisé pour la mettre en œuvre.

L'idée fondamentale derrière ces travaux est de catégoriser les individus de la population en fonction de leur statut épidémiologique et clinique, de les répartir en différents compartiments d'intérêts qui peuvent varier en fonction des problématiques — dans le cas le plus simple : susceptibles d'être infecté, infectés (et infectieux) ou guéris (et immunisés). Une fois les compartiments définis, on s'intéresse aux différentes transitions au cours du temps. Autrement dit, on s'intéresse aux individus qui changent de catégorie au gré du temps et en fonction des événements (*e.g.* infections, guérisons), ce qui permet de (re)construire les dynamiques épidémiques. Cette idée simple est à l'origine de tous les travaux qui seront présentés par la suite sous différentes déclinaisons, et qui rentrent donc dans le champ de ce qu'on appellera les *modèles compartimentaux en épidémiologie*.

Le formalisme popularisé par le travail de référence de [KERMACK et MCKENDRICK \[1927\]](#) repose sur un système d'équations différentielles ordinaires (EDO). Derrière le choix de cet objet mathématique se trouve une observation générale : il est parfois plus simple d'étudier les différences et les fluctuations au cours du temps d'une quantité donnée, que de connaître la quantité elle-même à tout moment. Les épidémies peuvent rentrer dans ce cas de figure². Par exemple, il peut être plus facile d'estimer le nombre de nouvelles infections par jour (parfois de manière indirecte, *e.g.* en utilisant le nombre de nouvelles hospitalisations) que d'estimer chaque jour *ex nihilo* le nombre de personnes actuellement infectées³.

Cela dit, le choix du formalisme n'est jamais neutre, équations différentielles ou non, et n'est jamais dissociable de la notion même de modélisation.

1.1 Modélisation : simplification et approximation

La modélisation se veut être une représentation simplifiée et formalisée d'un phénomène réel où les processus sous-jacents les moins importants sont négligés afin de mieux appréhender

1. En français, *susceptibles – infectés – guéris*.

2. Historiquement, le choix de ce formalisme dans une démarche généralisée de rationalisation des sciences de la nature dans le langage mathématique, où les équations intégrodifférentielles étaient très présentes. Depuis, d'autres formalismes (*e.g.* stochastiques) sont apparus et le choix est bien souvent plus réfléchi et guidé par la problématique.

3. L'estimation de la prévalence d'une infection dans une population est possible sans suivi préalable, *e.g.* [DECKERT, BÄRNIGHAUSEN et KYEI \[2020\]](#). La dynamique épidémique n'est cependant jamais explicitée par cette approche.

l'ensemble. Notons d'emblée que la simplification induit par essence une absence d'exactitude et une perte d'information. Ce point est primordial pour bien comprendre les enjeux liés à la modélisation.

Notons aussi qu'il existe une large typologie de modélisations, qui recouvre pléthore de champs d'application, ayant chacun leurs conventions et leurs techniques. On restreindra cette thèse à la modélisation appliquée à l'épidémiologie. Mais même au sein de l'épidémiologie, il existe une diversité d'approches [DJIDJOU-DEMASSE, SELINGER et SOFONEA 2020]. On se concentrera principalement ici sur la modélisation compartimentale, dont les fondements sont vulgarisés dans REYNÉ, SABY et SOFONEA [2022], et retranscrits dans l'ANNEXE A. D'autres approches existent néanmoins, reposant sur des approches moins mécanistes et plus statistiques et probabilistes; un exemple parmi tout ce qui peut exister est disponible dans l'ANNEXE B avec une étude réalisée au début de cette thèse [REYNÉ, SELINGER et al. 2021].

1.1.1 Modèles compartimentaux

La modélisation compartimentale, qui sera appelée simplement *modélisation* par la suite pour plus de simplicité, repose canoniquement sur le modèle *SIR* qui en capture bien le fonctionnement général. Le fonctionnement est donc basé sur le système suivant :

$$\begin{cases} dS(t)/dt = -\beta S(t) I(t), \\ dI(t)/dt = \beta S(t) I(t) - \gamma I(t), \\ dR(t)/dt = \gamma I(t), \end{cases} \quad (1.1)$$

avec les conditions initiales $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ et $R(0) = R_0$. Le coefficient β représente le taux de contact et γ représente le taux de guérison.

Concrètement, si l'on décortique la première équation,

$$dS(t)/dt = -\beta S(t) I(t),$$

on comprend plusieurs choses. La première vient du fait que nous étudions une équation différentielle. Par conséquent, on s'intéresse ici aux fluctuations qui se produisent dans le compartiment S à chaque instant dt . Cette équation ne contient qu'un terme négatif, $-\beta S(t) I(t)$, ce qui signifie que les individus ne font que quitter ce compartiment. Personne n'y entre. Le terme $\beta S(t) I(t)$ indique que les individus qui quittent le compartiment des susceptibles le font proportionnellement à un taux de contact β et à la quantité de susceptibles S et d'infectés I . Les infectés transmettent le pathogène aux susceptibles. Au-delà de cette évidence, il faut remarquer que le produit SI induit implicitement ici que tous les infectés sont en contact avec tous les susceptibles. C'est faux, bien entendu, mais c'est là l'une des simplifications induites par la modélisation. On considère que les différences individuelles sont gommées à l'échelle

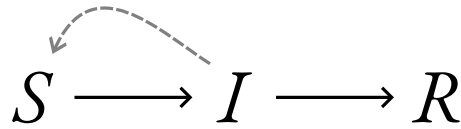


FIGURE 1.1 – **Diagramme schématisque d'un modèle *SIR***. Les lettres représentent les compartiments, les flèches pleines représentent les transitions d'un compartiment à l'autre et la flèche en pointillés représente la force de l'infection.

de la population. L'hypothèse de champ moyen peut alors approximer le comportement du système pour toute la population.

Dans la deuxième équation

$$dI(t)/dt = \beta S(t) I(t) - \gamma I(t),$$

on retrouve le terme $\beta S(t) I(t)$. Il est positif cette fois, indiquant que les individus quittant S arrivent dans I . On comprend notamment que les individus guérissent et quittent le compartiment avec un taux de guérison γ , fixé. Il est souvent d'usage de représenter un tel système par un diagramme présenté sur la FIGURE 1.1.

Ces quelques équations apportent surtout un cadre formel qui repose sur beaucoup d'hypothèses implicites. Déjà, le fait d'utiliser un système d'équations indique que ces trois quantités ne peuvent être étudiées séparément. Ensuite, le fait d'utiliser des équations différentielles implique que l'on s'intéresse aux différences de quantités dans les compartiments au cours du temps. Ces deux éléments conjugués permettent de déduire que les pertes d'un compartiment sont les gains de l'autre, autrement dit, qu'il ne sera question ici que des transitions d'un de ces compartiments l'un vers l'autre. Notons que le taux de guérison est constant, ce qui signifie que la guérison ne dépend pas de l'âge de l'infection. De la même façon, le taux de contact est également constant et ne dépend pas du stade infectieux de la personne (pas de phase d'incubation, par exemple).

On parle de modélisation mécaniste, car le phénomène de transmission est explicité à travers le produit $\beta S I$. Ici, il est sous-entendu que le mécanisme sous-jacent est connu. On fait état d'une causalité : les susceptibles deviennent infectés, car ils sont en contact avec des personnes infectieuses; ce n'est pas une "simple" corrélation entre le nombre de personnes infectieuses et le nombre de nouveaux cas.

1.1.2 Métriques clés

Il est impossible de totalement faire l'impasse sur l'usage des statistiques en épidémiologie tant l'approche mécaniste, souvent basée sur les modèles compartimentaux, et l'approche

statistique sont complémentaires. L'explicitation de dynamiques épidémiques est le produit de ces deux approches.

L'épidémiologie quantitative fait usage de plusieurs métriques permettant de décrire et de caractériser la situation épidémique du moment, *e.g.* la vitesse et l'intensité d'une vague épidémique. Dans la pratique, certaines de ces métriques sont souvent inférées à partir des approches statistiques ou mécanistes, en fonction de la problématique, de l'état des connaissances sur la propagation des agents infectieux, de la quantité et la qualité des données. L'interdépendance des concepts amène souvent à un apport réciproque et mutuel, une métrique estimée par une approche étant exploitée par l'autre pour estimer une seconde métrique.

Certaines métriques sont récurrentes dans la modélisation en épidémiologie, par l'importance de ce qu'elles cherchent à caractériser. En revanche, il n'est toujours trivial de donner une définition formelle de ces métriques tant elles sont parfois dépendantes d'un modèle sous-jacent et du contexte d'application. En cela, certaines définitions informelles peuvent apporter beaucoup de clarté. Parmi les métriques nécessaires à la compréhension de l'ensemble de cette thèse, on peut noter :

- le *nombre de reproduction de base*, noté \mathcal{R}_0 , qui quantifie le nombre moyen de nouvelles infections engendrées par un individu infectieux au début de l'épidémie, lorsque la population est entièrement susceptible [R. M. ANDERSON et MAY 1992]. Similairement, le *nombre de reproduction temporel*, $\mathcal{R}(t)$, indique le nombre moyen de personnes contaminées par un unique individu infecté au cours de sa période de contagiosité, au temps t [CORI *et al.* 2013];
- le *temps de génération* désigne le délai entre l'infection d'une personne infectieuse et celle de la personne qu'elle infecte à son tour. En général, c'est une distribution. Le temps de génération moyen est l'espérance de cette distribution. Il sera cependant bien souvent compliqué de connaître le temps de génération tant il est rare de connaître la date de l'infection des individus. On utilisera alors l'*intervalle sériel*, qui correspond au délai entre l'apparition des symptômes chez la personne infectieuse et l'apparition des symptômes chez les personnes infectées par celle-ci. L'espérance de cette distribution sera égale à l'espérance du temps de génération, en revanche la variance sera plus élevée. (Une partie de la distribution d'un intervalle sériel peut même être négative.) [LEHTINEN, ASHCROFT et BONHOEFFER 2021];
- le *taux de croissance*, noté r , qui paramètre la croissance exponentielle de nouveaux cas qui se produit au début d'une épidémie. Du taux de croissance, on peut aussi en déduire le *temps de doublement* qui indique le temps qu'il faut pour que le nombre de nouveaux cas double.

Toutes ces métriques ne sont pas indépendantes et sont directement liées à travers l'équation

d'Euler–Lotka. En particulier, par la relation

$$\mathcal{R}_0 \cdot \int_0^\infty \exp(-r\tau) \omega(\tau) d\tau = 1,$$

où $\omega(\cdot)$ désigne le temps de génération et τ le temps depuis le début de l'infection pour un individu [WALLINGA et LIPSITCH 2007]. La FIGURE 1.2 illustre les différences de ces métriques dans le cas d'un début d'épidémie.

Nous nous contenterons cependant de ces définitions sommaires qui devraient suffire à la compréhension générale de ce qui va suivre. Ces métriques jouent un rôle important en épidémiologie et chacune nécessiterait un chapitre pour en détailler les définitions, les méthodes d'inférences associées, les interprétations, leur interconnexion et le lien avec les modèles compartimentaux qui vont suivre.

Cela dit, l'usage des métriques présentées et du modèle *SIR* ne permettent pas d'être exhaustif et de répondre à toutes les problématiques qui peuvent se poser en épidémiologie.

1.1.3 Limites

Tels que présentés, ce simple modèle et ces métriques sont limités, certaines problématiques exigeant parfois un certain degré de finesse. En particulier, les hypothèses de travail d'homogénéité qui existent à plusieurs échelles sont souvent sources d'imprécision et se doivent parfois d'être corrigées. On distinguera les hypothèses d'homogénéité structurelles et temporelles. Ci-après, l'homogénéité structurelle se référera à la structure même de la population.

Dans le modèle *SIR*, l'hypothèse d'homogénéité est faite à travers le taux de contact unique : tout individu est en contact avec toute la population. Cette hypothèse est fautive, et nécessite parfois (pas toujours) d'être corrigée pour prendre en compte des différences de lieux géographiques, des taux de contact qui diffèrent, par exemple selon l'âge ou encore le sexe des individus. Ces différences peuvent se produire à la fois sur la *susceptibilité* des individus (certains deviennent plus facilement malades si exposés) ou sur l'*exposition* (certains individus sont plus souvent en contact avec des personnes infectieuses). Il est en général possible d'incorporer cette hétérogénéité-là dans les modèles pour peu que l'on connaisse la structure de la population étudiée.

Vient ensuite l'homogénéité temporelle. Suivant celle-ci, les processus biologiques présentés jusqu'ici ne dépendent pas du temps depuis la survenue des événements. Par exemple, un individu infecté transmettra de manière constante tout au long de son infection, ce qui revient à négliger une éventuelle période d'incubation. Il en va de même pour la guérison, où les individus guérissent à un taux constant. On pourrait pourtant s'attendre *a priori* à ce qu'un individu

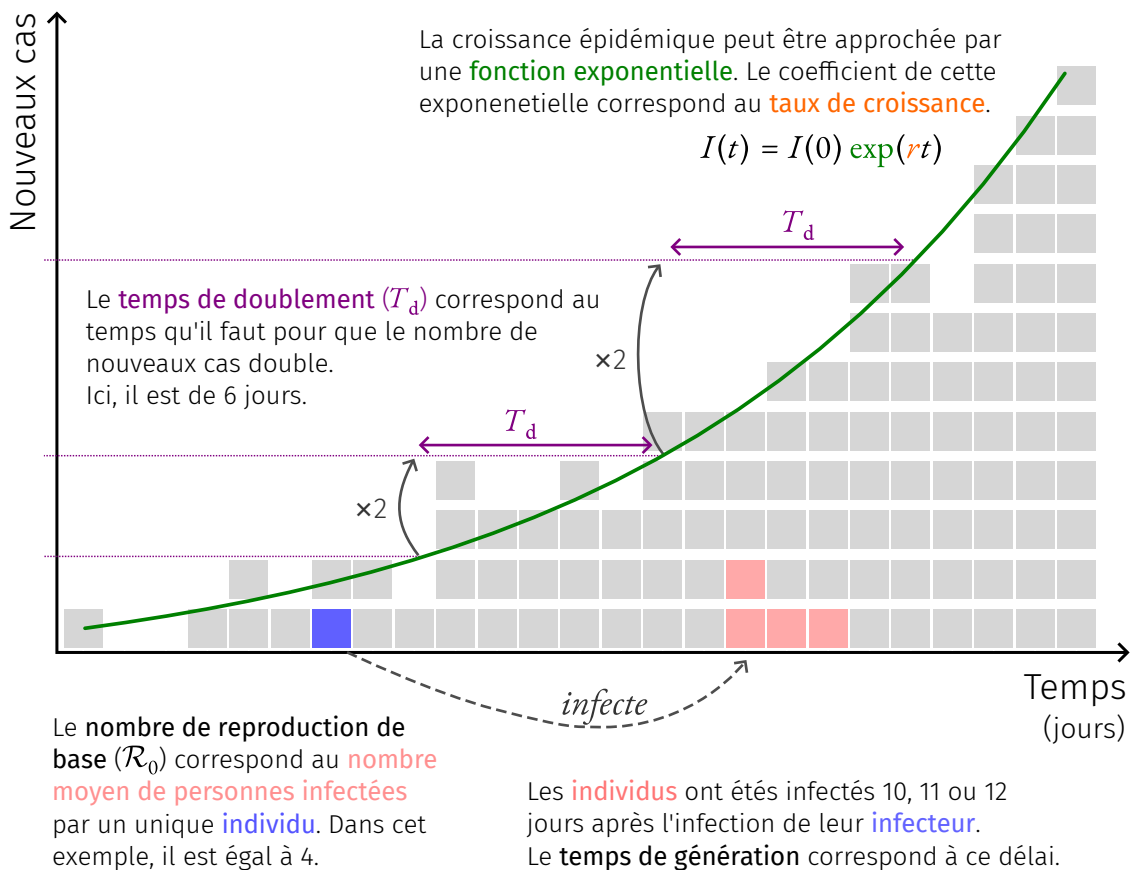


FIGURE 1.2 – **Illustration de quatre métriques centrales en épidémiologie infectieuse.** Certaines de ces métriques ne sont valables qu'au début de l'épidémie. En particulier, le \mathcal{R}_0 n'est défini que dans une population entièrement susceptible. Le taux de croissance et le temps de doublement supposent un régime exponentiel, qui est principalement vérifié tant que la déplétion des susceptibles ne se fait pas ressentir et que les conditions de transmissions restent inchangées. Le temps de génération peut quant à lui être défini en tout temps, mais il peut varier au cours de l'épidémie.

ait peu de chances de guérir dans la journée qui suit son infection, mais qu’au contraire il ait des chances de guérir plus grandes s’il a déjà passé une dizaine de jours infectés (pour le SARS-CoV-2 [NISHIURA, LINTON et AKHMETZHANOV 2020]). Prendre en compte l’histoire de vie du pathogène sera bien souvent nécessaire dans la pratique.

En effet, lorsque les individus quittent un compartiment avec un taux constant (comme le compartiment I avec le taux γ), le temps de résidence dans le compartiment suit une loi exponentielle. Cette loi est sans mémoire : chaque individu a autant de chance de quitter le compartiment avec le même taux, peu importe qu’il vienne d’y arriver ou qu’il y soit depuis un temps bien plus long. En moyenne, un individu passera dans le compartiment l’inverse du taux dans le compartiment ($1/\gamma$ pour I).⁴

Il existe plusieurs solutions pour faire dépendre les processus biologiques du temps écoulé depuis un évènement (*e.g.* une infection). Cela permet de se départir de la distribution exponentielle au profit de distributions plus flexibles et plus réalistes. De tels processus seront qualifiés de **non-markovien**, en opposition aux processus de Markov qui eux ne dépendent pas de ce qui a pu se passer précédemment et sont donc dits sans mémoire. L’incorporation de propriétés non-markoviennes dans les modèles compartimentaux constituera le fil rouge de cette thèse.

1.2 Modélisation non-markovienne

Pourquoi le si simpliste modèle *SIR* est-il devenu si emblématique ?

Probablement car le cadre proposé se décline à l’infini, permettant des pas de côtés sur le formalisme et la possibilité de modéliser toute une diversité de propagations de pathogènes aux histoires de vie bien différentes, et dont les interactions avec leurs hôtes peuvent varier en fonction des situations. Ainsi, certains pathogènes ont une période d’incubation avant que l’hôte infecté ne devienne à son tour contagieux. Très bien, rajoutons-la aux modèles, sous la forme d’un nouveau compartiment “salle d’attente” entre S et I rajoutant une nouvelle équation différentielle au système [HOPPENSTEADT et WALTMAN 1970]. Ce nouveau compartiment pourrait se dénommer E pour *exposed*, transformant le modèle *SIR* en *SEIR*. L’hôte peut perdre son immunité après un certain temps ? Imaginons un retour dans le compartiment S après avoir séjourné un temps chez les personnes guéries et immunisées R . On obtient donc un modèle *SIRS*, voire *SEIRS* s’il y a en plus une période d’incubation en complément de la

4. Notez qu’il est fait mention ici d’individus qui passent du temps dans des compartiments. En réalité, le système représente la population dans son entièreté, la notion d’individu ne découle que de l’interprétation biologique du système mathématique.

perte d'immunité.

Les déclinaisons sont sans fin. Comme noté par [HETHCOTE \[1994\]](#), les possibilités sont immenses et la liste exhaustive n'a que peu d'intérêt. Il existe cependant des jalons dans la littérature qui apportent des avancées. L'idée est apparue progressivement et est difficile à dater, mais l'ajout du compartiment E en fait parti ⁵.

Une autre étape d'intérêt a consisté à s'affranchir de l'arbitraire de la fonction exponentielle comme durée d'infection, particulièrement inadaptée pour des infections chroniques telles que l'infection par le VIH. Pour pallier ce problème, une des idées a été d'enchaîner les compartiments reflétant une même réalité épidémiologique [[BLYTHE et R. M. ANDERSON 1988](#)]. En d'autres termes, une personne infectée arrivant dans le compartiment I ne quitterait pas le compartiment pour R mais irait dans un deuxième compartiment infecté, I_2 . En jouant sur les taux de contact β_1 et β_2 (associés à I et I_2), ainsi que sur les taux de clairance, γ_1 et γ_2 , la distribution associée à la période infectieuse ne serait plus exponentielle et pourrait suivre d'autres distributions jugées plus réalistes. Cette façon de faire s'est généralisée, même pour des infections plus transitoires [[LLOYD 2001](#)]. La raison en est double. Premièrement, enchaîner des compartiments suivant une loi exponentielle, transforme la distribution en loi hypoexponentielle, qui possède une flexibilité immense permettant de se rapprocher de nombre de distributions observées. Deuxièmement, cela permet de rester dans un formalisme basé sur des EDO, et de fonctionner dans un cadre connu où des méthodes analytiques et numériques sont bien établies. Pour ces raisons, cette méthode fait encore foi aujourd'hui et demeure très utilisée pour incorporer les histoires de vie des pathogènes modélisés. Ainsi, les développements des années 1980 et 1990 ont permis d'inclure pleinement le non-markovien dans des modèles qui en manquaient cruellement.

Sauf que [KERMACK et MCKENDRICK \[1927\]](#) ont toujours présenté le modèle SIR comme un cas particulier où précisément l'infectiosité et la clairance étaient abusivement considérées comme constantes, faute de mieux. Dans leur travail, le parcours théorique d'un individu infecté était néanmoins bien décrit comme dépendant du jour depuis l'infection.

Dans deux études qui suivirent, les auteurs s'intéressèrent à l'endémicité et entérinèrent l'usage des équations aux dérivées partielles (EDP) pour modéliser des processus biologiques qui pourraient dépendre du temps passé dans un compartiment, celui des infectés par exemple [[KERMACK et MCKENDRICK 1932, 1933](#)]. La nécessité d'incorporer des propriétés non-markoviennes dans les modèles compartimentaux est donc présente peu ou prou depuis la naissance de la discipline.

Dans des notations plus actuelles, l'usage des EDP peut s'expliquer par une analogie avec

5. Notons que les premières périodes d'incubation ont pu émerger assez tôt dans des formalismes alternatifs, e.g. sous la forme d'une durée fixe dans un modèle à temps discret [[WILSON et BURKE 1942](#)].

les EDO. En effet, si par exemple, on souhaite ajouter de l'hétérogénéité au compartiment I pour prendre en compte le temps de génération et le taux de clairance de manière plus réaliste, on peut réécrire le Système 1.1 :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S(t)}{\partial t} = -S(t) \int_0^{\infty} \beta(\tau) I(t, \tau) d\tau, \\ \left(\frac{\partial I(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial I(t, \tau)}{\partial \tau} \right) = -\gamma(\tau) I(t, \tau), \\ \frac{\partial R(t)}{\partial t} = \int_0^{\infty} \gamma(\tau) I(t, \tau) d\tau, \end{array} \right. \quad (1.2)$$

couplé à la condition au bord :

$$I(t, 0) = S(t) \int_0^{\infty} \beta(\tau) I(t, \tau) d\tau. \quad (1.3)$$

Il faut rajouter au compartiment I une deuxième structure temporelle τ qui prenne en compte le temps passé dans ce compartiment. Cela se produit en deux temps, pour prendre en compte les caractéristiques de systèmes d'EDP et notamment la présence de conditions aux bords. Dans l'ÉQUATION 1.3 de condition aux bords, le βI s'est transformé en intégrale et dépend de τ pour prendre en compte le fait que le taux de transmission suit désormais le temps de génération, qui dépend du temps depuis l'infection. Le rôle de cette équation est "d'enregistrer" la date d'entrée des individus dans le compartiment.

Ce changement de paradigme induit aussi des différences sur toutes les équations du système. Cela dit, malgré les changements, le principe initial reste inchangé et peut maintenant prendre en compte cette hétérogénéité temporelle bien souvent cruciale.

Pourtant, cette approche basée sur des EDP n'a pas été privilégiée dans les décennies qui suivirent. En effet, elle s'est faite assez discrète au profit de celle qui est aujourd'hui généralisée, à savoir l'enchaînement des compartiments d'une même réalité épidémiologique. L'explication à ce phénomène est probablement historique et peu claire. Peut-être que l'ajout d'un compartiment E était suffisant dans les premiers temps et que l'ajout de compartiment s'est fait séquentiellement? Peut-être que l'implémentation des EDO a toujours été plus techniquement facile que les EDP?

Notons aussi qu'il existe d'autres formalismes alternatifs aux EDP ou EDO qui peuvent se décliner en version non-markovienne. Par exemple, les modèles en temps discret peuvent être aussi bien markoviens que non-markoviens [SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2021]. Il existe aussi des modèles individus-centrés où les individus sont modélisés explicitement, ce qui permet d'incorporer de l'hétérogénéité à tous les niveaux. Ce travail de thèse se concentrera sur les modèles basés sur des EDP, bien que les autres méthodes puissent présenter parfois des avantages (ou des désagréments) selon le contexte épidémiologique ou biologique étudié.

Un modèle non-markovien rajoute de l'hétérogénéité uniquement sur les temps de résidences dans les compartiments et les processus biologiques qui s'y réfèrent. Il existe d'autres sources d'hétérogénéité qui sont parfois nécessaires à prendre en compte pour étudier le déroulé d'une épidémie.

1.3 Modélisation en réponse à la pandémie de COVID-19

Cette thèse sera avant tout focalisée sur le formalisme des modèles. Cela dit, tout modèle en épidémiologie est construit pour étudier l'impact d'une pathologie, d'une maladie sur une population. Ici, on s'intéressera au COVID-19. Certains résultats seront généralisables à toute maladie transmissible, d'autres uniquement aux maladies respiratoires et d'autres spécifiques au COVID-19.

Le COVID-19 est une maladie respiratoire transmise par le virus SARS-CoV-2. Ce virus a émergé en Chine, au marché de Wuhan, avant de se propager à la surface du globe [Worobey *et al.* 2022]. La propagation fut rapide, surtout vis-à-vis du niveau de préparation de beaucoup de pays du monde. L'incertitude initiale a dû être comblée par des travaux mettant en jeu diverses techniques de modélisation sur les premières données afin d'établir les caractéristiques du virus et de son impact sur les populations.

Les premières estimations de l'intervalle sériel furent disponibles en février 2020, avec des moyennes estimées entre 4.6 (au niveau international) et 5.2 jours (à Wuhan) [Q. Li *et al.* 2020; Nishiura, Linton *et al.* 2020] ⁶.

Pour la France, la première estimation publique disponible du \mathcal{R}_0 fut de 2.49 [95% CI : 2.39 – 2.58] [Danesh *et al.* 2020], une des premières relue par les pairs est celle de Salje *et al.* [2020], avec un \mathcal{R}_0 de 2.90 [95% CrI : 2.81 – 3.01]. D'autres études suivront avec des estimations analogues [Sofonea, Reyné *et al.* 2020].

Une autre estimation clé fut celle de la proportion de cas sévères et nécessitant une hospitalisation, en anglais nommé *infection hospitalisation ratio* (IHR). Elle fut délivrée par Verity *et al.* [2020a], de manière stratifiée pour chacune des classes d'âges, avec des taux supérieurs à 10 % pour les plus de 60 ans.

En parallèle, le taux de croissance et le temps de doublement purent être estimés grâce à la série d'incidence des nouvelles hospitalisations. Notamment, le temps de doublement, métrique permettant de savoir le temps qu'il faut pour que le nombre d'infectés double, était situé entre 1.2 et 4.8 dans les diverses régions chinoises [Muniz-Rodriguez *et al.* 2023], suggérant une croissance trop rapide pour les systèmes de surveillance sanitaires. Et au vu de

6. Les différences d'intervalles sériels s'expliquent par le faible nombre de cas dans les échantillons, mais aussi potentiellement par la différence des populations étudiées.

la proportion de cas sévères, il fut rapidement observable que la proportion de personnes qui allait devoir recourir à une hospitalisation sur période ramassée excéderait largement les capacités hospitalières [SALJE *et al.* 2020; SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2020]. Un confinement fut décrété en France le 17 mars 2020. Ce fut la première intervention non-pharmaceutique (INP, ou en anglais *non-pharmaceutical intervention*) d'envergure mise en place pour freiner la propagation de l'épidémie.

L'épidémie a connu plusieurs phases, avec notamment la première qui conduisit au premier confinement. Il y eut ensuite un relâchement progressif du confinement au profit d'autres INP moins contraignantes — comme le port du masque généralisé — accompagnant une réduction des nouveaux cas jusqu'au milieu de l'été 2020. La reprise épidémique dans l'été amorçât la deuxième vague épidémique [SPF 2020b]. La période englobant la deuxième vague épidémique, de l'été à l'automne 2020, six mois plus tard, présenta peu ou prou les mêmes problématiques que lors de la première vague, avec plusieurs formes d'hétérogénéités en plus (*e.g.* disparités régionales marquées, les individus plus âgés étant plus susceptibles mais aussi moins exposés). Là aussi, un confinement fut décrété. Fin 2020, jusqu'à 15 % de la population française aura été infectée par le SARS-CoV-2 [HOZÉ *et al.* 2021].

Fin 2020, deux évènements distincts changèrent la gestion de l'épidémie. Il y a eu d'une part l'apparition des premiers vaccins. Ils furent conçus pour prévenir avant tout les formes graves et donc l'hospitalisation. À ce titre, ce fut une réussite avec une efficacité moyenne de 95 % pour le vaccin de Pfizer/BioNTech [POLACK *et al.* 2020] et de 60–90 % pour celui d'Oxford/AstraZeneca [VOYSEY *et al.* 2021].

D'autre part, un variant préoccupant (*variant of concern*, ou VOC, en anglais) plus tard dénommé Alpha fit son apparition. Il fut plus transmissible [VOLZ, MISHRA *et al.* 2021] et plus virulent [DAVIES, JARVIS *et al.* 2021], ce qui perturba la gestion de l'épidémie. Les vaccins restèrent globalement efficaces contre ce variant, mais la cadence de vaccination demeura faible relativement à la propagation du nouveau variant. Des INP furent là encore utilisés en complément, avec notamment l'instauration de couvre-feux et d'un confinement allégé.

L'apparition de ce VOC inscrivit l'épidémie dans le temps long, avec l'apparition de la composante évolutive. D'autant que ce VOC fut suivi par d'autres : Bêta, Gamma, Delta. Chacun avec des traits phénotypiques différents impliquant des différences de transmissibilité et de virulence. Le temps long finit aussi par mettre en évidence une perte d'immunité (vaccinale comme naturelle) [GOLDBERG *et al.* 2022].

Omicron arriva ensuite fin 2021 en France. Ce VOC-là présenta principalement des caractéristiques d'échappement immunitaire [HU *et al.* 2022]. Et à l'heure de ces lignes, la situation est encore un cocktail de transmissibilité et sévérité relativement élevées, d'immunité populationnelle acquise mais qui se perd au fil du temps entraînant de nouvelles infections

et d'évolution marquée par de l'échappement immunitaire de nouvelles souches. Des sous-lignées d'Omicron émergent encore régulièrement, ajoutant à chaque fois de l'incertitude.

En effet, l'estimation des paramètres associés à ces nouveaux variants n'a pas été plus facile, au contraire. Elle demeure aujourd'hui le premier obstacle à des modélisations précises. Tous les paramètres interagissent et induisent les dynamiques épidémiques observées. Lorsque plusieurs paramètres changent en même temps, il est compliqué d'expliquer ces changements. Par exemple, si le nombre d'hospitalisations augmente suite à l'apparition d'un nouveau variant, est-ce car le variant est plus virulent? Ou alors infecte-t-il plus de monde car plus transmissible? Un échappement immunitaire pourrait aussi expliquer une plus grande part de personnes infectées et donc hospitalisées sans nécessairement être intrinsèquement plus transmissible. Peut-être aussi que l'immunité naturelle ou vaccinale des hôtes est arrivée à son terme. Malgré leur difficulté, ces travaux n'en demeurent pas moins essentiels.

1.4 Enjeux de la modélisation

Les enjeux de la modélisation peuvent être multiples [R. M. ANDERSON et MAY 1992; BAILEY 1975; KEELING et ROHANI 2008]. Dans le cas spécifique du COVID-19 en France, le premier recours à la modélisation a été fait par nécessité, dans l'urgence. Il fallait anticiper le nombre de personnes qui allait recourir à une hospitalisation à cause de complication du COVID-19. Cet enjeu est resté le même pendant à peu près deux ans. D'autres questions faisant recours à la modélisation sont évidemment apparues dans l'intervalle.

Mais une constante demeure, les modèles sont construits pour répondre à des questions posées. Des problématiques aussi claires et précises que possibles. Et à partir de là, on choisira des hypothèses de travail raisonnables, puis on construira un modèle à même de répondre à la problématique via un raisonnement aussi clair que possible. La partie qui consiste à choisir des hypothèses de travail peut s'avérer arbitraire. Elle l'est incontestablement.

De par la simplification à l'origine de la démarche, il y aura toujours de l'incertitude dans les résultats produits, qui se rajoute aux aléas de la réalité biologique. Et c'est peut-être là pourtant l'enjeu le plus important en épidémiologie quantitative : quantifier l'incertitude inhérente. Toute la discipline est construite sur cette ambivalence. D'une part, simplifier intentionnellement, grossir le trait. D'autre part, déterminer l'incertitude du phénomène observé à travers le modèle caricatural. C'est pourquoi la modélisation ne saurait se résumer à la seule production de résultats. L'interprétation des résultats, en les remettant dans les limites des hypothèses de travail, demeure primordiale.

Il existe deux moyens principaux pour réduire l'arbitraire de ces hypothèses. La première consiste à réaliser des analyses de sensibilités sur les paramètres utilisées, voire sur la structure

même du modèle. L'idée consiste à s'éloigner du cadre de travail choisi (sélectionner des valeurs de paramètres plus extrêmes, enlever ou rajouter des compartiments, tester des formalismes différents) pour être en mesure de dissocier dans les résultats ce qui relève vraiment du phénomène observé de ce qui pourrait n'être qu'un artefact qui ne découlerait que de la méthode employée. Un paramètre qui changerait drastiquement sans produire de résultats différents, un paramètre qui ne changerait que légèrement mais qui induirait des résultats considérablement différents, l'ajout ou le retrait d'un compartiment qui se traduirait par des dynamiques qualitativement différentes...Ce sont autant d'éléments qui permettent au modélisateur de questionner et de discuter ses propres choix.

Il faut aussi garder à l'esprit qu'il n'est pas toujours possible de faire mieux. Les résultats seront parfois un peu bancals, les liens de causalité peu établis, l'incertitude trop grande pour être d'une utilité opérationnelle. Ces résultats-là n'en sont pas moins nécessaires, ne serait-ce que parce qu'ils mettent en exergue ce qu'il reste à élucider.

Un autre moyen pour limiter l'impact d'hypothèses de travail qui déviaient trop loin de la réalité est l'utilisation de données biologiques. L'inférence des paramètres est très informative. La valeur moyenne/médiane suffit-elle, ou doit-on prendre en compte la variabilité dans le modèle ? Si oui, doit-on adapter la structure du modèle pour prendre en compte la réalité observée ? En cela, le paradigme d'inférence bayésienne renvoyant une distribution plutôt qu'une valeur moyenne peut bien se conjuguer avec l'approche non-markovienne en modélisation qui peut justement facilement intégrer cette hétérogénéité.

Cela ne sera toutefois pas toujours pertinent. Un des objectifs du modélisateur concerne aussi la parcimonie des modèles. Car il est en soi très facile d'avoir un modèle qui explique parfaitement les données observées. Cela conduit en revanche à des modèles très complexes, sur-paramétrés et moins interprétables. C'est pourquoi à deux modèles qui expliquent aussi bien les données observées, on préférera le plus simple. Ce rasoir d'Ockham implicite se traduira dans la pratique par un compromis entre la parcimonie et l'intelligibilité du modèle et l'explicabilité des résultats.

Dans cette thèse, les enjeux et les problématiques seront liées aux sources d'incertitudes qui peuvent émerger de choix de formalismes en apparence tacites et convenus. Plus précisément, on se concentrera sur ce que pourrait apporter à l'épidémiologie un formalisme non-markovien basé sur des EDP. Cette méthode vient avec des limites sur lesquelles nous reviendrons, ce qui explique peut-être pourquoi elle n'est pas généralisée. Avant d'aller plus loin, on propose de revenir plus en détail sur le formalisme mathématique dans le CHAPITRE 2.

Chapitre 2

Introduction méthodologique

Pour bien comprendre les hypothèses implicites qui se trouvent *de facto* derrière un modèle, il faut revenir plus en détails sur la partie technique des différentes approches. Le choix du formalisme n'est jamais neutre. De manière générale, tout automatisme dans ce choix est à proscrire tant il est peu probable qu'une même méthode soit optimale pour deux situations données.

L'état de l'art sur le phénomène à modéliser, le degré de confiance dans cet état de l'art, les données à disposition, la qualité que l'on accorde à ces données et la compréhension de la problématique sont autant de facteurs à prendre en compte; facteurs qui pourront faire l'objet d'appréciations différentes en fonction des modélisateurs. À cela, il faut parfois rajouter des considérations plus pragmatiques telles que la facilité d'implémentation de la méthode et l'aisance personnelle avec les outils, qui guident parfois le choix mis en œuvre. Enfin, choisir une méthode qui puisse être comprise des autres scientifiques peut s'avérer utile. Inventer une méthode ne peut représenter une démarche systématique tant l'importance des résultats ne découle que de leur compréhension. En cela, bâtir à partir d'un langage commun (*e.g.* les EDO pour les modèles compartimentaux) peut influencer le choix. S'en départir ou reproduire des techniques partagées par tous se doit d'être un choix réfléchi.

On s'intéresse dans ce chapitre aux différentes notions qui traitent de considérations techniques sur les travaux qui suivront dans cette thèse.

2.1 Stochasticité ou déterminisme

Les modèles utilisés dans la suite de cette thèse rentrent tous dans la catégorie des modèles déterministes. L'aléa n'y a pas sa place et différentes exécutions aboutiront toujours aux mêmes résultats. Il existe cependant des modèles stochastiques, qui incorporent l'aléa dans leurs résultats et leur formalisme. Ils ne sont pas présentés ici, mais y recourir ou non est toujours

un choix fort qu'il faut être en mesure de justifier.

L'aléa est généralement une hypothèse de travail que l'on choisit de faire ou non. Il ne s'agit pas tant de partir du principe que tous les phénomènes observés sont intrinsèquement aléatoires, mais qu'ils mettent en jeu une quantité parfois importante de processus qui interagissent les uns avec les autres de manière difficilement explicables et quantifiables. Ces processus mettent en jeu une hétérogénéité qui présente une certaine variance dans le phénomène biologique. La prise en compte de ces processus est parfois nécessaire sans qu'il soit trivial de les modéliser tous (sans parler de leurs interactions) [DJIDJOU-DEMASSE, SELINGER et SOFONEA 2020]. C'est ici que l'on *remplacera* l'ensemble de ces processus, leurs variances et leurs interactions par du hasard.

Dans une dynamique épidémique, cet aléa peut se manifester de plusieurs façons. Chaque chaîne de transmission peut s'éteindre si le contact entre un individu infectieux et un individu susceptible n'a lieu qu'après la guérison du premier. À l'inverse, il peut y avoir des événements de super-propagations où le nombre de cas augmente bien plus que ce que le comportement moyen aurait pu prédire.

De manière générale, si la loi des grands nombres ne s'applique pas, alors la prise en compte de la stochasticité peut s'avérer utile pour identifier ce qui relève du possible, du probable.

La nature de la problématique dictera bien souvent la méthodologie à utiliser pour prendre en compte cet aléa. Parmi les plus utilisés, on peut citer les équations différentielles stochastiques (à la résolution analytique) [KEELING et ROHANI 2008, chap. 6], ou encore des méthodes purement computationnelles comme l'algorithme de GILLESPIE [1976] et ses dérivés [MASUDA et ROCHA 2018], ou bien les modèles individus centrés.

2.2 Modélisation compartimentale déterministe

En complément des modèles stochastiques, il existe les modèles déterministes. Les plus conventionnels (*i.e.* les plus utilisés) sont ceux basés sur des systèmes d'EDO, même s'il faut noter l'existence de formalismes différents comme ceux basés sur des EDP ou ceux adoptant un formalisme à temps discret. Ils se distinguent les uns des autres par certaines propriétés mathématiques, mais aussi d'un point de vue pratique au niveau de leurs implémentations.

2.2.1 Formalisme basé sur des EDO

Reprenons le modèle *SIR* déjà introduit (SYSTÈME 1.1), mais ici réécrit :

$$\begin{cases} dX/dt = -\beta XY/N, \\ dY/dt = \beta XY/N - \gamma Y, \\ dZ/dt = \gamma Y, \end{cases} \quad (2.1)$$

avec $\beta \in \mathbf{R}_+^*$, $\gamma \in \mathbf{R}_+^*$ et les conditions initiales $X(0) = X_0 \in [0, N]$, $Y(0) = Y_0 \in [0, N]$ et $Z(0) = Z_0 \in [0, N]$, qui vérifient par ailleurs $X(t) + Y(t) + Z(t) = N$, $\forall t \in \mathbf{R}_+$. Les variables X , Y et Z correspondent au nombre d'individus dans les compartiments S , I et R ¹. La population est alors de taille constante N . Ce système est solvable et c'est un problème de Cauchy. Il est par ailleurs équivalent au SYSTÈME 1.1, à la constante de normalisation $1/N$ près (où $S := X/N$).

Notons d'emblée qu'un choix est fait, car le modèle *SIR* présente une formulation alternative :

$$\begin{cases} dX/dt = -\beta XY, \\ dY/dt = \beta XY - \gamma Y, \\ dZ/dt = \gamma Y, \end{cases} \quad (2.2)$$

avec la même définition pour les paramètres et les conditions initiales.

Il y a ici deux conceptions de la modélisation compartimentale : les modèles *fréquences-dépendants* (SYSTÈME 2.1) et les modèles *densités-dépendants* (SYSTÈME 2.2) [KEELING et ROHANI 2008]. Le choix se fait en fonction du mode de transmission du pathogène étudié. Pour mieux comprendre, il faut introduire le concept de *force de l'infection*, souvent noté $\lambda(t)$. Cette force quantifie le taux d'acquisition de l'infection *per capita* que subiront les individus (au moins partiellement) susceptibles [R. M. ANDERSON et MAY 1992] (sous l'hypothèse qu'ils aient tous une exposition égale). Il dépend du taux de transmission entre les individus dans la population et du nombre d'individus infectieux.

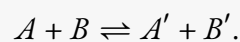
La force de l'infection est donnée par $\lambda(t) := \beta Y(t)/N(t) = \beta I(t)$ dans le premier cas et par $\lambda(t) := \beta Y(t)$ dans le second. (On associe parfois la loi d'action de masse au premier cas — et une pseudo-loi d'action de masse au second, cf. ENCADRÉ 2.1). Dans la pratique, si la taille de la population ne change que marginalement au cours de l'épidémie, le choix de l'une approche ou de l'autre n'aura que peu d'impact et sera effacé derrière la valeur de β , souvent l'un des derniers paramètres inférés. On associe principalement les modèles fréquences-dépendants aux infections dues à des contacts rapprochés (*e.g.* infections sexuellement transmissibles, variole)

1. Les variables S , I et R représentant dans le même temps la proportion de la population dans chacun de ces compartiments et les compartiments eux-mêmes, selon le contexte.

et les modèles densités-dépendants aux infections qui dépendent plus de la densité d'individus infectés dans un endroit donnée, comme les infections respiratoires. Les modèles présentés dans la suite seront densité-dépendants, cependant la taille de la population ne changera pas (ou très peu) et sera normalisée à 1.

ENCADRÉ 2.1 : Apports d'autres disciplines à l'épidémiologie.

Il est possible de faire un parallèle entre les modèles en épidémiologie et la chimie. En 1864, [WAAGE et GULDBERG \[1864\]](#) ont développé l'idée que dans le cas d'une réaction chimique, les réactifs A et B pourraient réagir et changer en des quantités différentes A' et B' :



Ce changement dépend non seulement de la nature des réactifs A et B , mais aussi de leurs quantités initiales. La vitesse de la réaction chimique dépend de la masse des réactifs $[A]$ et $[B]$, et est donnée par un coefficient d'affinité : $\alpha [A]^a [B]^b$. Cette propriété porte le nom de *loi d'action de masse*.

En 1913, [MICHAELIS et MENTEN \[1913\]](#) théorisent les cinétiques enzymatiques en exprimant le taux de réaction v en fonction de la concentration d'un substrat a , par la relation

$$v = \frac{V_{\max} \cdot a}{K_m + a},$$

où V_{\max} est le taux maximal limite et K_m la constante de Michaelis. L'augmentation de v en fonction de a se fait de manière quasi-linéaire lorsque la concentration a est faible, avant de saturer et de converger asymptotiquement vers V_{\max} lorsque a devient grande.

On peut aussi mentionner la théorie du *champ moyen*, fruit de recherche en probabilités appliquée à la physique. Cette théorie a été développée pour permettre d'analyser des phénomènes stochastiques en grande dimension (*i.e.* où beaucoup de phénomènes stochastiques ont lieu simultanément et interagissent entre eux) [[P. WEISS 1907](#)]. L'idée générale est d'approximer les différents phénomènes et leurs interactions par le comportement général moyen de chacun de ces phénomènes. Notons que le comportement moyen n'est ainsi jamais observé.

L'épidémiologie s'est réappropriée ces différents concepts. On retrouve la loi d'action de masse dans le produit $\beta S I$, où le nombre de nouveaux infectés dans la dynamique est donné par les masses $[S]$ et $[I]$ dans la population, lié par le coefficient d'affinité β . Cela suggère une parfaite homogénéité des susceptibles et des infectés en tout temps, concept parfois exprimé par l'idée que dans ces modèles tout le monde est en contact

avec tout le monde.

À travers la force de l'infection fréquence-dépendante $\lambda(t) = \beta I/N$ s'exprime une analogie de la loi de Michaelis–Menten. À deux populations comparables, mais de taille différente, la force de l'infection d'un même pathogène n'est pas proportionnelle au nombre d'infectés, mais prend en compte la taille de la population totale. La force de l'infection *per capita* sera plus faible dans la population la plus grande et réduit ainsi l'impact d'un individu infecté sur les individus susceptibles car sa "force de contact" est dilué dans la masse. Quand le nombre d'individus infectés est faible (par rapport à la taille de la population), leur augmentation entraîne une augmentation quasi-linéaire de la force de l'infection.

Enfin, le champ moyen est aussi le principe clé ici qui permet d'appliquer les deux concepts précédents en ramenant chaque individu au comportement moyen de son compartiment. Les comportements individuels et les interactions avec les autres membres de la population qui donnent lieu aux *contacts* entre les individus sont ainsi simplifiés considérablement pour n'en garder qu'une moyenne.

Pour qu'une épidémie ait lieu dans ce modèle, il faut que $dI/dt > 0$, *i.e.* que le nombre de cas augmente. À partir du SYSTÈME 2.1, on en déduit facilement qu'il faut que

$$\frac{\beta}{\gamma} \cdot S > 1.$$

Si l'on se place en début d'épidémie, dans une population entièrement susceptible (S_0 très proche de 1 et I_0 non-nul mais très proche de 0)², alors l'épidémie ne se déclare que si $\beta/\gamma > 1$. Cette quantité β/γ correspond au nombre de reproduction de base de ce modèle, qu'on note \mathcal{R}_0 . Une épidémie a donc lieu si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Notons par ailleurs que la relation $dI/dt > 0 \iff \beta/\gamma \cdot S(t) > 1$ demeure vraie pour tout temps t . On définira alors la notion de nombre de reproduction temporel, défini dans ce modèle par $\mathcal{R}(t) := \beta/\gamma S(t) = \mathcal{R}_0 S(t)$. Dès lors que $\mathcal{R}(t) > 1$, l'épidémie est en croissance. Par exemple, le nombre de personnes infectieuses diminuera lorsque les susceptibles viendront à manquer dans la population. (Ainsi, $dI/dt \leq 0$ peut signifier que l'épidémie n'a pas lieu ou qu'elle a déjà eu lieu.) Ce concept peut être généralisé dans des modèles plus détaillés pour étudier l'effet de changements externes qui peuvent affecter la dynamique au-delà de la déplétion des susceptibles. Par exemple, l'implémentation du confinement pendant l'épidémie de SARS-CoV-2 a provoqué un inversement de la dynamique des infectés sans pour autant que la déplétion des susceptibles ait joué un rôle (environ 5 % de la population a été infectée à

2. Il est évident que si I_0 est nul, et qu'aucun individu infectieux n'arrive dans la population, alors il n'y aura pas d'épidémie.

l'issue de la première vague épidémique [HOZÉ *et al.* 2021]). Le confinement a modifié ce qui pourrait s'apparenter au coefficient β dans ce modèle. Cela s'est notamment manifesté par un passage du $\mathcal{R}(t)$ sous le seuil de 1 [SALJE *et al.* 2020; SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2021].

Pour ce modèle, il est aussi aisé de connaître le temps de résidence dans le compartiment I pour un individu. Pour cela, on peut considérer un individu infecté dans le compartiment I où il n'y aurait pas de nouvelle arrivée (*i.e.* $\beta XY/N = 0$) :

$$dY/dt = -\gamma Y, \quad (2.3)$$

avec la condition initiale

$$Y(0) = 1.$$

L'ÉQUATION DIFFÉRENTIELLE 2.3 se présente alors sous la forme d'un problème de Cauchy et admet pour solution

$$Y(t) = Y(0) \cdot \exp(-\gamma t) = \exp(-\gamma t).$$

Cette solution est égale à la fonction de survie d'une loi exponentielle de paramètre γ pour tout $t \in \mathbf{R}_+$. Le temps passé dans le compartiment I pour chaque individu suit donc une loi exponentielle de paramètre γ . Son espérance est de $1/\gamma$. Une autre propriété de la loi exponentielle est qu'elle est sans mémoire, ce que l'on peut exprimer mathématiquement comme

$$\Pr(A > t + s | A > t) = \Pr(A > s) \quad \text{avec } A \sim \mathcal{E}_{\text{xp}} \text{ et } \forall (t, s) \in \mathbf{R}_+^2.$$

Cela signifie que si deux individus se trouvent dans le compartiment I , la probabilité de quitter le compartiment pour chacun de ces individus sera la même, indépendamment de leur date d'entrée dans le compartiment. C'est de par cette propriété-là que le modèle SIR sera qualifié de *markovien*³.

Cette propriété n'est pas toujours désirable et l'on souhaite parfois s'en détacher au profit d'une modélisation plus fidèle aux observations sur l'histoire de vie des pathogènes. L'approche la plus communément utilisée consiste à enchaîner plusieurs compartiments représentant la même réalité épidémiologique. Ce faisant, le temps d'attente dans un groupe de compartiments ne suit plus une loi exponentielle, mais une somme de lois exponentielles, chacune

3. Notons toutefois que la propriété de Markov faible ne s'applique pas ici. On rappelle que cette propriété est donnée par $\mathbf{E}[f(X_{t+s}) | \mathcal{F}_t] = \mathbf{E}[f(X_{t+s}) | \sigma(X_t)]$, où X_t représente un processus stochastique, f une fonction bornée, mesurable et à valeurs réelles, \mathcal{F}_t la filtration naturelle et $\sigma(X_t)$ la tribu engendrée par X_t . (Les russophones pourront se référer à MARKOV [1954] pour la définition exacte et les conditions d'application). On traduit souvent cette loi par le fait que « le futur dépend uniquement de la situation actuelle, indépendamment de ce qui a pu se passer auparavant », caractérisé par l'adjectif *markovien*. Ce même précepte s'applique aussi pour le temps de résidence dans le compartiment I , et cela vient ici du caractère sans-mémoire de la loi exponentielle.

pouvant avoir son propre paramètre. Le temps d'attente suit alors une loi hypoexponentielle, qui présente une grande flexibilité et n'est pas (nécessairement) sans-mémoire.

Un tel modèle avec des compartiments supplémentaires rend parfois les formules précédentes caduques. Pour illustrer cela, introduisons un modèle de type SEIR (donc avec une période d'incubation, noté E) qui fera office d'exemple :

$$\left\{ \begin{array}{l} dS/dt = -S [\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2], \\ dE_1/dt = S [\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2] - \varepsilon_1 E_1, \\ dE_2/dt = \varepsilon_1 E_1 - \varepsilon_2 E_2, \\ dI_1/dt = \varepsilon_2 E_2 - \gamma_1 I_1, \\ dI_2/dt = \gamma_1 I_1 - \gamma_2 I_2, \\ dR/dt = \gamma_2 I_2, \end{array} \right. \quad (2.4)$$

avec $(\beta_1, \beta_2, \varepsilon_1, \varepsilon_2, \gamma_1, \gamma_2) \in \mathbf{R}_+^6$ et la condition initiale $(S(0), E_1(0), E_2(0), I_1(0), I_2(0), R(0)) \in [0, 1]^6$, qui vérifie $S + E_1 + E_2 + I_1 + I_2 + R = 1, \forall t \in \mathbf{R}_+$. Le pathogène ainsi caractérisé possède une période d'incubation hypoexponentielle (de paramètres ε_1 et ε_2) suivie d'une période d'infectiosité également hypoexponentielle. À noter que l'intensité de l'infectiosité dépend aussi du temps passé infecté dans la mesure où β_1 peut être différent de β_2 .

La force de l'infection correspond à la somme des différents compartiments infectieux pondérée par les taux de transmissions associés, ce qui donne dans notre cas

$$\lambda(t) = \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2.$$

L'expression du nombre de reproduction de base est ici moins directe que dans le simple modèle SIR et son calcul analytique est alors moins intuitif. [DIEKMANN, HEESTERBEEK et J. A. METZ \[1990\]](#) ont cependant introduit le *théorème de la génération suivante*, qui permet d'en retrouver l'expression. L'idée est de s'intéresser au sous-système restreint au compartiment infectés à un temps t^* proche de 0, tel que $S \simeq S_0 \simeq 1$. (Notons que les individus dans E_1 et E_2 sont infectés, bien qu'ils ne soient pas encore contagieux.) Le sous-système peut alors être réécrit sous une forme matricielle, à l'aide de la matrice jacobienne \mathbf{A} et du théorème de Hartman–Grobman ⁴, comme $\dot{\vec{x}} = \mathbf{A}\vec{x}$ avec

$$\dot{\vec{x}} = \begin{pmatrix} dE_1/dt \\ dE_2/dt \\ dI_1/dt \\ dI_2/dt \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\varepsilon_1 & 0 & S_0 \beta_1 & S_0 \beta_2 \\ \varepsilon_1 & -\varepsilon_2 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & -\gamma_1 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_1 & -\gamma_2 \end{pmatrix}, \quad \vec{x} = \begin{pmatrix} E_1 \\ E_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{pmatrix},$$

4. On suppose de plus que \mathbf{A} n'a aucune valeur propre dont la partie réelle est nulle.

où $\dot{\vec{x}}, \vec{x} \in C^1(\mathbf{R}_+)$ et $\mathbf{A} \in \mathcal{M}_{4 \times 4}(\mathbf{R})$ et la condition initiale

$$\vec{x}(0) = \begin{pmatrix} E_1(0) \\ E_2(0) \\ I_1(0) \\ I_2(0) \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

où $\vec{x}(0) \in \mathbf{R}_+^4$. Il reste alors à déterminer si $s(\mathbf{A})$ est négatif ($s(\cdot)$ étant le maximum des parties réelles des valeurs propres), ce qui déterminera la stabilité du système [HURFORD, COWNDEN et DAY 2010]. Pour faire cela, il est possible d'introduire \mathbf{F} et \mathbf{V} vérifiant $\mathbf{A} = \mathbf{F} - \mathbf{V}$, $s(-\mathbf{V}) < 0$, $\det(\mathbf{V}) \neq 0$, $\mathbf{V}^{-1} \geq 0$ et $\mathbf{F} \geq 0$, où ≥ 0 désigne la semi-définie positivité des matrices. Alors $s(\mathbf{A}) > 0 \iff \rho(\mathbf{F} \cdot \mathbf{V}^{-1}) > 1$ (ρ désignant le rayon spectral de la matrice) [HURFORD, COWNDEN et DAY 2010]. En particulier, le théorème donne la relation

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathbf{F} \cdot \mathbf{V}^{-1}).$$

Dans notre cas, on peut choisir

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & S_0 \beta_1 & S_0 \beta_2 \\ \varepsilon_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_1 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \mathbf{V} = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_2 \end{pmatrix},$$

ce qui donne aisément ici

$$\rho(\mathbf{F} \cdot \mathbf{V}^{-1}) = \mathcal{R}_0 = \frac{S_0 (\beta_1 \gamma_2 + \beta_2 \gamma_1)}{\gamma_1 \gamma_2}.$$

Si et seulement si $\rho(\mathbf{F} \cdot \mathbf{V}^{-1}) = \mathcal{R}_0 < 1$, alors le système $\dot{\vec{x}} = \mathbf{A}\vec{x}$ est stable quand t est proche de 0 et que le nombre d'infectés est infime. La stabilité dont on parle ici se réfère à l'équilibre du système dynamique lorsqu'il est proche du *disease free equilibrium*⁵. Si introduire une infime quantité d'individus infectés dans cet équilibre induit un changement complet du système (*e.g.* une épidémie se produit), alors le *disease free equilibrium* est instable, sous-entendant que le pathogène peut se propager dans la population, ainsi donc $\mathcal{R}_0 > 1$.

Dans la pratique, ce théorème s'avère très utile pour obtenir une expression analytique du \mathcal{R}_0 , notamment quand les systèmes en jeu comportent autrement d'équations et de paramètres que le SYSTÈME 2.4.

5. Le *disease free equilibrium* (en français « équilibre sans maladie ») est un équilibre du système d'équations théoriquement présent dans tous les modèles épidémiologiques. Il correspond à la solution du système où tous les individus sont susceptibles ($S^* \equiv 1$) et où tous les autres compartiments sont égaux à 0. Le cas où le pathogène considéré n'est pas présent introduit dans la population naïve.

2.2.2 Formalisme basé sur des EDP

Une alternative à l'enchaînement des compartiments de même nature dans les systèmes d'EDO est l'utilisation de systèmes d'EDP. Ils sont utiles pour modéliser des histoires de vie de pathogènes non-markoviennes. Ils permettent de se départir de la distribution hypoexponentielle pour offrir toutes les distributions continues à support dans \mathbf{R}_+ , qu'elles soient paramétriques ou empiriques.

En reprenant le formalisme présenté dans le SYSTÈME 1.2, on peut dériver plusieurs résultats analogues à ceux obtenus avec les modèles basés sur des EDO. Notons que le SYSTÈME 1.2 est associé aux conditions suivantes :

- $S(t), R(t) \in [0, 1], \quad \forall t \in \mathbf{R}_+$,
- $I(t, \tau) \in \mathbf{R}_+, \quad \forall (t, \tau) \in \mathbf{R}_+^2$ tel que $\int_0^\infty I(t, \tau) d\tau \in [0, 1]$,
- $S(t) + \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau + R(t) = 1$,
- $\beta(\cdot), \gamma(\cdot) \in L_+^\infty(\mathbf{R}_+)$.

Ce SYSTÈME 1.2 s'avère être aussi un problème de Cauchy [INABA 2012, chap. 6].

La force de l'infection est donnée par

$$\lambda(t) = \int_0^\infty \beta(\tau) I(t, \tau) d\tau. \quad (2.5)$$

Le taux de transmission est ici une fonction $\beta(\cdot)$ qui peut incorporer directement le temps de génération, car elle dépend de l'âge de l'infection, $\beta(\tau) \propto \omega(\tau)$.

Notons que l'équation du système relative au compartiment I est une équation de type McKendrick–von Foerster. Le temps passé dans le compartiment I est donné par

$$\Pr(A > t) = \exp\left(-\int_0^t \gamma(a) da\right).$$

On peut ainsi constater que le choix de la fonction γ apporte énormément de flexibilité concernant les distributions possibles des temps de résidence. En particulier, ces distributions peuvent être empiriques.

Le \mathcal{R}_0 est ici aussi exprimable en fonction des paramètres de ce modèle. C'est en revanche moins direct que précédemment. En notant $\pi(\tau) := \Pr(A > \tau)$ la probabilité d'être encore dans le compartiment I au bout de τ jours, on peut linéariser le SYSTÈME 1.2 et obtenir la formulation de l'équation intégrale Volterra pour le compartiment I , soit

$$I(t, \tau) = \begin{cases} I(0, \tau - t) \frac{\pi(\tau)}{\pi(\tau - t)} & \text{pour } t \in [0, \tau[, \\ \lambda(t - \tau) S_0 \pi(\tau) & \text{pour } t \geq \tau. \end{cases}$$

En notant $I_N(t) = \lambda(t)S_0$ les nouveaux infectés au temps t , on obtient l'équation de renouvellement

$$I_N(t) = S_0 \int_0^t \beta(\tau)\pi(\tau)I_N(t-\tau)d\tau + f(t), \quad (2.6)$$

où $f(t)$ représente les nouvelles infections produites par la population initiale. Le nombre de reproduction est alors donné par

$$\mathcal{R}_0 = S_0 \int_0^\infty \beta(\tau)\pi(\tau)d\tau \quad [\text{HETHCOTE 2008}].$$

Cette formule fait directement écho à des résultats apparus précédemment en démographie et en dynamique des populations, notamment à certains travaux de Lotka [DIETZ 1993; HOPPENSTAEDT 1975, chap. 1].

On remarque qu'avec ce formalisme, il n'est pas nécessaire d'inclure un compartiment E pour modéliser la période d'incubation. En effet, il peut directement être incorporé dans le compartiment I associé au temps de génération $\omega(\tau)$, alors supposé nul sur le début du support de la fonction. Il est cependant possible d'introduire d'autres compartiments qui peuvent avoir du sens (*e.g.* vaccinés, en quarantaine) mais compliquent l'expression du \mathcal{R}_0 donnée précédemment. Il restera néanmoins exprimable, comme l'illustre le CHAPITRE 3.

2.2.3 Formalisme à temps discret

Un dernier formalisme dont on mentionnera l'existence sont les modèles basés sur des formalismes à temps discret [KEELING et ROHANI 2008, p. 46]. Le modèle SIR s'écrit alors

$$\begin{cases} S_{t+1} = S_t - \Lambda_t S_t, \\ I_{t+1} = I_t + \Lambda_t S_t - \gamma I_t, \\ R_{t+1} = R_t + \gamma I_t, \end{cases} \quad (2.7)$$

avec $\gamma \in \mathbf{R}_+$, Λ_t^* la force de l'infection et les mêmes conditions initiales que pour le SYSTÈME 2.1. Les équations prennent ici la forme de relations de récurrence où le reliquat du pas de temps précédent est représenté ci-dessus en gris et les changements qui interviennent en noir.

Pour la force de l'infection, il existe deux possibilités qui dépendent toutes deux de $\beta \in \mathbf{R}_+$ et de I_t . La première est d'avoir $\Lambda_t := 1 - \exp(-\beta I_t)$. Dans ce cas, le terme $\exp(-\beta I_t)$ représente la probabilité de ne pas contracter l'infection. La loi de probabilité associée est une loi de Poisson de paramètre βI_t [KEELING et ROHANI 2008]. La deuxième possibilité est de fixer $\Lambda_t := \beta I_t$. C'est une simplification du développement de Taylor de la fonction exponentielle où les termes d'ordre supérieur ou égal à 2 sont ignorés. La première version se veut équivalente à la force de l'infection d'un modèle basé sur des EDO [DIEKMANN, OTHMER *et al.* 2021].

La deuxième version est, en revanche, une approximation fiable pour des forces de l'infection qui sont *suffisamment* proches de 0 (comme pour le SARS-CoV-2) [SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2021]. Elle présente aussi une facilité d'utilisation dès lors qu'il y a plusieurs types d'individus infectieux dans la structure du modèle (*e.g.* deux souches différentes du même pathogène).

Notons aussi que le passage en temps discret induit des changements de nature sur la signification de la force de l'infection. En effet, on passe d'un taux à une probabilité d'infection *per capita* par pas de temps considéré. De manière générale, tous les taux deviennent des probabilités journalières.

Le formalisme en temps discret peut s'avérer pratique pour intégrer les données qui n'apparaissent que de façon périodique et non continue (*i.e.* chaque mois, chaque semaine, voire chaque jour), évitant ainsi des hypothèses sur la répartition des données dans l'intervalle considéré.

Notons enfin que ce formalisme peut lui aussi se décliner facilement en non-markovien. Le principe est le même que pour le formalisme d'EDO, en enchaînant les compartiments correspondant à une même réalité épidémiologique. SOFONEA, REYNÉ *et al.* [2021] en est une illustration récente dans le contexte de la pandémie de SARS-CoV-2 en France.

2.2.4 Implémentations numériques

L'implémentation des différentes méthodes joue un rôle primordial dans leur utilisation. Des méthodes déjà disponibles clés en main seront plus susceptibles d'être utilisées, surtout en période d'urgence comme pendant les débuts de la pandémie de COVID-19.

Ceci explique grandement le succès des EDO. En effet, les solveurs numériques d'équations différentielles ordinaires existent dans la plupart des langages de programmation et sont rapides et précis. Dans le logiciel R [R CORE TEAM 2021], on peut citer le paquet de `Solve` [SOETAERT, PETZOLDT *et* SETZER 2010] qui propose plusieurs méthodes de résolution numériques (de systèmes) d'EDO. Ce paquet permet en outre de facilement incorporer des événements dans le système dynamique grâce à l'argument `events`, très utile en épidémiologie pour prendre en compte des changements de politiques sanitaires (*e.g.* confinement, couvre-feux), l'apparition de nouveaux variants ou encore le début d'une campagne de vaccination.

Face à cela, le formalisme à temps discret ne présente aucune implémentation directe. En revanche, de par la présence des relations de récurrence, les implémentations peuvent se faire intuitivement avec des rudiments d'algorithmique. Toutefois, pour obtenir, un code performant (*i.e.* s'exécutant rapidement), il faudra parfois recourir à des notions de programmation plus avancées pour optimiser la rapidité. Cela peut parfois passer par une meilleure gestion de la mémoire, voire utiliser des langages de programmation de plus bas niveau type C++ — ou le

paquet Rcpp [EDDELBUETTEL et FRANÇOIS 2011] dans R.

Enfin, vient le formalisme basé sur des EDP; sans aucun doute celui pour lequel l'implémentation est la plus compliquée. En effet, il n'existe pas de méthode générique de résolutions d'EDP tant les problèmes peuvent être divers (premier ou second ordre — voire plus —, linéaire ou non-linéaire) où les flux ne se traitent pas de la même manière que les problèmes de diffusion, sans même parler de la diversité des conditions aux bords possibles. L'absence de solveur universel conduit en général à choisir une méthode à implémenter pour chaque problème particulier.

La méthode la plus simple, qui n'est pas la plus précise, correspond au schéma d'Euler. Il est possible de l'implémenter facilement pour une équation de type McKendrick–von Foerster : $u_t + u_a = -f(a)u$, où u_t est la dérivée par rapport à t de $u(t, a)$, une fonction à deux variables qui peut par exemple correspondre à $I(t, \tau)$ dans nos exemples précédents. Le schéma d'Euler associé est

$$\frac{u(t + \Delta t, a) - u(t, a)}{\Delta t} + \frac{u(t + \Delta t, a) - u(t + \Delta t, a - \Delta a)}{\Delta a} = -f(a)u(t + \Delta t, a),$$

ce qui donne après réécriture

$$u(t + \Delta t, a) = \frac{u(t, a) + \frac{\Delta t}{\Delta a}u(t + \Delta t, a - \Delta a)}{1 + \frac{\Delta t}{\Delta a} + \Delta t f(a)}.$$

Sous réserve de la connaissance de f , de la condition initiale $u(0, a)$ et de la condition au bord $u(t, 0)$, il est possible résoudre itérativement l'équation. Plus le choix de Δt et Δa est petit, plus la résolution du système est précise, mais plus elle est computationnellement coûteuse.

La précision sera particulièrement nécessaire pour les équations dites “raides”, qui impliquent des changements brusques et forts engendrant une grande instabilité numérique.

La rapidité d'exécution du système a une importance majeure. En effet, il n'est pas rare qu'il soit nécessaire d'exécuter nombre de fois le même système notamment pour inférer des paramètres ou réaliser des analyses de sensibilité.

2.3 Inférence statistique

L'épidémiologie quantitative repose sur des méthodes d'inférences statistiques, dont on rappelle ici les rudiments. Deux grands paradigmes s'opposent : l'inférence fréquentiste et l'inférence bayésienne.

L'un comme l'autre nécessite des données. Plus les données seront précises et nombreuses, plus les résultats inférés pourront être informatifs et utiles.

2.3.1 Fréquentisme et bayésianisme

L'usage des statistiques, qu'elles soient fréquentistes ou bayésiennes, permet d'apporter des éléments de solution à beaucoup de problématiques reposant sur l'exploitation de données. On circonscrit ici l'usage des statistiques aux statistiques descriptives qui décrivent une ou des caractéristiques d'une population donnée.

L'approche fréquentiste s'est d'abord historiquement imposée dans beaucoup de travaux faisant appel à l'inférence statistique⁶. Cette approche consiste souvent à produire une estimation centrale d'un paramètre (*e.g.* la probabilité de mourir si infection pour une classe d'âge donnée) pour décrire la population associée à un intervalle de confiance⁷. La valeur de ce paramètre correspond bien souvent à la moyenne (parfois plus rarement la médiane) du paramètre observé dans la population⁸. Dans son expression la plus banale, la moyenne est donnée par $\bar{y} = \sum_{i=1}^n y_i / n$, où n représente le nombre d'observations et y_i la valeur numérique de l'observation (ici considérée comme scalaire). L'intervalle de confiance à $x\%$ associée centré sur la moyenne sera alors

$$\left[\bar{y} - q_\alpha \frac{\sigma_y}{\sqrt{n}} \quad ; \quad \bar{y} + q_\alpha \frac{\sigma_y}{\sqrt{n}} \right],$$

où q_α est le quantile d'ordre $\frac{1-x}{2}$ de la loi normale centrée-réduite et σ_y l'écart-type de la population⁹. L'intervalle de confiance à $x\%$ (souvent 95) signifie que si l'échantillonnage était effectué aléatoirement 100 fois dans la même population et les mêmes conditions, alors la moyenne (ou médiane) estimée serait dans cet intervalle $x\%$ du temps. (Personne n'affirme que le paramètre se trouve dans cet intervalle avec 95 % de certitude.) Que cet intervalle soit centré sur l'estimateur (le cas le plus récurrent) ou unilatéral en englobant l'estimateur (pour le borner à une valeur minimale ou maximale), il repose sur une hypothèse de normalité de la distribution de la moyenne du paramètre à estimer.

Le choix de cette approche indique bien souvent que l'utilisateur se concentre sur la valeur centrale du paramètre, sa dispersion étant considérée comme secondaire. L'incertitude représentée par l'intervalle de confiance est considérée ici comme une donnée supplémentaire

6. Certes les statistiques fréquentistes se sont imposées à la fin du XIX^{ème} siècle, soit après l'apparition du théorème de Bayes dont découlent les statistiques bayésiennes. L'antériorité fait ici référence à l'usage majoritaire et non pas la date d'apparition ou des avancées de chacune des approches.

7. Il découle beaucoup de choses de l'approche fréquentiste, mais pour le sujet (très) restreint des paramètres des systèmes d'équations différentielles représentant des modèles compartimentaux en épidémiologie, les paramètres utilisés (*e.g.* β, γ) sont souvent des valeurs uniques associées à une métrique quantifiant l'incertitude.

8. Considérant qu'il n'y a pas de biais dans la population. Dans le cas contraire, il existe parfois (pas toujours) des méthodes pour corriger le biais.

9. Cette définition est purement illustrative. Dans la pratique, on ignore parfois l'écart-type, qu'il faut aussi estimer au préalable, changeant ainsi la construction de l'intervalle de confiance.

à intégrer pour aider à quantifier l'incertitude de la sortie finale du modèle épidémiologique.

Au-delà de ces considérations techniques, s'exprime aussi une différence d'ordre philosophique entre les deux approches. Le fréquentisme part du postulat de base que les probabilités existent objectivement et que la répétition d'épreuves supposées indépendantes et identiquement distribuées permet de les mesurer (grâce à la loi des grands nombres). Tandis que le bayésianisme assume la subjectivité et ne prétend mesurer qu'une distribution de croyance.

L'approche bayésienne s'en distingue à plusieurs titres. En plus des données initiales communes à l'approche précédente, l'utilisateur doit fournir un résultat *a priori*, souvent noté $p(\theta)$, qui prendra la forme d'une distribution de valeurs possibles dépendant du paramètre θ . Le résultat de l'inférence se présentera sous la forme d'une distribution *a posteriori*, notée $p(\theta|d)$ et donnée par

$$p(\theta|d) = \frac{p(d|\theta) \cdot p(\theta)}{p(d)},$$

où d représente les données observées, $p(d|\theta)$ la fonction de vraisemblance et $p(d)$ la vraisemblance marginale. Ce qui représente une réécriture du théorème de Bayes [BAYES et PRICE 1763]. En utilisant la distribution $p(\theta|d)$ pour calculer des statistiques de résumé (*e.g.* moyenne, médiane), on peut obtenir une correspondance avec l'approche fréquentiste. Il faut néanmoins garder à l'esprit que cela entraîne une perte d'information, d'autant plus si la distribution est asymétrique, bimodale ou autre.

Il est aussi possible de construire des intervalles pour quantifier une forme (différente) d'incertitude. On les appelle intervalles de crédibilité (ou *high posterior density intervals*). Un intervalle de crédibilité à $x\%$ de type $[a; b]$ pour le paramètre μ signifie que

$$\Pr(a \leq \mu \leq b) = x.$$

La signification est ici différente de l'intervalle de confiance dans la mesure où il est ici question de *croire* que le paramètre μ se situe dans cet intervalle avec $x\%$ de certitude.

2.3.2 Modèles linéaires

Nombre de paramètres utilisés dans les modèles épidémiologiques proviennent de la littérature, le plus souvent d'estimations de modèles linéaires. Ces derniers regroupent toute une panoplie de modèles statistiques de régressions basées sur des distributions de probabilités canoniques ou construites. En pratique, l'utilisateur possède un jeu de variables à expliquer (Y_i) en tentant de les relier à des covariables ($\mathbf{X}_i = (1, X_i^1, \dots, X_i^n)$) à travers l'usage d'un modèle f paramétré par $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n)$:

$$Y_i = f(\mathbf{X}_i \cdot \boldsymbol{\beta}) + \varepsilon_i,$$

où ε_i représente un terme d'erreur. Le paramètre β sélectionné est celui qui maximise un critère choisi sur les termes d'erreurs $e = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)$. Le qualificatif *linéaire* vient du fait que peu importe le choix de f , les covariables \mathbf{X}_i et les paramètres β s'y expriment comme une combinaison linéaire

$$\mathbf{X}_i \cdot \beta = \beta_0 + \beta_1 X_i^1 + \dots + \beta_n X_i^n.$$

Notons qu'à travers ces modèles linéaires, on exprime uniquement des corrélations entre Y_i et \mathbf{X}_i et on n'établit aucune causalité.

La popularité de ces modèles en épidémiologie vient de leur flexibilité. Déjà, de par le choix de f , il est possible d'exprimer un large éventail de relations entre la variable à expliquer et les covariables (peu importe la nature des variables), ce qui fait qu'il n'est pas rare de trouver un modèle *adéquat*¹⁰.

Ensuite, la possibilité d'exprimer une variable en fonction de plusieurs covariables simultanément permet de corriger les biais qui pourraient facilement émerger entre la population et l'échantillon (*e.g.* âge, sexe, revenus économiques). Cela permet aussi d'éviter d'associer un effet trop fort à une covariable dont l'importance serait surestimée par l'absence d'autres facteurs clés qui pourraient y être corrélés.

Il existe aussi la possibilité d'ajouter à ces modèles des effets aléatoires permettant prendre en compte l'hétérogénéité qui résulte de l'aléa biologique individuel. Par exemple, lors d'un suivi longitudinal, chaque individu aura une réaction propre dans la cinétique étudiée, qui ne sont pas toujours pertinentes dans l'étude de la cinétique générale.

Ces modèles s'avèrent particulièrement précieux pour les études descriptives à l'échelle de populations, permettant notamment de paramétrer les modèles compartimentaux. Ils ne sont cependant à même d'être informatifs que si les données initiales sont suffisamment nombreuses et pertinentes pour répondre aux questions posées.

Ces modèles linéaires peuvent aussi bien s'inscrire dans le paradigme fréquentiste que bayésien, laissant une fois de plus le choix (et sa justification) à l'utilisateur.

2.3.3 Inférence du nombre de reproduction

Un autre type d'inférence pertinent vis-à-vis de l'épidémiologie concerne l'estimation du nombre de reproduction temporel, qui ne repose pas sur des modèles linéaires et recourt à un usage avancé des probabilités et des techniques statistiques.

10. Rappelons une nouvelle fois que tous les modèles sont faux, mais qu'ils demeurent bien souvent utiles. Un modèle adéquat est un modèle dont les hypothèses de travail sont respectées, avec l'incertitude de l'estimation bien quantifiée. Le modèle est alors informatif (quand bien même l'incertitude serait grande — c'est une information en soi).

On peut distinguer deux des grandes approches pour l'inférence du $\mathcal{R}(t)$, qui sont implémentées dans R à travers le paquet `EpiEstim` [CORI 2021]. Toutes deux ont besoin pour fonctionner de séries d'incidences $y(t)_{t \geq 0}$ correspondant au nombre de nouveaux cas recensés chaque jour ainsi que d'un temps de génération $\omega(a)$. Le nombre de reproduction temporel $\mathcal{R}(t)$ ne dépend généralement plus du régime exponentiel auquel est soumis le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 , notamment à cause de la déplétion des susceptibles d'une part, mais aussi des politiques sanitaires, des conditions de transmissions exogènes (*e.g.* températures en fonction des saisons) ou d'un changement de comportement de la population. Une formule générale pour le $\mathcal{R}(t)$ est

$$\mathcal{R}(t) = \frac{y(t)}{\sum_{a=0}^{\infty} y(t-a)\omega(a)},$$

où $y(t)$ représente le nombre de nouveaux cas au temps t et $\omega(\cdot)$ le temps de génération. Intuitivement, le nombre de reproduction temporel est le nombre de cas au jour t engendré par les cas apparus les jours précédents, qui sont eux-mêmes pondérés par la valeur du temps de génération.

La première approche (probabiliste) a été introduite par WALLINGA et TEUNIS [2004] est construite à partir de vraisemblances relatives. Elle considère que la vraisemblance relative que le cas i ait été infecté par le cas j est donnée par

$$p_{j \rightarrow i} = \frac{\omega(t_i - t_j)}{\sum_{i \neq k} \omega(t_i - t_k)},$$

où t_k désigne l'apparition du cas k . À partir de là, le nombre de reproduction effectif du cas j suit une loi de probabilité correspondant à une somme de Bernoulli de paramètres correspondant aux vraisemblances relatives de tous les cas i que le cas j a possiblement infectés :

$$\mathcal{R}_j \sim \sum_{i=1}^n \text{Bernoulli}[p_{j \rightarrow i}],$$

où n représente la taille totale des cas documentés¹¹. L'estimation de $\mathcal{R}(t)$ est alors la moyenne des espérances des nombres de reproduction effectifs de tous les cas qui sont déclarés au jour t , soit

$$\mathcal{R}(t) = \frac{1}{y_t} \sum_{j|t_j=t} \mathbf{E}[\mathcal{R}_j] = \frac{1}{y_t} \sum_{j|t_j=t} \sum_{i=1}^n p_{j \rightarrow i}.$$

Ce calcul du nombre de reproduction est rétrospectif. Il n'est possible qu'une fois que tous les cas engendrés par le cas j aient été déclarés — ou alors soumis à une censure à droite qui induira une sous-estimation.

La deuxième approche développée par CORI *et al.* [2013] considère que la série d'incidence

11. Notons que la formule dans la publication initiale prend aussi en compte le nombre de cas importés q dans la population qui est ici laissé de côté pour plus de clarté.

y_t est une trajectoire d'un processus stochastique $(I_t)_{t \geq 0}$ dont l'espérance dépend du nombre de reproduction

$$\mathbf{E}[I_t] = \mathcal{R}(t)\Lambda_t \quad \text{où} \quad \Lambda_t = \sum_{a=1}^t I_{t-a}\omega(a).$$

Plus précisément, $(I_t)_{t \geq 0}$ suit ici un processus de Poisson

$$\mathbf{Pr}[I_t | I_0, \dots, I_{t-1}, \omega, \mathcal{R}(t)] = \frac{[\mathcal{R}(t)\Lambda_t]^t \exp(-\mathcal{R}(t)\Lambda_t)}{I_t!}.$$

L'inférence (bayésienne) de $\mathcal{R}(t)$ devient alors (relativement) simple au prix de deux hypothèses supplémentaires. La première consiste à considérer que la transmissibilité est constante sur une fenêtre de temps $[t-\tau+1; t]$ (dont la durée τ est arbitraire). Cette contrainte assure l'indépendance de $(I_{t-\tau+1}, \dots, I_t)$ rendant le calcul de $\mathbf{Pr}[I_{t-\tau+1}, \dots, I_t | I_0, \dots, I_{t-\tau}, \omega, \mathcal{R}(t, \tau)]$ beaucoup plus simple, puisqu'il devient alors

$$\mathbf{Pr}[I_{t-\tau+1}, \dots, I_t | I_0, \dots, I_{t-\tau}, \omega, \mathcal{R}(t, \tau)] = \prod_{s=t-\tau+1}^t \frac{[\mathcal{R}(t, \tau)\Lambda_s]^{I_s} \exp(-\mathcal{R}(t, \tau)\Lambda_s)}{I_s!},$$

où $\mathcal{R}(t, \tau)$ est nombre de reproduction (constant) sur la fenêtre $[t-\tau+1; t]$.

Ensuite, on impose que la loi *a priori* de $\mathcal{R}(t, \tau)$ soit une $\text{Gamma}(a, b)$ ¹². Ce choix simplifie le calcul analytique de la distribution *a posteriori*. En particulier,

$$\mathcal{R}(t, \tau) \sim \text{Gamma}\left(a + \sum_{s=t-\tau+1}^t I_s \ ; \ \left[\frac{1}{b} + \sum_{s=t-\tau+1}^t \Lambda_s\right]^{-1}\right).$$

Il est alors possible retrouver l'estimation de $\mathcal{R}(t, \tau)$ qui correspondra à l'espérance de loi.

Cette approche nécessite de choisir une fenêtre τ sur laquelle la transmissibilité est constante. Cette durée est arbitraire et à l'appréciation de l'utilisateur¹³. Le choix d'une fenêtre τ trop grande entraînera un lissage conséquent sur l'estimation de $\mathcal{R}(t)$, ce qui limitera la propension à détecter des changements. À l'inverse, supposer une fenêtre τ trop petite permet de capter les changements, mais génère un aléa statistique relativement important.

Une différence fondamentale avec l'approche précédente vient du fait qu'ici le calcul n'est plus rétrospectif, mais prospectif : il est supposé que ce sont les individus infectés au temps t qui engendreront en moyenne $\mathcal{R}(t)$ infections si les conditions restent inchangées sur leur période

12. Le choix d'une loi Gamma n'a ici rien de biologique, mis à part la positivité du support de la loi. Il existe en statistiques bayésiennes des lois *a priori* dites *conjuguées* (à la vraisemblance) dont on sait qu'elles aboutissent à des lois *a posteriori* de la même famille. Cela permet d'alléger les calculs par le biais de résultats analytiques déjà partiellement connus. Ce qui peut parfois se révéler pratique lorsque l'on cherche comme ici avant tout une estimation de la moyenne tout en ayant que très peu d'information sur la distribution générale.

13. La notice d'EpiEstim aide l'utilisateur à choisir τ en fonction de critères sur le coefficient de variation. Cela dit, l'utilisateur doit néanmoins faire un choix qui devient alors dépendant du coefficient de variation.

d'infectiosité. Cette approche a été plébiscitée pendant la gestion sanitaire en permettant de connaître au plus rapidement les effets des différentes interventions non-pharmaceutiques [GOSTIC *et al.* 2020].

Les deux versions présentées ici partagent des hypothèses communes, notamment la nécessité de fournir une série d'incidence et d'un temps de génération. Dans la pratique, on ne connaît que rarement le temps de génération d'une épidémie, que l'on remplace par l'intervalle sériel, qui a la même moyenne. Les deux paquets présentés ici proposent des fonctions pour estimer ces intervalles, soit de façon paramétrique avec des lois à support positif non borné (*e.g.* log-normal, Gamma, Weibull) soit de façon empirique. Les différents arguments permettent en général à l'utilisateur de pouvoir répercuter l'incertitude qui subsiste sur l'intervalle sériel sur l'estimation du $\mathcal{R}(t)$.

Aucune hypothèse particulière n'est en théorie faite sur la série d'incidence. Elle est le fruit d'observations exogènes qui motivent l'estimation du nombre de reproduction. Notons qu'il peut parfois y exister des biais pratiques à prendre en compte. Par exemple, pour l'épidémie de COVID-19 en France, les séries d'incidences étaient marquées par une faible remontée des cas le week-end, produisant des artefacts dans l'estimation. Une série d'incidence parfaite serait exhaustive et les cas seraient déclarés le jour même. Dans la pratique, on peut se contenter d'une série dont le taux de remontée serait constant et où les délais de remontée de cas seraient (si possible constant et) court en regard de l'intervalle sériel [REYNÉ, DANESH *et al.* 2020].

Une des originalités de l'épidémie de COVID-19 est que l'estimation du nombre de reproduction à des fins de surveillance s'est souvent faite sur les séries d'incidences des nouveaux cas (ce qui est classique) mais aussi sur les séries d'incidences d'admissions à l'hôpital ou en service de réanimation. En effet, les séries d'incidences sur les nouveaux cas présentaient plusieurs défauts. D'abord, toutes les personnes n'ont pas la même indication de dépistage (se savoir cas-contact, attente de l'apparition de symptômes, médiatisation de l'épidémie, refus du dépistage). Ensuite, les remontées des cas n'ont pas été homogènes sur l'ensemble du territoire et ont changé au cours du temps (avec la médiatisation de l'épidémie ou l'apparition des autotests par exemple). Si l'estimation reste possible, il devient difficile de quantifier l'incertitude inhérente à ces changements qui ne sont pas pris en compte par les méthodes d'estimations.

Les séries d'incidences d'admissions à l'hôpital ou en service de réanimation ont été moins impactées par ces changements, car la collecte des données se voulait harmonisée à l'échelle nationale (même si tout n'a pas été parfait), et que la probabilité d'être hospitalisé n'a pas changé avant l'arrivée du variant Alpha et des vaccins. Cela dit, ces séries-là n'indiquent pas le statut de l'épidémie au temps t puisqu'il y a des délais entre l'infection des individus et leurs admissions dans les services hospitaliers. La fiabilité de ces estimations peut être problématique

quand la temporalité de la gestion de l'épidémie est du même ordre de grandeur que ce délai¹⁴. (Ce qui peut par ailleurs indiquer une mauvaise gestion de l'épidémie.)

L'implémentation d'une application pour l'estimation du nombre de reproduction du SARS-CoV-2 avec les paquets `EpiEstim` et `RO` a été réalisée dans le cadre de cette thèse. Les estimations se déclinent sur plusieurs échelles territoriales (départements, régions, pays) grâce à plusieurs séries d'incidence (nouveaux cas, nouvelles hospitalisations, nouveaux décès). Les détails sont disponibles dans l'ANNEXE C.

Nous n'avons que très peu mentionné ici l'estimation du nombre de reproduction de base. L'estimation du \mathcal{R}_0 se concentre sur les débuts de l'épidémie lorsque le régime de l'épidémie est considéré comme exponentiel et peu marqué par des changements d'INP [L. F. WHITE et PAGANO 2008]. L'intervalle de temps considéré pour le début de l'épidémie peut notamment influencer sur l'estimation du \mathcal{R}_0 [DANESH et ALIZON 2020]. La difficulté vient souvent du fait que les systèmes de surveillance ne sont pas toujours en place et opérationnels. Les données présentent aussi parfois de l'aléa dû à la nature stochastique du début des épidémies (*e.g.* des événements de super-propagation qui ne seraient pas lissés par un nombre de cas suffisamment grand par ailleurs).

2.4 Analyse de sensibilité

Il n'aura échappé à personne que cette introduction méthodologique est parsemée d'une multitude de choix arbitraires à faire par le modélisateur. D'une part, cela rappelle l'importance de la répliquabilité des résultats par différents utilisateurs sur des données similaires (ou identiques) pour vérifier la concordance des résultats. (Si plusieurs études vont dans le même sens et s'accordent, c'est mieux).

D'autre part, cela rappelle aussi à chacun que les résultats ne sont valables que lorsque leurs limites sont suffisamment explicites. Si la quantification de l'incertitude est au cœur de la démarche scientifique, l'incertitude numérique inférée à travers les modèles compartimentaux ou statistiques ne suffit pas toujours à rendre les résultats robustes. En effet, une (grosse) part de la variabilité des résultats provient des hypothèses de travail, qu'il faut prendre en compte et si possible quantifier. La façon la plus commune pour ce faire consiste à réaliser une analyse de sensibilité.

14. On parle ici de délai moyen, fixe, même si dans la pratique il suit une distribution. Pour faire les choses bien, d'aucuns estiment qu'il faudrait faire la déconvolution entre la série d'incidence d'admission et la distribution du délai pour retrouver la série d'incidence sur laquelle réaliser les estimations du $\mathcal{R}(t)$ [GOSTIC *et al.* 2020].

La partie qui suit est en grande partie tirée du livre « *Global Sensitivity Analysis : The Primer* » de [SALTELLI et al. \[2008\]](#). Le propos est néanmoins traduit et adapté aux modèles compartimentaux.

L'analyse de sensibilité a pour but principal de réattribuer la variabilité de la sortie d'un modèle (déterministe, statistique, voire une boîte noire quelconque) aux différents paramètres et entrées du modèle considéré. Pour cela, on considère un modèle quelconque f qui prend en entrée $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$ et renvoie en sortie Y tel que

$$Y = f(\mathbf{X}).$$

Notons qu'ici Y et \mathbf{X} n'appartiennent pas à des domaines mathématiques bien définis et peuvent être aussi divers que possible. De la même manière, f est un modèle au sens épistémologique et ne se restreint aucunement aux modèles vus précédemment; il n'a pas besoin d'être explicite, juste de produire une sortie Y dès lors qu'il reçoit en entrée \mathbf{X} . Les méthodes à utiliser pour réaliser l'analyse diffèrent, mais le principe général demeure le même.

L'intérêt de cette démarche est multiple et dépend parfois de ses résultats. Elle sert d'abord à identifier les sources d'incertitudes dans les résultats. Il est en effet très important (et informatif) de savoir si lorsqu'un paramètre d'entrée X_p change (relativement) faiblement, il produit de grandes variations d'ordre de grandeur dans la sortie du modèle. Cela nécessite de porter une attention particulière et documentée à la paramétrisation du paramètre. Parfois, il est possible de diviser ce paramètre en sous-paramètres pour mieux identifier la source de l'incertitude, mais ce n'est pas toujours le cas. On peut alors envisager plusieurs scénarios avec plusieurs paramétrisations pour X_p pour essayer d'être un peu exhaustif.

À l'inverse, un paramètre X_p qui changeant beaucoup sans apporter de variabilité dans la sortie du modèle peut très bien être fixé sans conséquences pour la sortie.

Les paramètres X_p peuvent par exemple représenter simplement des paramètres biologiques (*e.g.* le taux de clairance γ) d'un système d'équations différentielles représentant un modèle compartimental. Dans ce cas-ci, il s'agit d'essayer d'attribuer l'impact particulier de ce paramètre sur la variabilité générale du système. Ainsi, cela va au-delà de la construction d'un intervalle de confiance pour la dynamique épidémique, qui prendrait en compte l'incertitude de tous les paramètres simultanément).

Mais X_p peut aussi intégrer des choix moins souvent discutés qui relèvent bien souvent d'hypothèses de travail. Par exemple, X_p peut représenter le choix du paradigme pour la force d'infection (densité-dépendante ou fréquence-dépendante), l'ajout ou le retrait d'un compartiment ou encore la version à temps discret du système d'EDO. Ce qui peut être inclus

dans l'analyse de sensibilité est sans réelle limite, si ce n'est les contraintes de temps (et parfois de puissance de calcul) qui s'appliquent aux utilisateurs. Cela peut être une manière élégante de quantifier l'incertitude qui surviendrait du choix d'une hypothèse de travail au détriment d'une autre, tout aussi défendable.

Une des approches les plus simples pour réaliser une analyse de sensibilité sont celles de type *one-at-a-time*. Elles consistent à changer un paramètre X_p à la fois, et évaluer le changement produit dans la sortie du modèle. Ce type de méthode n'est pertinent que dans des cas précis où les paramètres X_p n'interagissent pas entre eux. Dès lors que des interactions apparaissent, il vaut mieux privilégier les approches dites *globales*, qui évaluent l'impact de tous les paramètres et leurs interactions simultanément (dans le calcul seulement, le résultat décompose toujours l'incertitude pour chaque paramètre).

Parmi toutes les approches globales qui existent, le choix se fait en fonction de plusieurs critères : la nature de la variable réponse Y , le temps de calcul de f , le nombre et le type de paramètres d'entrées ou encore la non-linéarité du modèle. Pour des variables Y quantitatives, on peut notamment mentionner des méthodes basées sur la décomposition de la variance¹⁵. Parmi ces méthodes, on peut mentionner celle basée sur les indices de Sobol. La méthode part de la décomposition suivante de Y :

$$Y = f_0 + \sum_i f_i + \sum_i \sum_{j>i} f_{ij} + \sum_i \sum_{j>i} \sum_{k>j} f_{ijk} + \dots + f_{12\dots n},$$

où $f_0 = \mathbf{E}[Y]$, $f_i = \mathbf{E}[Y|X_i] - f_0$ et $f_{ijk} = \mathbf{E}[Y|X_i, X_j, X_k] - f_0 - f_i - f_j - f_k - f_{ij} - f_{ik} - f_{jk}$. On remarque d'une part que Y est toujours bien considéré comme une variable aléatoire (les espérances conditionnelles étant des variables aléatoires), d'autre part, que $Y \in L^2(\Omega, \sigma(\mathbf{X}), \mathbf{P})$ est ainsi vu comme la somme de ses projections dans tous les sous-espaces de type $L^2(\Omega, \sigma(X_i, X_j, X_k), \mathbf{P})$ ¹⁶. Le fait de retirer à chaque terme f_{ijk} les termes d'ordres inférieur (f_0, f_i et f_{ij}) garantit l'orthogonalité avec les termes précédemment introduits¹⁷, évitant ainsi les redondances et garantissant l'égalité.

Cette décomposition en termes orthogonaux¹⁸ entre chacun des termes permet de décomposer la variance de Y comme la somme des variances de chacun des termes. En particulier,

15. La notion de variance ne vient pas de la nature déterministe ou stochastique du modèle. Il s'agit ici de la variance empirique de Y , produite par les différents jeux de paramètres \mathbf{X} à travers le modèle f .

16. Rappelons d'une part que la tribu $\sigma(\mathbf{X})$ est la tribu engendrée par les variables aléatoires (X_1, \dots, X_p) et peut à ce titre être vue comme la réunion de toutes les sous-tribus engendrées par tous les éléments de l'ensemble des parties de \mathbf{X} — tous les sous-ensembles (X_i, X_j, X_k) possibles. D'autre part, la notion d'espérance conditionnelle $\mathbf{E}[Y|X_i, X_j, X_k]$ peut-être vue comme le projeté orthogonal de Y sur l'espace $L^2(\Omega, \sigma(X_i, X_j, X_k), \mathbf{P})$.

17. Notons bien que les termes f_i ainsi définis ne sont alors plus les projections orthogonales de Y sur $L^2(\Omega, \sigma(X_i), \mathbf{P})$.

18. Sous l'hypothèse implicite que les toutes variables X_i et X_j sont orthogonales deux à deux.

$\mathbf{Var}(f_i) = \mathbf{Var}(\mathbf{E}[Y|X_i])$ correspond à la part de la variance de Y attribuée à X_i — on peut grossièrement interpréter $\mathbf{E}[Y|X_i]$ comme les valeurs possibles Y lorsque tous les paramètres X_j sont fixés sauf X_i . L'indice de Sobol pour X_i est ainsi défini par

$$S_i = \frac{\mathbf{Var}(\mathbf{E}[Y|X_i])}{\mathbf{Var}(Y)}.$$

Les indices de premier ordre S_i sont appelés les indices principaux et informent de la proportion de la variance de Y attribuée au seul paramètre X_i . Les indices d'ordres supérieurs, de type $S_{ijk} = \mathbf{Var}(f_{ijk})/\mathbf{Var}(Y)$ déterminent la part de la variance attribuée à l'interaction seule de X_i, X_j et X_k . Enfin, il est possible de calculer les indices totaux définis par

$$S_i^T = 1 - \frac{\mathbf{Var}(\mathbf{E}[Y|\mathbf{X}_{-i}])}{\mathbf{Var}(Y)},$$

où \mathbf{X}_{-i} est égal à \mathbf{X} privé de X_i . Ces indices-là donnent la part de la variance attribuée à X_i et à toutes ses interactions¹⁹.

Cette méthode permet donc de mesurer l'impact de chaque paramètre sur la variance de Y . Les modèles en épidémiologie n'étant pas souvent linéaires, et les interactions entre paramètres étant parfois essentielles, cette méthode peut d'avérer utile pour identifier éventuellement rapidement les limites d'un modèle donné.

Il existe d'autres méthodes d'analyse de sensibilité, mais l'idée globale reste la même : il s'agit toujours d'évaluer l'impact des paramètres d'entrée sur la sortie du modèle considéré.

Notons pour finir que l'analyse de sensibilité est elle-même une succession de choix qui peut être jugée arbitraire. Il n'est donc jamais question d'objectiviser une démarche qui ne le sera jamais entièrement. Toutefois, cela représente un outil supplémentaire pour mieux connaître l'incertitude des résultats produits.

2.5 Dans cette thèse

Dans cette thèse, tous les modèles présentés reposent sur des systèmes d'EDP. Le choix de ce formalisme au détriment des autres n'est pas toujours explicité, si ce n'est par l'aspect non-markovien. De par certains aspects, l'usage des EDP au détriment des EDO apportera parfois un avantage certain ; dans ces cas-là, cela sera mis en exergue.

Les CHAPITRES 3 et 4 sont focalisés sur l'épidémie de COVID-19 en France, sur plusieurs échelles de temps. Bien que ce soient les parties les plus appliquées (et qui recourent le plus à des

19. La somme de tous les indices totaux S_i^T est supérieure à 1, car les interactions entre X_i et X_j seront comptabilisés à la fois dans S_i^T et S_j^T .

données empiriques), elles n'en demeurent pas moins théoriques de par leur questionnement. Le CHAPITRE 5 s'intéresse à la définition de l'efficacité de l'immunité, et de comment la modéliser. Le CHAPITRE 6 essaye d'intégrer une composante évolutive dans la sélection des différents VOC qui ont pu émerger. Enfin, le CHAPITRE 7 essayera de déterminer et de discuter les points à retenir de cette thèse.

Chapitre 3

Épidémiologie







Ce chapitre a consisté à modéliser la propagation de l'épidémie de COVID-19 en France en 2021. Au début de cette année-là, la campagne de vaccination commença et l'apparition du variant Alpha fit son apparition en France métropolitaine. Six mois plus tard, le variant Delta fit à son tour son apparition. Les données utilisées dans ce travail s'arrêtent peu après l'apparition de ce VOC-là.

L'approche choisie est non-markovienne, basée sur des EDP. Cependant, ce travail a été frappé des aléas de la recherche en temps réel sur le COVID-19, avec des changements d'orientation au cours des avancées et l'apparition de nouvelles données. Il a notamment bénéficié en cours de route de l'obtention de matrices de contact hebdomadaires suite au suivi de contact de l'Assurance Maladie.

Dès lors, le travail s'est moins focalisé sur l'hétérogénéité de l'histoire de vie du SARS-CoV-2 que sur l'hétérogénéité structurelle de la population. En effet, les matrices de contact à notre disposition présentaient de fortes disparités d'une semaine à l'autre. La question du choix de la matrice de question est alors devenue centrale. Une analyse de sensibilité a permis de souligner que le choix de la matrice de contact (*i.e.* la structure de la population) est le paramètre qui impacte le plus le résultat final. Ce qui peut questionner dans la mesure où ce paramètre est en général fixé *a priori* et ne varie pas dans les modèles; là où il est changeant *in vivo*.

Ce travail a été publié début 2022 dans *Mathematical Modelling of Natural Phenomenon* [REYNÉ, RICHARD *et al.* 2022] sur la base d'une relecture effectuée par *PCI Math & Comp Biol* [LIAO 2022].

Non-Markovian modelling highlights the importance of age structure on Covid-19 epidemiological dynamics

 Bastien Reyne¹,  Quentin Richard¹,  Christian Selinger^{1,2=},  Mircea T. Sofonea¹⁼, 
Ramsès Djidjou-Demasse¹⁼,  Samuel Alizon^{1,3=*}

1 MIVEGEC (Univ. Montpellier, CNRS, IRD) — Montpellier, France

2 Swiss TPH — Basel, Switzerland.

3 CIRB (Collège de France, CNRS, INSERM, Université PSL) — Paris, France

* corresponding author : `bastien.reyne@ird.fr`

= equal contribution

Abstract

The Covid-19 pandemic outbreak was followed by a huge amount of modelling studies in order to rapidly gain insights to implement the best public health policies. Most of these compartmental models involved ordinary differential equations (ODEs) systems. Such a formalism implicitly assumes that the time spent in each compartment does not depend on the time already spent in it, which is at odds with the clinical data. To overcome this “memoryless” issue, a widely used solution is to increase and chain the number of compartments of a unique reality (*e.g.* have infected individual move between several compartments). This allows for greater heterogeneity and thus be closer to the observed situation, but also tends to make the whole model more difficult to apprehend and parameterize. We develop a non-Markovian alternative formalism based on partial differential equations (PDEs) instead of ODEs, which, by construction, provides a memory structure for each compartment thereby allowing us to limit the number of compartments. We apply our model to the French 2021 SARS-CoV-2 epidemic and, while accounting for vaccine-induced and natural immunity, we analyse and determine the major components that contributed to the Covid-19 hospital admissions. The results indicate that the observed vaccination rate alone is not enough to control the epidemic, and a global sensitivity analysis highlights a huge uncertainty attributable to the age-structured contact matrix. Our study shows the flexibility and robustness of PDE formalism to capture national COVID-19 dynamics and opens perspectives to study medium or long-term scenarios involving immune waning or virus evolution.

Keywords: Epidemiology, infectious diseases modelling, contact matrix, partial differential equations, Covid-19.

Introduction

Shortly after the Covid-19 outbreak in late 2019, many efforts were put in diverse research areas to understand both the disease and its aetiological agent, SARS-CoV-2, and to produce tools to deal with what quickly became a pandemic. Among those areas, mathematical modelling studies proliferated to better grasp the epidemics' dynamics on a —at first— short and medium-term scale. Stochastic models were more appropriate early on to take into account the randomness of the transmission events [BENETEAU *et al.* 2021; HELLEWELL *et al.* 2020; KUCHARSKI *et al.* 2020], but they were rapidly complemented by deterministic models since many epidemics were settled within a couple of months in many countries. These modelling results provided valuable insights to guide public health policies, often on a nationwide scale [RSTB 2021].

Many of the deterministic models developed were variations of the classical Susceptible–Infected–Recovered (SIR) compartmental model and usually involved a system of ordinary differential equations (ODEs) [KEELING and ROHANI 2008]. Such a simple formalism was adapted at first given the unknowns regarding the natural history of the disease. However, the knowledge accumulated in a matter of months made it clear that several assumptions were biologically unrealistic. In particular, the residence times in various compartments were not distributed exponentially, and the related “lack of memory” (also named Markov property) — meaning that the time spent in a compartment does not depend on the time already spent in the compartment, as implicitly assumed by the ODE formalism— became particularly detrimental to short-term forecasting (see Supplementary Figure D.1 for an illustration of the impact of memory on the time spent in a compartment). For example, for the time elapsed between infection and potential hospital admission, French hospitalisation data analyses show this memoryless hypothesis does not hold [SALJE *et al.* 2020; SOFONEA, REYNÉ, *et al.* 2021]. A simple workaround to this issue consisted in adding new compartments, *e.g.* for exposed people but not yet infectious, thereby increasing the heterogeneity in the infected period. Earlier studies indeed show that the addition of intermediate compartments transforms the sum of exponentially distributed waiting times into a hypoexponential distribution [LLOYD 2001]. Accounting for memory can also be achieved by other formalisms such as discrete-time modelling, and thus be tailored to epidemiological data the time resolution of which is almost always that of the day [SOFONEA, REYNÉ, *et al.* 2021].

Nevertheless, depending on the issue dealt with by the model, sources of heterogeneity may emerge and increase the number of host categories and thus the total number of equations and parameters. With the onset of vaccination campaigns, this phenomenon became even more pronounced [KIEM *et al.* 2021; MOORE *et al.* 2021]. Even if the approach consisting in a chain of compartments in ODE systems remained a useful approximation, the initial gain

in simplicity progressively vanished, making the models increasingly difficult to analyse and parameterize.

On a longer time scale, virus evolution and the emergence of variants of concern (VOC) [DAVIES, ABBOTT, *et al.* 2021], coupled with some pre-existing unknowns regarding the behaviour of natural and vaccine-induced immune responses [ALIZON and SOFONEA 2021; ZELLWEGER *et al.* 2020], further increased the need for modelling approaches. However, even for medium or long-term projections, ODE-based approaches remain far from ideal since immunity waning may occur rapidly (at least from a prospective point of view) and might not be memoryless.

To address these issues, we use an alternate formalism relying on partial differential equations (PDEs) instead of ODEs, with which it shares similarities and simplicity in its formalism. Although models based on PDEs require an additional initial effort for parameterization, they offer increased flexibility because biological assumptions can be strongly varied without adding more compartments. Interestingly, the seminal work on the SIR model by KERMACK and MCKENDRICK [1927] was implicitly based on a PDE formalism and ODE models were simply presented as special cases when infectivity and removal rates were assumed to be constant. PDEs are often used in epidemiological models to take into account a population age-structure or a spatial structure [BRAUER, CASTILLO-CHAVEZ, and FENG 2019; HETHCOTE 2000]. PDE models can also elegantly incorporate non-linearity in models (*e.g.* for infectiousness profile [HOPPENSTAEDT 1975; INABA 2017] or immunity waning [EHRHARDT, GAŠPER, and KILIANOVÁ 2019]). Including such aspects with ODE-based models would require more effort because it would be necessary to add compartments and, therefore, change the structure of the model itself. Regarding Covid-19 epidemics, PDE based approaches have mainly been used to deal with spatial structure (*e.g.* [VIGUERIE *et al.* 2021; H. WANG *et al.* 2020]) and sometimes to add the age of infection in the model structure [RICHARD, ALIZON, *et al.* 2021; J. T. WU *et al.* 2022]. But, overall, PDE-based models of Covid-19 epidemics remain marginal compared to ODE-based models.

In this study, we build upon earlier work by RICHARD, ALIZON, *et al.* 2021, who developed a non-Markovian model structured in terms of the age of the host (in years) and of the infection (in days). We extend it by generalising the PDEs non-linear properties to vaccination status and clearance memory. More precisely, we also record the time since vaccination as well as the time since clearance (both in days). These daily time structures allow us to keep track of the time spent in each compartment, thereby providing a convenient way to correct the memory problem while limiting the number of epidemiological compartments.

We first present the details of the model and derive some of its main properties, such as the basic reproduction number. Then, we perform a sensitivity analysis to identify which parameters affect epidemiological dynamics the most. We also show that the model can be

tailored to analyse the past French Covid-19 epidemic and formulate projections regarding future trends. Finally, we discuss perspectives to extend the model and additional questions regarding Covid-19 epidemics.

Model

Model overview

The density of susceptible individuals of age $a \in [0, a_{\max}]$ at time t is denoted by $S(t, a)$. Susceptible individuals leave the compartment either by being infected, at a rate $\lambda(t, a)$ corresponding to the force of infection, or by becoming vaccinated, at a rate $\rho(t, a)$.

Infected individuals are denoted $I^\ell(t, a, i)$. The exponent $\ell \in \{m, s, d\}$ corresponds to the three types of infections: m for mild and asymptomatic cases, s for severe cases that will require hospitalization at some point before recovering, and d for severe cases that always result in the patient's death. Each of these categories of infected individuals is further stratified according to the time since infection, which is indexed by $i \in [0, i_{\max}]$. Practically, this affects the recovery rates ($\gamma^m(a, i)$ and $\gamma^s(a, i)$) and the death rate ($\mu(a, i)$), as well as the different transmission rates $\beta^\ell(a, i)$, $\ell \in \{m, s, d\}$; all of which are functions of i . The number of new mildly infected individuals at a given time t is given by the boundary condition,

$$I^m(t, a, 0) = (1 - p_a)\lambda(t, a)S(t, a), \quad (3.1)$$

where p_a is the proportion of infections that lead to severe cases for individuals of age a .

We add a similar time structure j to record time since clearance for the density of recovered individuals, $R(t, a, j)$, to account for a possible post-infection immunity waning at a rate $\sigma(a, j)$. Recovered individuals are assumed to be vaccinated at the same rate as susceptible individuals, $\rho(t, a)$. The number of newly recovered individuals of age a at time t is given by the boundary condition

$$R(t, a, 0) = \int_0^{i_{\max}} [\gamma^s(a, i)I^s(t, a, i) + \gamma^m(a, i)I^m(t, a, i)]di. \quad (3.2)$$

The density of vaccinated individuals, $V(t, a, k)$, also has its own time-structure k to capture the time since vaccination. This allows taking into account the immunity waning, $\sigma^v(a, k)$, or any temporal variation in vaccine efficacy. The number of newly vaccinated individuals is given by the boundary condition

$$V(t, a, 0) = \rho(t, a)S(t, a) + \rho(t, a) \int_0^{j_{\max}} R(t, a, j)dj. \quad (3.3)$$

Since vaccine efficacy may be imperfect, we assume that vaccinated individuals can still be infected by the virus, but at a rate reduced by $1 - \varepsilon(a, k)$ compared to susceptible unvaccinated

individuals. If the infection is mild, infected vaccinated hosts move to the $I^{mv}(t, a, i, k)$ compartment, which is separated from mild-infected former susceptible individuals to allow for reduced transmission at a rate $1 - \xi(a, k)$. Vaccinated individuals can also develop a severe form of Covid-19 following infection but at a rate reduced by $(1 - \nu(a, k))$. And therefore reduced by $(1 - \varepsilon(a, k))(1 - \nu(a, k))$ compared to susceptible individuals. Hence, the number of newly severely infected individuals of age a at time t is given by the boundary conditions

$$I^s(t, a, 0) = p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} (1 - \varepsilon(a, k))(1 - \nu(a, k))V(t, a, k)dk \right] \quad (3.4)$$

and

$$I^d(t, a, 0) = \text{ifr}_a \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} (1 - \varepsilon(a, k))(1 - \nu(a, k))V(t, a, k)dk \right], \quad (3.5)$$

where ifr_a denotes the infection fatality rate (IFR), that is the fraction of individuals of age a who die from the infection. It is worth noting that due to VOC emergence inducing an increase in virulence, both p_a and ifr_a will be scaled by κ accounting for this increase.

Regarding the infected vaccinated individuals who develop mild symptoms, the boundary conditions are

$$I^{mv}(t, a, 0, k) = [1 - \varepsilon(a, k)] [1 - (1 - \nu(a, k))p_a] \lambda(t, a) V(t, a, k) \quad (3.6)$$

and

$$I^{mv}(t, a, i, 0) = 0. \quad (3.7)$$

The model flowchart is displayed in Figure 3.1. Notice that our model only has 8 compartments. Note also that vaccines can act in three non mutually exclusive ways by decreasing the risk of being infected ($\varepsilon(a, k)$), the probability to develop severe symptoms if infected ($\nu(a, k)$), and the transmission rate if infected ($\xi(a, k)$).

The change over time, including the leaving of each compartment, is provided by the

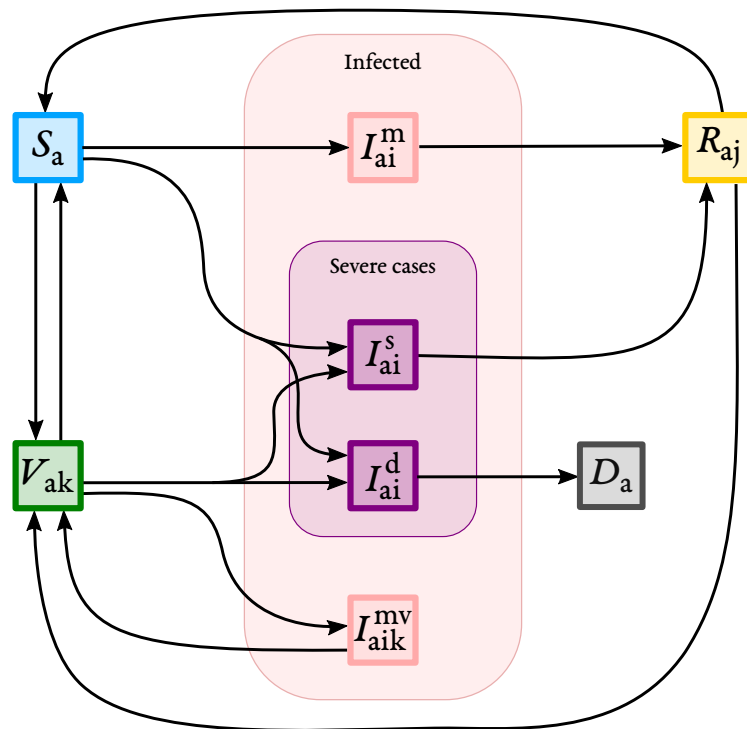


FIGURE 3.1 – **Model flowchart.** On this flowchart, subscripts denote additional structure beside time t for each compartment: a stands for the host age, i for the time since infection, j for the time since clearance, and k for the time since vaccination. Exponents indicate different types of infections: m for mild or asymptomatic cases, s for severe cases who will survive, d for cases who will die, and mv for mild infection though vaccinated host.

following PDE system, coupled with the boundary conditions (3.1)–(3.7):

$$\begin{aligned} \frac{\partial S(t, a)}{\partial t} &= -\lambda(t, a)S(t, a) - \rho(t, a)S(t, a) \\ &\quad + \int_0^{j_{\max}} \sigma(a, j)R(t, a, j)dj \\ &\quad + \int_0^{k_{\max}} \sigma^v(a, k)V(t, a, k)dk, \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\left(\frac{\partial I^m(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^m(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\gamma^m(a, i)I^m(t, a, i), \quad (3.9)$$

$$\left(\frac{\partial I^s(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^s(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\gamma^s(a, i)I^s(t, a, i), \quad (3.10)$$

$$\left(\frac{\partial I^d(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^d(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\mu(a, i)I^d(t, a, i), \quad (3.11)$$

$$\left(\frac{\partial R(t, a, j)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, a, j)}{\partial j} \right) = -\rho(t, a)R(t, a, j) - \sigma(a, j)R(t, a, j) \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial V(t, a, k)}{\partial t} + \frac{\partial V(t, a, k)}{\partial k} \right) &= -\sigma^v(a, k)V(t, a, k) \\ &\quad - (1 - \varepsilon(a, k))\lambda(t, a)V(t, a, k) \\ &\quad + \int_0^{i_{\max}} \gamma^{mv}(a, i)I^{mv}(t, a, i, k)di, \end{aligned} \quad (3.13)$$

$$\left(\frac{\partial I^{mv}(t, a, i, k)}{\partial t} + \frac{\partial I^{mv}(t, a, i, k)}{\partial i} + \frac{\partial I^{mv}(t, a, i, k)}{\partial k} \right) = -\gamma^{mv}(a, i)I^{mv}(t, a, i, k), \quad (3.14)$$

with

$$\begin{aligned} \lambda(t, a) &= \int_0^{a_{\max}} (1 - c)^2 K(a, a') \int_0^{i_{\max}} \left[\beta^m(a', i)I^m(t, a', i) + \beta^s(a', i)I^s(t, a', i) + \right. \\ &\quad \left. \beta^d(a', i)I^d(t, a', i) + \beta^{mv}(a', i) \int_0^{k_{\max}} (1 - \xi(a', k))I^{mv}(t, a', i, k)dk \right] di da', \end{aligned} \quad (3.15)$$

for any $(t, a, i, j, k) \in \mathbb{R}^+ \times [0, a_{\max}] \times [0, i_{\max}] \times [0, j_{\max}] \times [0, k_{\max}]$. Here, $K(a, a')$ is the kernel giving the mean contact rate between two individuals belonging respectively to the age classes a and a' . We also introduce efficacy, denoted c , of non-pharmaceutical interventions (NPIs) in reducing the contact rates between individuals independently of their age. We assume NPIs affect all individuals indifferently, no matter the compartment they belong to. Therefore, since both susceptibles and infected individuals are targeted, the reduction of the contact rate is a squared term.

The above system is associated with Assumption D.0.1 in Supplementary Methods and

the following initial conditions

$$\begin{aligned}
S(t = 0, \cdot) &= S_0(\cdot) \in L_+^\infty([0, a_{\max}]), \\
R(t = 0, \cdot, \cdot) &= R_0(\cdot, \cdot) \in L_+^\infty([0, a_{\max}] \times [0, j_{\max}]), \\
V(t = 0, \cdot, \cdot) &= V_0(\cdot, \cdot) \in L_+^\infty([0, a_{\max}] \times [0, k_{\max}]), \\
I^\ell(t = 0, \cdot, \cdot) &= I_0^\ell(\cdot, \cdot) \in L_+^\infty([0, a_{\max}] \times [0, i_{\max}]), \text{ for } \ell \in \{m, s, d\}, \\
I^{mv}(t = 0, \cdot, \cdot, \cdot) &= I_0^{mv}(\cdot, \cdot, \cdot) \in L_+^\infty([0, a_{\max}] \times [0, i_{\max}] \times [0, k_{\max}]).
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Notice that the well-posedness of System (3.1)–(3.16) is analysed in Supplementary Methods D.

Model parametrization

In this study, we focus on the French Covid-19 epidemic in 2021. The values used are shown in Table 3.1 along with the (French) data we use for parameter inference. Additional details about these can be found in Supplementary Methods D.

The basic reproduction number is fixed but varies in time due to the emergence of the α and δ VOCs. The α VOC was first detected in France in early January and rapidly became dominant. Therefore, the \mathcal{R}_0 retained starting in January was 4.5 [DAVIES, ABBOTT, *et al.* 2021; HAIM-BOUKOBZA *et al.* 2021]. By July, the α VOC was supplanted by the δ VOC, increasing the \mathcal{R}_0 up to 6 [ALIZON, HAIM-BOUKOBZA, *et al.* 2021a].

Regarding the modelling of vaccine efficacy, for simplicity, we neglect immune waning, *i.e.* the decrease of immunity with time, meaning that $\sigma(a, j) \equiv 0$ and $\sigma^v(a, k) \equiv 0$. This assumption is motivated by the fact that we consider a medium-term scenario and it could readily be modified. We also assume that the three types of vaccine efficacies (against reinfection, severe symptoms, and transmission) are not maximal upon entry into the vaccinated compartment. More precisely, we assume a double sigmoid curve to capture two vaccine injections (Figure D.2). The different levels of efficacy are based on the PUBLIC HEALTH ENGLAND [2021] report, and additional details are provided in the Supplementary Methods D. The vaccination rate $\rho(t, a)$ is based on the observed French data (see Supplementary Methods D for details about this implementation).

The different transmission rates $\beta^\ell(a, i)$, $\ell \in \{m, s, d\}$, are simply the generation time, weighted to correct for the possibility for individuals to leave the infected compartments before the generation time becomes null.

Concerning some age-stratified parametrization functions, we assume no differences between age groups. This assumption is either made for parsimony reasons (*i.e.* for $\gamma^m(a, i)$, $\gamma^s(a, i)$, and $\mu(a, i)$) or because of lack of information (*e.g.* for $\beta^m(a, i)$ and $\beta^s(a, i)$).

Table 3.1 – **Model parameters.** For each parameter, we indicate the default value used and the references used.

Parameter	Value	Reference
Generation time	Weibull(2.83, 5.67)	FERRETTI <i>et al.</i> [2020]
Proportion of severe cases (p_a), IFR (ifr_a) and increase in virulence (κ)	0.0113 (mean), 0.0022 (mean) and 1.65 (baseline)	CHALLENGE <i>et al.</i> [2021] , DAVIES, JARVIS, <i>et al.</i> [2021] , and VERITY <i>et al.</i> [2020a]
Mild recovery rate	Adapted	SALJE <i>et al.</i> [2020]
Severe recovery rate	Adapted	LEFRANCQ <i>et al.</i> [2021] and SALJE <i>et al.</i> [2020]
Vaccination rate	Fitted	https://data.gouv.fr
Total severity reduction	0.925 (efficacy after 2 doses)	PUBLIC HEALTH ENGLAND [2021]
Infection immunity	0.875 (efficacy after 2 doses)	PUBLIC HEALTH ENGLAND [2021]
Transmission reduction	0.75 (efficacy after 2 doses)	PUBLIC HEALTH ENGLAND [2021] (see Supplementary Methods D)
Initial proportion of recovered	0.149 [0.132 – 0.169]	HOZÉ <i>et al.</i> [2021]
Age structure	Real data	https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474
Contact matrix	—	SPF/CNAM and BÉRAUD <i>et al.</i> [2015]

Contact matrices

Due to the data available and following the parametrization relative to the severity disease, the kernel $K(a, a')$ is also given for a finite number of age classes, thus providing a contact matrix. And this contact matrix $K(a, a')$ is also an important part that needs to be defined as it will define the age-structure of the population regarding an age-severity differentiated infectious disease [VALLE, HYMAN, and CHITNIS 2013; WALLINGA, TEUNIS, and KRETZSCHMAR 2006]. In that regard, we decide to present two competing choices. The first one from BÉRAUD *et al.* [2015] was estimated to better apprehend the spread of infectious diseases. The second source of contact matrices comes from the French health agency (Santé Publique France) and the French national health insurance (CNAM). They provide Covid-19 38 week-specific contact matrices ranging from August 2020 to April 2021.

The latter reveal pronounced changes across weeks. These are most likely due to a variety of reasons such as control restrictions policies or school holidays. Interestingly, these changes do not affect all age classes in the same way (Figure 3.2).

The two sources of contact matrix also exhibit qualitative pattern differences, as illustrated in Figure 3.3. Indeed, that from BÉRAUD *et al.* [2015] gives more weight to relatively young people who tend to have contact with people close in age, such as colleagues or friends, which could be representing the active population. Furthermore, in this matrix, older people have few contacts. Conversely, SPF matrices seem to have more extra-generational contacts, which could increase the role of transmission within households.

Therefore, we included all (normalized) contact matrices in the sensitivity analysis.

Model outputs and fitting procedures

The main model outputs are population sizes of the compartments overtime for the year 2021 in France. The French publicly available hospital admission data are not stratified by age so we only use the global incidence data for parameterization and comparison purposes. In our model, incidence data in hospital admissions dynamics corresponds to the entry in the severe infection compartments ($I^s(t, a, i)$ and $I^d(t, a, i)$) with a twelve days lag [SALJE *et al.* 2020].

For each compartment dynamic, we build a 95% confidence interval using the 0.025 and 0.975 quantiles at each time step of all model runs used for the sensitivity analysis (see below).

Regarding parameter inference, we consider a daily minimal sum of squares between the data and simulations. We first fit the vaccination rate $\rho(t, a)$ on French data as detailed in Supplementary Methods D. Due to high computational cost, we fit the NPI policies efficacy only on the median trajectory (defined as the trajectory obtained using the median parameter set but with the BÉRAUD *et al.* [2015] contact matrix).

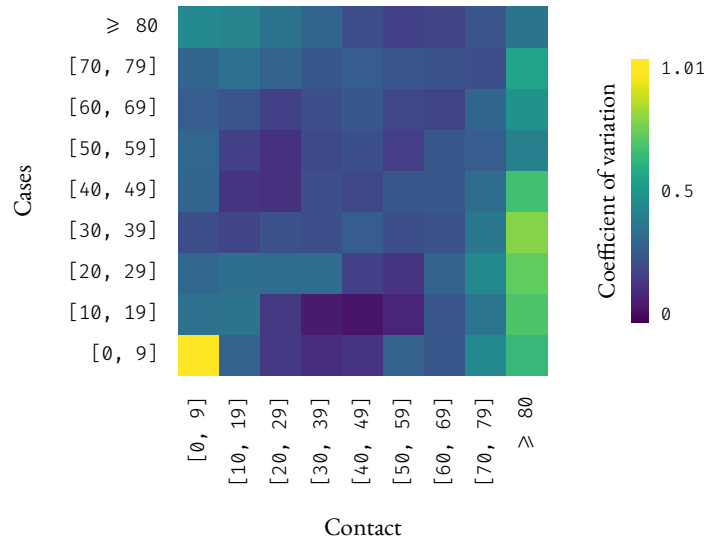


FIGURE 3.2 – Coefficients of variation of each element of the SPF/CNAM contact matrix over the 38 weeks available. The higher the value, the greater the variability in contacts between age-classes over the different weeks.

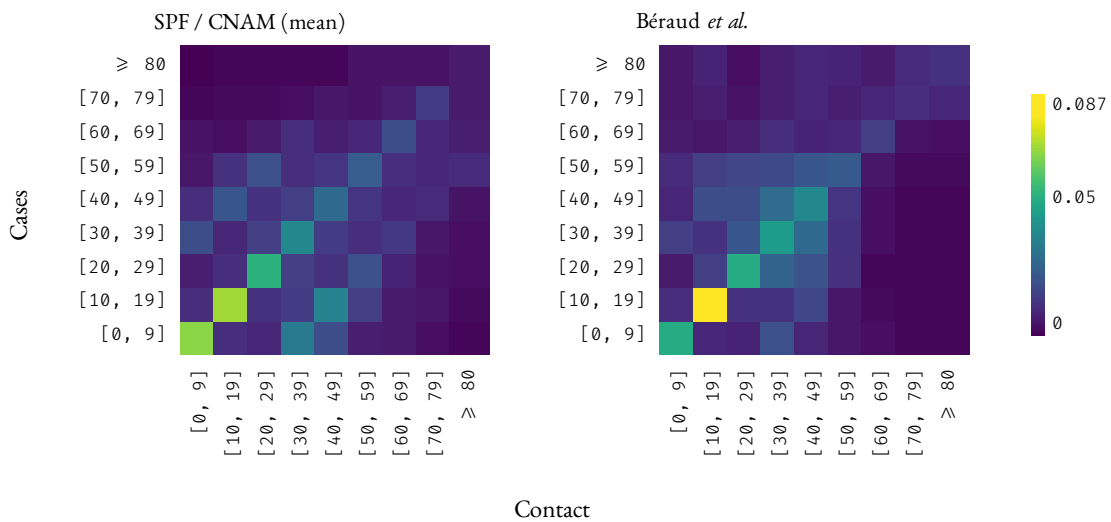


FIGURE 3.3 – **Contact matrices sources.** The first source corresponds to 38 weekly contact matrices from August 2020 to April 2021 provided by SPF / CNAM (on the left, the mean contact matrix over the 38 weeks.). The second source originates from [BÉRAUD *et al.* 2015](#) (on the right). All matrices were normalized in order to be compared.

Sensitivity analysis

We perform a variance-based sensitivity analysis to assess the robustness of the model given its inputs. We compute the Sobol main sensitivity indices for each model parameter and for each time step [SALTELLI *et al.* 2008]. For an input parameter X_i and a given day, this index reflects the fraction of the variance in the output Y (here the daily hospital admissions) and is defined by

$$S_i = \frac{\text{Var}(\mathbf{E}[Y|X_i])}{\text{Var}(Y)}.$$

The difference between the sum of the main indices and 1 corresponds to the variance originating from the interactions between all the parameters. The analysis was performed on 30,400 model runs with different parameters sets chosen using a Latin Hypercube Sampling within the ranges detailed in Table D.1.

Assessing the sensitivity of model outputs depending on the contact matrix is more delicate since drawing each matrix coefficient would be numerically too costly and drawing an entire matrix would cause a loss of information regarding the role of the different age classes. However, we possess 38 weekly contact matrices from SPF and another contact matrix from BÉRAUD *et al.* [2015]. Therefore, for each age class, we randomly draw the corresponding age class column (*i.e.* the rate of being infected for the given age class by all the age classes) among the 39 available matrices. As discussed in Section 3, the two sources of contact matrices exhibit qualitatively different patterns, suggesting potential differences in terms of within-household transmission or active population transmission patterns. To avoid giving more weight to a specific pattern, the BÉRAUD *et al.* [2015] matrix was weighted 38 times more than the SPF matrix.

Additional details regarding the sensitivity analysis can be found in Supplementary Results D.

Results

Basic reproduction number and NPIs

The basic reproduction number, denoted \mathcal{R}_0 , is a widely used metric in epidemiology because it corresponds to the average number of secondary infections caused by an infected host in an otherwise fully susceptible population [R. M. ANDERSON and MAY 1992]. Calculating it for our PDE system is not trivial and for this, we use the next generation operator approach [DIEKMANN, HEESTERBEEK, and J. A. METZ 1990; INABA 2012]. More precisely, we show that the number of new infections in individuals of age a at time t in a fully susceptible population, denoted $I_N(t, a)$, satisfies the renewal equation (see Supplementary Methods D for

details)

$$I_N(t, a) = S_0(a) \int_0^t \int_0^{a_{\max}} K(a, a') \Omega(a', i) I_N(t - i, a') da' di, \quad (3.17)$$

where $\Omega(a, i)$ can be interpreted as the infectiousness expectation of an individual of age a infected since time i and is defined by

$$\Omega(a, i) = \beta^m(a, i)(1 - p_a)\pi_m(i) + \beta^s(a, i)p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \pi_s(i) + \beta^d(a, i) \text{ifr}_a \pi_d(i),$$

where π_ℓ is the “survival” probability (*i.e.* remaining in the compartment) of infected individuals of the I^ℓ compartment. Mathematically, $\pi_\ell(a, i) = e^{-\int_0^i f_\ell(a, r) dr}$, with $f_\ell = \gamma^m, \gamma^s, \mu$, respectively, for $\ell = m, s, d$.

Following the Next Generation Theorem, the basic reproduction number \mathcal{R}_0 is calculated as the spectral radius, noted $r(U)$, of the next generation operator U defined from $L_+^1([0, a_{\max}], \mathbb{R})$ into itself by

$$U : v \mapsto S_0(\cdot) \int_0^{i_{\max}} \int_0^{a_{\max}} K(\cdot, a') \Omega(a', i) v(a') da' di.$$

For parametrization purpose, we assume that the contact matrix $K(\cdot, \cdot)$ is given up to a positive constant β (to be determined), such that $K(\cdot, \cdot) = \beta \bar{K}(\cdot, \cdot)$, and \bar{K} satisfies $\sum_i \sum_j \bar{K}(a_i, a_j) = 1$. Consequently, we find that β is given by

$$\beta = \frac{\mathcal{R}_0}{r(\bar{U})}, \quad (3.18)$$

where \bar{U} is the operator defined from $L_+^1([0, a_{\max}], \mathbb{R})$ into itself by

$$\bar{U} : v \mapsto S_0(\cdot) \int_0^{a_{\max}} \bar{K}(\cdot, a') \bar{\Omega}(a') v(a') da',$$

with

$$\bar{\Omega}(a) = \int_0^{i_{\max}} (1 - p_a) \beta^m(a, i) \pi_m(i) + p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \beta^s(a, i) \pi_s(i) + \text{ifr}_a \beta^d(a, i) \pi_d(i) di.$$

In the following, the \mathcal{R}_0 is set to correspond to that of the α and then the δ VOC, which are both higher than that of the initial lineages. Note that, within this study, we scale $K(\cdot, \cdot)$ by

$$\beta^* := (1 - c)^2 \beta = \frac{(1 - c)^2 \mathcal{R}_0}{r(\bar{U})}$$

rather than β because we estimate the level of NPI efficacy (c) beforehand on real data, and for prospective scenarios after the current date, we arbitrarily set it to the desired value.

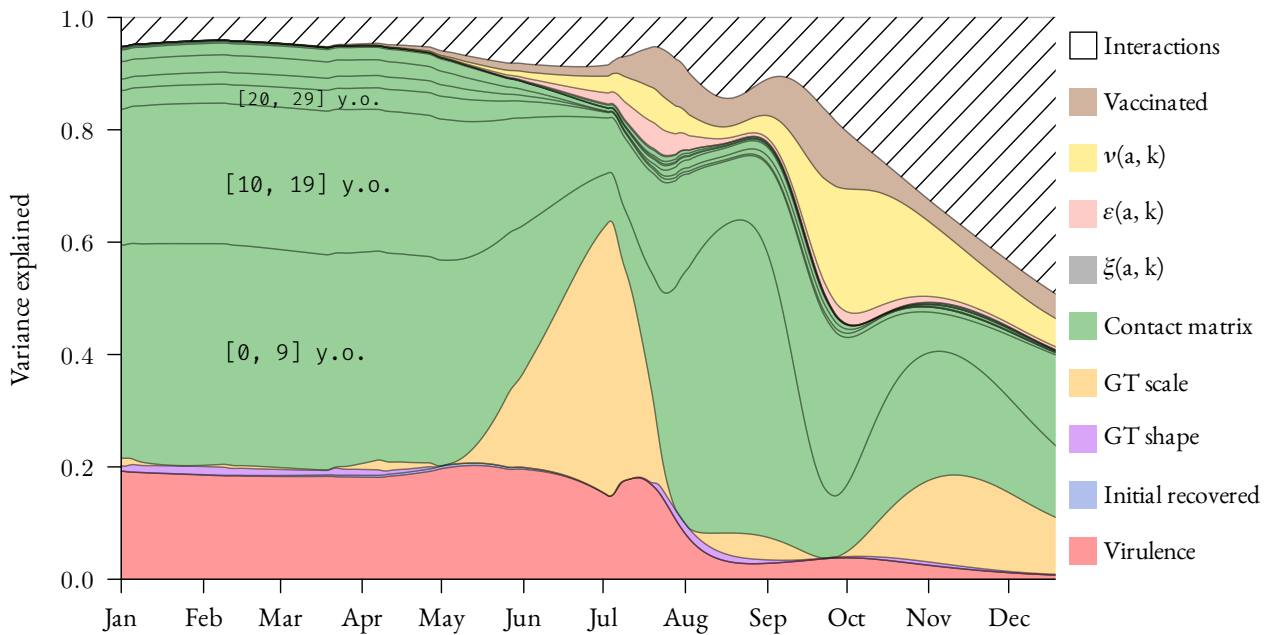


FIGURE 3.4 – **Temporal sensitivity analysis.** We represent the main Sobol indices for each time step. These indices give the relative variance explained by each parameter. There are 9 parameters associated to the contact matrix corresponding to the rate of being infected for each age class from younger to older (bottom to top). ‘Virulence’ corresponds to the (increased) virulence of the VOC.

Sensitivity analysis

Performing per time-point sensitivity analyses on the daily hospital admissions for all the model parameters (Figure 3.4), we noticed that most of the variance originated from the contact matrix (and its 9 parameters), especially the younger age classes. This effect was even more striking when considering the raw variance originating from each parameter (Figure D.3).

We also observed important time variations of some parameters, such as the generation time Weibull’ scale parameter. The period where this is the most predominant also corresponds to the period with few newly hospital admissions (Figure 3.6), and therefore a lesser variance. The sharp decrease of this parameter sensitivity coincides with the epidemic’s growth reprisal.

Furthermore, others parameters explained variance, such as the VOC-increased virulence (in red) at first or more notably the interactions between parameters progressively increasing over time reaching half of the variance explained at the end of the year.

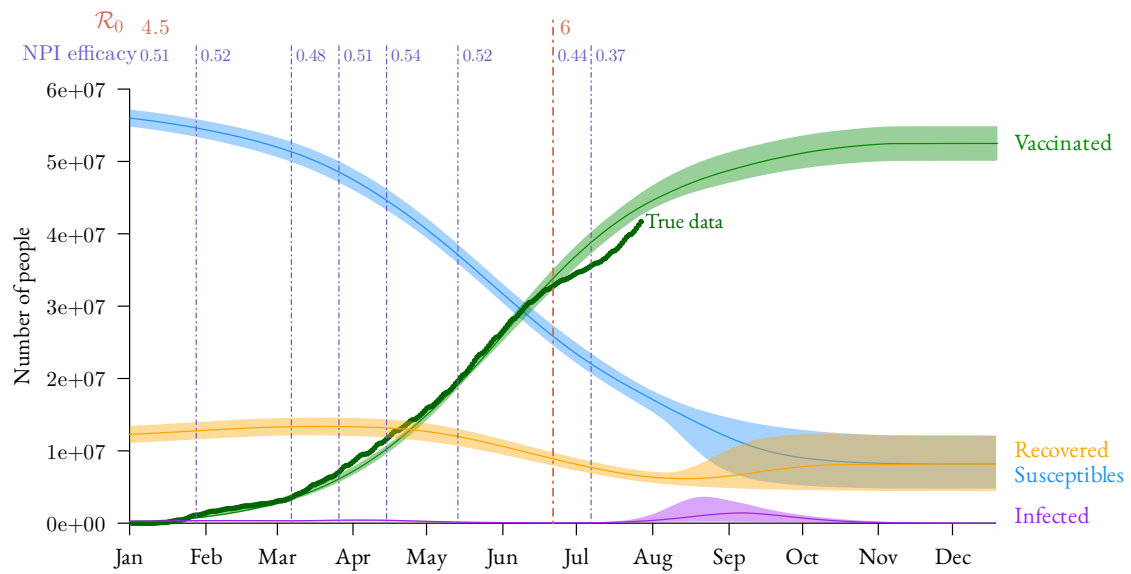


FIGURE 3.5 – **Epidemic dynamics of the French SARS-CoV-2 epidemic in 2021.** For vaccinated hosts, we show the real data (green dots). Vertical lines indicate imposed changes in the basic reproduction number \mathcal{R}_0 (in red) or estimated changes in the efficacy of NPIs (in blue). Plain lines and shaded areas respectively represent the median and 95% confidence interval computed from the simulations used for the sensitivity analysis.

Inferred dynamics

By parameterizing our model with existing data and inferring additional parameters, we could estimate past epidemic dynamics and investigate scenarios for future trends (Figure 3.5). The vaccinal coverage modelling did follow quite well real data, even though dissimilarities emerged in the summer (corresponding to the French summer holidays).

We may also observe a slight rebound in infected individuals mid-March, which follows by two weeks the end of the winter holidays. We also see this phenomenon on the new hospital admissions (Figure 3.6), with a supplementary delay corresponding to the delay between infection and hospital admissions.

It seems that the current vaccination rate is not high enough to avoid a new epidemic wave. However, we observe the uncertainty is huge and does not allow us to have a precise idea of what might happen.

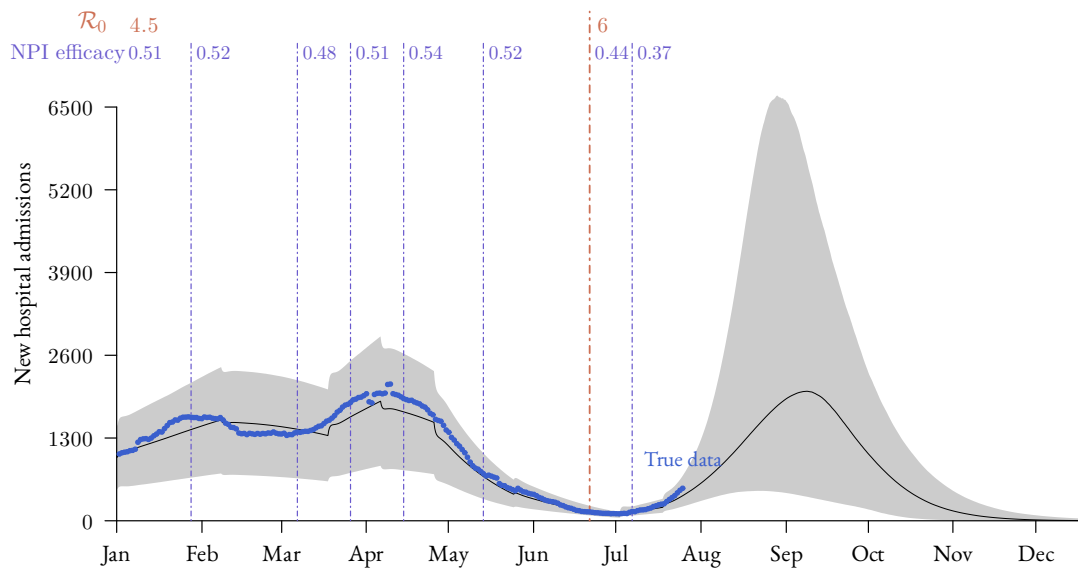


FIGURE 3.6 – **Daily admissions for Covid-19 in French hospitals in 2021.** The blue dots show the real data, the plain line shows the median and the gray area shows the 95% confidence interval computed from the simulations used for the sensitivity analysis. As in Figure 3.5, vertical lines show the imposed and estimated values of \mathcal{R}_0 and NPI efficacy (c).

Discussion

Mathematical modelling has emerged as a central tool to control and anticipate the SARS-Cov-2 pandemic. This importance is likely to increase now that vaccination has become the cornerstone of the public health response in many countries. However, the limitations of current vaccination models lie in either neglecting memory effects or compensating by highly dimensional models with dozens of ordinary differential equations. In this study, we used partial differential equations to model medium and long term hospital admission dynamics in a population with natural and vaccine-induced immunity only with 8 general compartments.

To identify the components of our model that affected the results most, we conducted a global sensitivity analysis, which revealed that the contact matrix between age classes strikingly contributed more variance in daily hospital admissions than the VOC related increase of virulence itself. This predominant role is somehow surprising because although there is susceptibility to infection differences based on age (*e.g.* [DAVIES, KLEPAC, et al. \[2020\]](#)), the strongest age differences appear in the IFR. Furthermore, in our results, contacts of younger age groups appeared to be the most important contributor to the variance of the outcome, although they were, and by far, the less likely to be hospitalized.

An important limitation of the model is that the contact matrix is assumed not to vary throughout a simulated epidemic. As suggested by the temporal variance in the SPF matrix

data (Figure 3.2), this may be oversimplistic. For instance, we observed a difference of patterns in simulations whether they assumed high or low contact rates among younger age classes (as shown in Supplementary Figure D.4). A baseline for the different contacts rates, if such a concept can even exist biologically, would most likely be impossible to determine because of the variety of events over a year inducing changes in social interactions such as calendar events (*e.g.* school holidays), implementation of control policies (*e.g.* lockdown, curfew), or even media coverage of the epidemic (resulting in spontaneous behavioural change with respect to the perception of the epidemic).

The importance of the age-structure of the host population in shaping Covid-19 epidemics is widely acknowledged. However, this effect is usually studied in the clinical context of disease severity and less so for transmission dynamics [SALJE *et al.* 2020; SOFONEA, REYNÉ, *et al.* 2021]. However, there are exceptions and, using a PDE formalism, RICHARD, ALIZON, *et al.* [2021] find the population structure to be the parameter that contributed relatively the most variance to their model’s output. Both RICHARD, ALIZON, *et al.* [2021] and KEELING, E. M. HILL, *et al.* [2021] use a constant contact matrix, but they explore the impact of age-differentiated NPI policies. That being said, none of those studies (including ours), are able to fully assess the role of the age-structure since additional unknown patterns could potentially impact medium-term forecasting. For example, in absence of external data, it seems impossible to distinguish the “true contact matrix” from age-differentiated NPI policies. The problem is that the two would likely yield different outputs in NPI-lifting scenarios.

Although the variance contributed by the other parameters is low, there is a noticeable effect of the increase in virulence associated with infections caused by VOCs. Our approach allows us to quantify this effect (20 % of the variance) and even identify its peak contribution (in the declining phase of the epidemic peak). Note that the relative importance of virulence is lower in the prospective part of the model (*i.e.* after August 2021) but this is potentially because other parameters such as the ones related to vaccination and interactions between parameters become more important over time. We also did not consider an increase in virulence in the δ VOC compared to the α VOC (but recent data shows this might very well be the case [SHEIKH *et al.* 2021]).

The generation time Weibull’s scale parameter, which has an impact on the mean generation time, also affects hospital admission dynamics, especially in June/July and November/December 2021. However, this needs to be put in perspective since the impact of this parameter arises only when there is little variance (Figure D.3) and a decreasing epidemic (Figure 3.6). This can be explained by the fact a shorter mean generation time for a given reproduction number is known to increase the epidemic’s growth rate [NISHIURA 2010; WALLINGA and LIPSITCH 2007]. On this aspect, it is worth noting that the δ VOC seems to have a shorter generation time than the wildtype strain and this was not taken into account in this model [M.

ZHANG *et al.* 2021].

By applying our model to the context of the French epidemic, we show that the vaccination levels reached in the summer 2021 were insufficient to prevent a new epidemic wave, even in the scenarios with good vaccine coverage and efficacy (i.e. the lower bound of the confidence interval). A strong caveat to extending this model to longer time scales is that anticipating variations in the vaccination rate is extremely difficult as it relies on sociological factors. Increasing the uncertainty range for this parameter would most likely increase the variance in the sensitivity analysis. However, given past vaccination dynamics, we do not expect this to qualitatively affect the results. Regarding the medium-term forecasting, we did not include potential weather-related variations in behaviour or infectivity, which have been estimated to account for 15 to 20% of the variations in temporal reproduction number [MA *et al.* 2021].

To analyse our model, we had to make several simplifying assumptions, which are common to differential equation-based models. The two major ones are the lack of spatial heterogeneity and the contact homogeneity among a given age class. The lack of spatial heterogeneity implies an identical contact rate across the whole country. This is not problematic at the start of an epidemic but is not adapted for long-term modelling as it affects the persistence of the disease [HAGENAARS, DONNELLY, and FERGUSON 2004; LLOYD and MAY 1996]. Furthermore, age contact patterns allow us to capture some of the heterogeneity in the population but there could be other social heterogeneities that could, for instance, correlate with vaccination status. As shown in the case of the influenza virus, these could affect epidemiological dynamics [BARCLAY *et al.* 2014].

One advantage of this PDE model is the restrained number of compartments, especially compared to a classical alternative in ODE-based models which consists of chaining and multiplying compartments. For the latter, this would also require rewriting the formalism, depending on whether we consider a short, medium, or long-term temporal scale. In a way, PDE models allow one to explore a great variety of biological scenarios without adding any compartments thanks to the time since an event (infection, recovery, or vaccination) structure, only by varying the "age-since-event functions". Therefore, the same model can be used to monitor new hospital admissions or the need for a new vaccination campaign years later in the presence of immune waning, *i.e.* a time-induced loss of immunity. For instance, we could account differential building up of vaccine immunity in susceptible versus recovered individuals. This would be consistent with the fact that the latter enter the vaccinated compartment at a later 'vaccination age' (*i.e.* $k > 0$) and a single vaccine dose appears to be sufficient to build strong immunity [MAZZONI *et al.* 2021]. Also, in the context of waning immunity, our model can be used to investigate the long-term benefits or costs of implementing vaccine boosters depending on assumptions regarding vaccine efficacy or the duration of natural immunity. More generally, we can readily investigate the effect of

implementing age-stratified vaccination policies.

Undeniably, PDE formalism requires a greater investment to implement simple models. Furthermore, deriving analytical results is more challenging, as illustrated by our calculation of the basic reproduction number. Another potential downside is that the computation time for simulation can increase rapidly.

On a more prospective side, our model offers promising possibilities to investigate virus evolution because it can explicitly capture the interplay between change in susceptibility, contagiousness, virulence and immune escapes (post-infection and vaccine) and trade-offs between them.

Acknowledgments

The authors acknowledge the ISO 9001 certified IRD i-Trop HPC (South Green Platform) at IRD Montpellier for providing HPC resources that have contributed to the research results reported within this paper.

We thank all the ETE modelling team for thoughtful discussions.

We thank the French public health agency (Santé Publique France) and the French national health insurance (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) for providing Covid-19 contact matrices, and especially Alexandra Mailles and Jonathan Bastard.

BR is funded by the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Version 3 of the associated preprint has been peer-reviewed and recommended by Peer Community In Mathematical and Computational Biology (<https://doi.org/10.24072/pci.mcb.100008>)

3.1 Discussion

Les résultats concernant l'impact du contact des jeunes entre eux font écho aux travaux qu'il y a pu aussi avoir en parallèle sur l'impact de la fermeture des écoles [DI DOMENICO, PULLANO *et al.* 2021]. C'est d'autant plus vrai que les matrices de contacts sont issues de périodes où les écoles étaient parfois fermées ou ouvertes. Les travaux sur la fermeture des écoles sont valides pour le COVID-19, mais l'étaient déjà pour la grippe saisonnière [CAUCHEMEZ *et al.* 2009].

Nos travaux, adoptant une approche différente, illustre néanmoins moins l'importance des enfants sur la transmission de l'épidémie de COVID-19 que les changements que peuvent induire sur le moyen terme le choix de telle ou telle matrice de contact.

L'importance du choix de la matrice de contact illustre surtout la difficulté de définir une population d'un point de vue des maladies infectieuses. Pour le COVID-19, la majorité des études ont choisi de stratifier la population par tranche d'âges. L'âge fait ici office de substitut pour la susceptibilité aux formes graves du COVID-19 : plus les personnes étant âgées, plus elles sont susceptibles de finir hospitalisées. Mais il n'a rien d'évident que structurer la population par niveau d'exposition au virus ou d'infectivité — *e.g.* en séparant la population par nombre de contacts journalier — ne soit pas informatif (en respectant le principe de parcimonie). Cela dit, le nombre de contacts journalier peut fortement changer d'un jour sur l'autre, là où l'âge ne variera pas : les données seront moins accessibles et plus bruitées.

Le nombre de contacts entre les différents groupes peut aussi varier au cours du temps, en fonction des vacances, longs week-ends, confinements, couvre-feux. Comment caractériser une structure changeante ? En général, on ne le fait pas — ou à la marge. Il est en effet difficile de déterminer le gain que représenterait l'incorporation de ces changements au cours du temps. Les données seraient difficiles à obtenir en amont pour permettre des projections à court- ou moyen terme efficaces. On préférera alors s'abriter derrière le principe de parcimonie et laisser de côté ce perpétuel changement de la structure de contact.

Chapitre 4

Dynamiques à long-terme

L'article présenté dans le chapitre précédent a été finalisé fin 2021 et publié sur un serveur de *preprint* début 2022 [REYNÉ, SOFONEA et ALIZON 2022]. L'an 2021 a été marqué par plusieurs éléments apportant énormément d'incertitude, offrant peu de visibilité. Il y a eu d'une part l'apparition en France des variants préoccupants (en anglais *variants of concern*, VOC) avec le variant Alpha en janvier, le variant Delta au début de l'été, et enfin le variant Omicron BA.1 fin décembre.

Face à cela, il y a eu le début de la campagne de vaccination fin 2020, avec un déploiement progressif le premier semestre 2021. En complément, des interventions non-pharmaceutiques jamais testées auparavant furent implémentées pour éviter que les services hospitaliers ne soient débordés par l'afflux de patients. Dans ce contexte, des travaux de modélisation ont eu lieu au fil des semaines, produisant des projections à quelques semaines des dynamiques épidémiques pour aider les décideurs à élaborer leurs politiques sanitaires. Chacune des implémentations a nécessité de nouvelles projections, et ainsi de suite, dans un ajustement constant pour avoir les mesures les moins contraignantes et éviter la surcharge hospitalière.




Début 2022, toutes les personnes non réticentes à la vaccination ont pu être vaccinées, certaines ayant déjà effectué des doses de rappel. À ce stade, l'espoir d'une immunité pérenne était enterré, mis à mal par deux phénomènes distincts : la perte d'immunité au cours du temps et l'échappement immunitaire de certains variants (*e.g.* Omicron BA.1) contre les vaccins sur le marché.

Si les preuves de ce phénomène étaient parcellaire début 2022 pour l'immunité naturelle, elle était déjà bien établie pour l'immunité vaccinale, notamment grâce au travail de l'agence de santé publique britannique, UKHSA.

La présence d'estimations temporelle de l'efficacité vaccinale, couplé au formalisme non-markovien déjà introduit précédemment, ont conduit aux travaux présentés dans ce chapitre, à savoir modéliser sur le temps long les dynamiques épidémiques en intégrant l'estimation

empirique de l'efficacité vaccinale.

Modelling long-term COVID-19 hospital admission dynamics using empirical immune protection waning data

 Bastien Reyne^{1*},  Mircea T. Sofonea^{2,3=},  Samuel Alizon⁴⁼

1 MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD

2 PCEI, Univ. Montpellier, INSERM, EFS

3 CHU de Nîmes

4 CIRB, Collège de France, CNRS, INSERM, Université PSL

* corresponding author : bastien.reyne@ird.fr

= equal contribution

Abstract

Immune waning is key to the timely anticipation of COVID-19 long-term dynamics. We assess the impact of periodic vaccination campaigns using a compartmental epidemiological model with embedded multiple age structures and empiric time-dependent vaccine protection kinetics. Despite the uncertainty inherent to such scenarios, we show that vaccination campaigns decrease the yearly number of COVID-19 admissions. However, especially if restricted to individuals over 60 years old, vaccination on its own seems insufficient to prevent yearly large hospital admissions wave and has an effect comparable to non-pharmaceutical interventions decreasing infection transmission by 20%. The combination of both types of interventions provides the greatest reduction in hospital admissions, a result that can help shape future public health policies.

Keywords : infectious diseases modelling, immunity waning, vaccine efficacy, SARS-CoV-2

Introduction

The lack of persistent immunity against the different SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs) has become the main driver of COVID-19 epidemics [REF]. Indeed, the populational immunity landscape shifted from fully susceptible in the first outbreaks to partly immune populations due to massive vaccination campaigns and progressive infections-derived natural immunity. The level of populational susceptibility is now a combination of multiple factors ranging from the implementation of non-pharmaceutical interventions (NPIs), vaccines (and booster) effectiveness, new VOCs increased transmissibility and immune escape, and immunity waning.

Since early 2020, mathematical modelling guided sanitary policies by providing valuable insights into estimating the COVID-19 hospital burden, assessing NPIs efficacy, measuring vaccine effectiveness, or measuring new VOCs fitness advantages. Those works mainly addressed short-term issues or remained transversals but their long-term extensions led to the hope that we could eradicate, or at least easily control, the pandemic. This hope was slightly dampened by the emergence of the Alpha variant of concern (VOC), which was both more transmissible and more virulent than the ancestral lineages [DAVIES, ABBOTT, *et al.* 2021; DAVIES, JARVIS, *et al.* 2021]. This reminder that viral evolution cannot be taken out of the equation [ALIZON, HAIM-BOUKOBZA, *et al.* 2021b] was confirmed by the emergence of the Delta VOC a few months later — once again both more transmissible and more virulent [ALIZON, HAIM-BOUKOBZA, *et al.* 2021b; FISMAN and TUIE 2021] — combined with the vaccine efficacy *ab initio* cast some doubt on the strategy to be adopted. Later on, the overall SARS-CoV-2 reported loss of immunity with the Omicron variants entombed the possibility for herd immunity.

Independently of these VOCs, field data rapidly documented that immunity waned against SARS-CoV-2 over time. For instance, protection against Omicron VOC severe forms decreases from ~90% to ~73% in six months for individuals over 65 years old with 2 doses of the Pfizer mRNA vaccine [UKHSA 2022]. For the protection against infection, the decrease is even more pronounced [UKHSA 2022]. Furthermore, numerous studies find that antibody titers decline with time [LEVIN *et al.* 2021; PENG *et al.* 2022; PÉREZ-ALÓS *et al.* 2022]. The immune evasion abilities of some VOCs amplified this phenomenon [DEJNIRATTISAI *et al.* 2022].

This immune decline and, more generally, the virus evasion seems to have also led to a decline in mathematical models. From a technical point of view, modelling this phenomenon over months can be challenging. After one month, the projections made become less precise and past few months some mathematical and biological assumptions might rapidly alter the

general trends [SOFONEA and ALIZON 2021]. That being said, we believe such long-term trends could still be of interest to the authorities that would consider the possibility of long-term management. Another proof-of-concept point would be to correct some limitations of many mathematical models based on the usual set of ordinary differential equations (ODEs) [SOFONEA, REYNÉ, *et al.* 2021].

Because of these technical difficulties, long-term projections are scarce in the literature. In the French context, BOSETTI, KIEM, *et al.* [2022] studied under what booster administration and NPIs implementation a new epidemic could be contained. However, their work was done before the Omicron VOC, and only on a six-month horizon. KISSLER *et al.* [2020] investigated the potential long-term effects of the seasonality observed in other epidemics than that of SARS-CoV-2. They highlighted the need for NPIs, but their results were obtained before vaccine implementation and the emergence of VOCs. SAAD-ROY, MORRIS, *et al.* [2021] studied different vaccine administration patterns for several scenarios of immunity duration. However, their long-term insights were very uncertain because, at the time, there was no data on immune protection waning. Finally, GHOSH, BANERJEE, and VOLPERT [2022] used a non-Markovian setting to capture immunity waning but their scenarios also remained on a few months' horizons.

But even if rare, it might be interesting to note this problem goes way back. In 1932, Kermack & McKendrick amended their original SIR model to account for time since complete recovery [KERMACK and MCKENDRICK 1932]. They aimed to study endemicity on a long-term scale in the context of partial immunity. To achieve it, they moved from the now classical set of ordinary differential equations to a system of partial differential equations (PDEs). Using the same approach and extending previous work [REYNÉ, RICHARD, *et al.* 2022], we aim to bridge the theoretical Kermack and McKendrick legacy with the empirical immune protection data from UKHSA. We qualitatively explore long-term epidemic dynamics, accounting for both immunity waning and Omicron-specific phenotypic traits. Furthermore, we also investigate the impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) at the whole population level, such as mask-wearing or air quality improvement, that would reduce the transmission rate of the infection by 20%. We focus on France, but our results should hold for many high-income countries with similar vaccination coverages and age distributions.

Methods

An epidemiological model with multiple time structures

We build on our previous non-Markovian epidemiological compartmental model that accounts for time since entry in the different compartments, affecting the rate at which

the natural history events and transmission occur, i.e. ‘memory effects’ [REYNÉ, RICHARD, *et al.* 2022]. The two main extensions we implement are vaccine booster doses and the tracking of the loss of immunity over time for vaccinated, boosted, and recovered individuals (Figure 4.2A).

In the model, susceptible individuals of age a (the density of which is denoted S_a) can either become fully vaccinated (V_a), or contract a mild (I_a^m) or severe infection (I_a^s). Mildly-infected individuals always recover and move to compartment R_a . Both recovered and vaccinated individuals can be (re)infected, but at a reduced rate compared to susceptible individuals (see the parameterisation section for further details). If this (re)infection is mild, individuals move to a separate compartment (I_a^{mv}) to account for a potential immunity-induced reduction in infectiousness. Vaccinated and recovered individuals may be (re)vaccinated and move to the booster compartment (B_a), where their protection increases. Finally, severely infected (I_a^s) and previously immunised mildly infected individuals (I_a^{mv}) also end up in the booster compartment upon recovery, assuming high protection against potential new infection. Overall, the boosted compartment consists of four types of individuals: those with booster vaccination dose(s), those infected at least twice, those vaccinated once and infected once, and those who recovered from a severe infection.

We account for immune waning by following the time elapsed since the last immunological event (either vaccination or recovery, respectively indexed by k , j or ℓ for compartments V, R and B).

This is modelled using partial differential equations that provide for each compartment the rate at which individuals enter the compartment with a boundary equation and the time-dependent departure of the compartment through the differential equation. For instance, for the vaccinated compartment, we have the boundary equation

$$V(t, a, k = 0) = \rho(t, a) S(t, a), \quad (4.1)$$

coupled with the differential equation

$$\left(\frac{\partial V(t, a, k)}{\partial t} + \frac{\partial V(t, a, k)}{\partial k} \right) = - [1 - \varepsilon^V(k)] \lambda(t, a) V(t, a, k) - \rho^V(t, k) V(t, a, k), \quad (4.2)$$

where $\rho(t, a)$ is the initial vaccination rate (both 1st and 2nd doses), $\varepsilon^V(k)$ is the vaccine efficacy k days after the first dose, $\lambda(t, a)$ is the force of infection and $\rho^V(k)$ corresponds to the third dose vaccination rate. The complete set of equations is available in Appendix E.

Note that our assumption about reinfection may differ from classical approaches such as SIRS-like models, where individuals go back to the susceptible compartment before getting reinfected (Figure 4.1). We believe these differences should be incorporated in medium-term scales to better capture epidemiological dynamics.

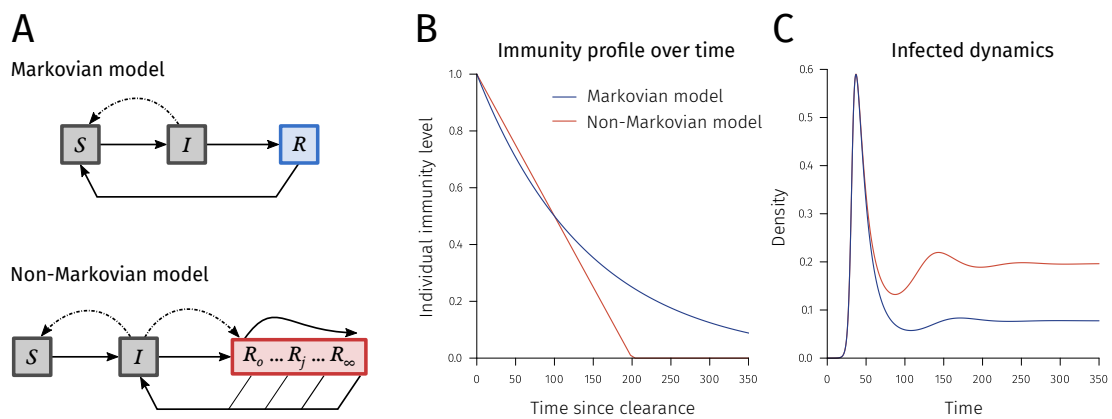


FIGURE 4.1 – **Comparison of immune waning profiles according to the modelling assumptions.** A) Differences between classical compartment models (with Markovian properties) where individuals lose their immunity by moving to the susceptible compartment and non-Markovian settings, where individuals stay in the recovered compartments but the underlying level of immunity decreases over time spent in the compartment. B) Resulting differences in terms of individual immunity (with the same half-life). Note that for the Markovian model individuals need to go to the susceptible compartment to be reinfected whereas for the non-Markovian model individuals might be reinfected anytime provided a sufficient force of infection. C) Theoretical resulting epidemiological dynamics in a fully susceptible population.

Fitting procedure and transmission rates

Simulating long-term scenarios requires generating a population with a heterogeneous exposition background to SARS-CoV-2 infection and vaccination. This was done by fitting the dynamics of the daily COVID-19 hospital admissions, which corresponds to the severe cases in our model. The fitting procedure itself is based on ordinary least squares and is done piecewise (the durations of each period depend on shifts in transmission rates).

Transmission rates were fitted from the beginning of the simulations (Jan 1, 2021) up to May 6, 2022. The last fitted value was used as the baseline transmission rate until the end of the simulation. We thus assume that public health policies and behaviours do not change and that viral evolution is neutral. In France, at that time the restrictions were quite low, only mask-wearing in public transport was required so it reflects a situation with scarce epidemic control.

External factors, such as the weather, are known to impact transmission dynamics up to $\pm 17\%$ [MA *et al.* 2021]. We included seasonality by assuming sinusoidal variations such that in summer the transmission rate is decreased to -10% and increased by $+10\%$ in the winter. Since this seasonality is largely driven by behavioural changes, we assume that it applies similarly to all variants.

Finally, in some scenarios, we further decrease the baseline transmission rate by 20%. This is done to assess both the potential impact of long-term NPIs (such as improving indoor air quality) and to test the sensitivity of the model regarding this parameter.

Virus related parameters

Our model is not multi-strain and each time a new VOC becomes dominant we updated model parameters. We also neglected viral evolution meaning the dominant strain at the end of the parameterisation step (Omicron era) remained so till the end of simulations. The virus-related parameters are available in Table E.2.

Vaccinal efficacy and immunity waning

In contrast to earlier models, we calibrated immunity waning using real-life epidemiological data (Figure 4.2B).

The UKHSA provided time series for vaccine efficacy over time for the different variants UKHSA [2022] and estimates of vaccine effectiveness against symptomatic disease, which we used as protection against infection in our model (we assumed no difference between age groups for this parameter). We also used their vaccine effectiveness time series against hospitalisation to parameterize variations in protection against severe cases in our model. This

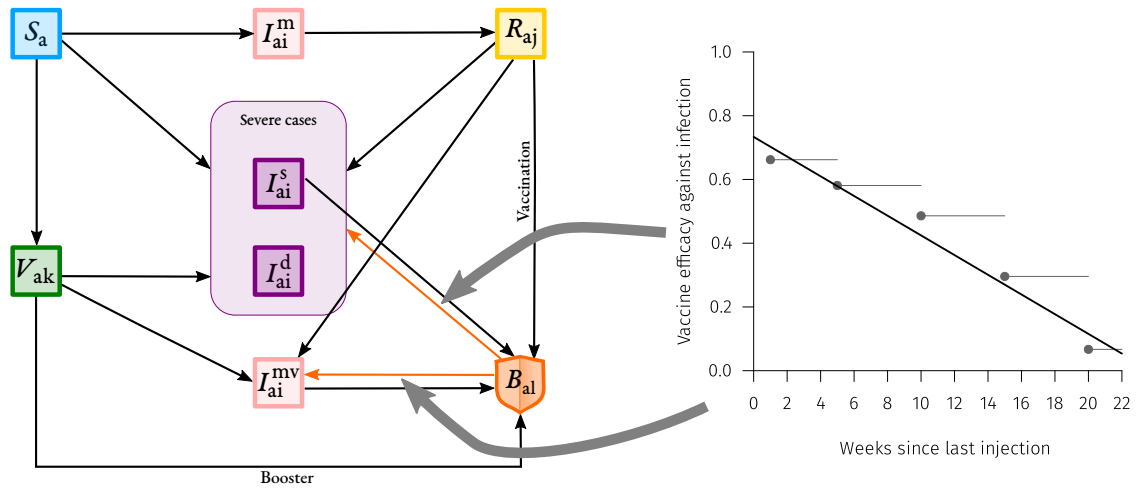


FIGURE 4.2 – Description of the memory-based model with immune waning. **A)** Flowchart of the compartmental model. Arrows show transitions between compartments. S_a stands for Susceptible individuals of age a , I_{ai}^m , I_{ai}^s , I_{ai}^d and I_{ai}^{mv} stand respectively for mildly/severely/severely-that-will-die/mildly-partly-immune infected individuals of age a infected since i days, V_{ak} individuals of age a Vaccinated k days ago, R_{aj} for Recovered individuals of age a who recovered j days ago, and B_{al} for individuals of age a who were Boostered ℓ days ago. Orange arrows show the transitions that are parametrized through UKHSA immune waning data related to boosted individuals. **B)** Waning of vaccine efficacy against infection by the Omicron/BA.1 VOC in individuals who received a booster dose. Dots correspond to real data from [UKHSA 2022] for the Pfizer/BioNTech vaccine (BNT162b2) after a booster dose. The lines correspond to the baseline of the immunity decrease model implementation and the shaded areas to the uncertainty used within the sensitivity analysis. Large grey arrows indicate where the waning data is incorporated in the compartmental model, through the dependence on time ℓ since the entry in compartment B .

waning was assumed to differ between individuals younger or older than 60 y.o. For simplicity, the decrease in immune protection was assumed to be linear (see Appendix E for details). This data was available for two-doses vaccinated and boosted individuals.

We could not find similar data for recovered individuals and parsimoniously assumed that they had the same level of immunity as two-doses vaccinated individuals. This hypothesis may overestimate the level of protection of natural infections against infection by another variant. We also assumed that previously hospitalised individuals had higher protection than individuals that developed mild symptoms, as it is reported they have higher antibody titers [SERVELLITA *et al.* 2022].

Past vaccine rollout and prospective future vaccination campaigns

The vaccination campaign started in France in early January 2021. In our model, the vaccine rollout was fitted by age groups accordingly to real data, as in REYNÉ, RICHARD, *et al.* [2022], and the youngest individuals (0-10 years old) were not vaccinated.

Furthermore, we assumed that all vaccinated individuals automatically got a third (booster) dose six months after the second one, meaning that they leave the V_a compartment to enter the boosted compartment (B_a).

The future (and prospective) vaccine campaigns studied in the model scenarios only concern individuals in the booster compartment (B_a). We, again, assumed perfect population compliance to future vaccination from the individuals already vaccinated, meaning that everyone eligible receives his booster vaccine dose. This assumption is likely to be optimistic but it is counterbalanced by our assumption that unvaccinated individuals will remain as such.

We investigated three scenarios. In **Scenario A**, boosted individuals are not vaccinated again. **Scenario B** consists in implementing annual vaccination campaigns before winter (in September and October) but only for individuals above 60 years old. The yearly vaccination campaign is extended to the whole population in **Scenario C**.

Results

We find that Scenario A leads to a high level of daily hospital admissions (Figure 4.3A) with yearly oscillations attributable to seasonality. Scenario B improves the overall situation but the median number of hospital admissions always remains above 500 per day (Figure 4.3B). Vaccinating everyone once a year (Scenario C) further lowers the number of daily hospital admissions and yields an additional epidemic wave in the early spring (Figure 4.3C). These two annual epidemic waves in scenario C can be explained by the fact that vaccinating everyone at the same time synchronises immunity waning in the population. This generates two

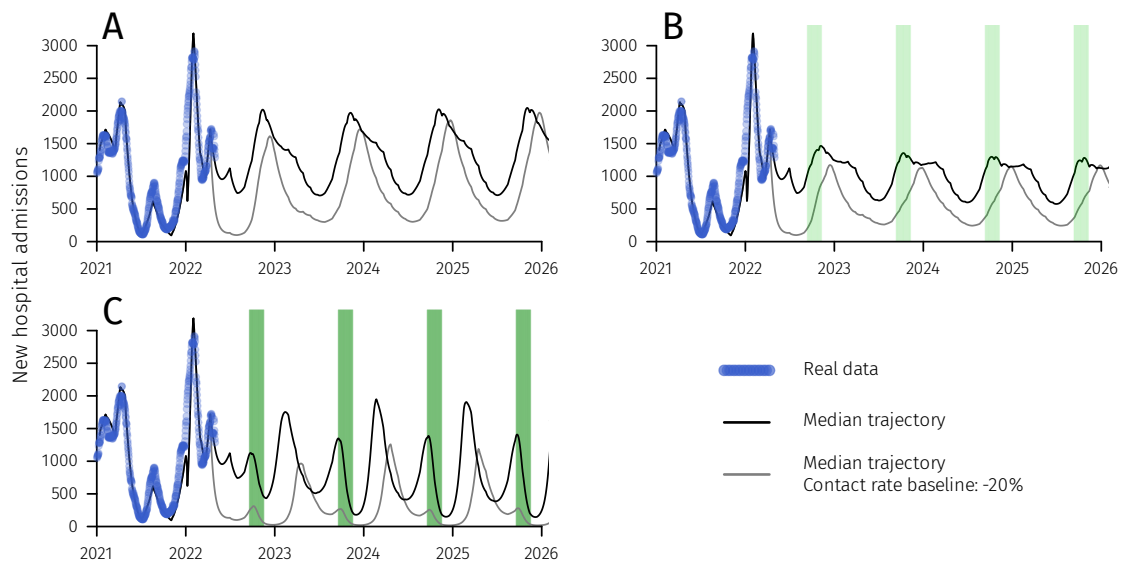


FIGURE 4.3 – Median number of COVID-19 hospital admissions in four vaccination campaign scenarios. Blue dots correspond to real data and green-shaded areas to vaccination campaigns. The four panels correspond to scenarios without additional booster (A), with an annual vaccination campaign in September-October for individuals above 60 y.o. only (B), or for the whole population (C). See Supplementary Figures E.1 to E.3 for the 95% confidence intervals and the interquartile range. The gray curve shows the median trajectory with a 20% decrease in infection spread.

periodicities, one related to seasonality, and the second related to vaccination campaigns.

Figure 4.4 shows the annual total number of hospital admissions for each scenario. As expected, the more people are vaccinated, the lower daily hospital admissions are. However, vaccination alone does not prevent large epidemic waves in the winter.

Note that, as shown in Supplementary Figures E.1 to E.3, simulations yield large 95% confidence intervals (CI) for the total number of hospital admissions.

Finally, we explored the impact of a 20% reduction in the baseline transmission rate for the three scenarios (Supplementary Figures E.4-E.5). On its own, such a reduction in transmission rates can have a stronger impact than yearly vaccination campaigns for the whole population (scenario A' in Figure 4.3E). Combining yearly vaccination and a decrease in transmission rate provides the strongest decrease in the total number of yearly hospital admissions.

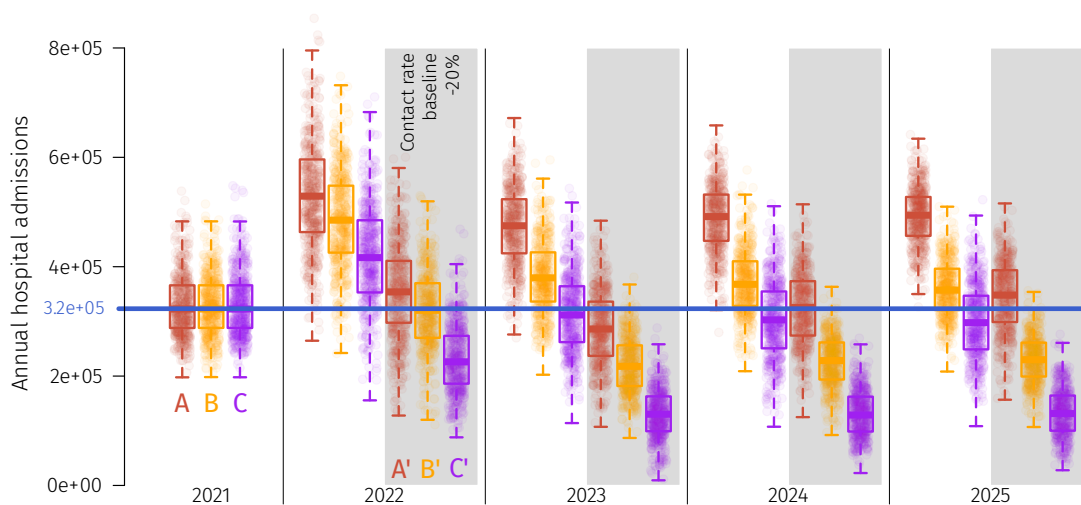


FIGURE 4.4 – **Total number of hospital admissions per year for three vaccination scenarios.** The blue line corresponds to real data for 2021 and boxplots correspond to different public health intervention scenarios. Scenarios **A'**, **B'** and **C'**, in the gray shaded area, correspond to Scenarios A, B and C where the baseline transmission rate was decreased by 20%. Complete dynamics for those alternate scenarios are shown in Supplementary Figures E.4-E.5.

Discussion

COVID-19 control currently faces two major challenges: first, the post-infection and post-vaccination immune waning and, second, the emergence risk of new VOCs. These two factors amplify the level of uncertainty and unpredictability inherent to long-term predictions. However, almost three years after the first outbreak, and up to nine epidemic waves later and six million deaths worldwide, apprehending long-term dynamics is timely. It would provide valuable insights for health policy decision-making in comparing different strategies.

Although the nature of future VOCs is largely unpredictable, mathematical modelling can incorporate the heterogeneity in immune protection observed in vaccinated populations by implementing realistic immune kinetics. We apply this approach to the case of France, which resembles that of many high-income countries, by leveraging empirical Omicron-based data on immune protection.

Despite the huge uncertainty inherent to this approach, we obtain long-term COVID-19 hospital admissions trajectories with an overall qualitative ranking between scenarios. In most of our scenarios, we find that immune waning may cause yearly epidemic hospitalisation peaks comparable to the largest one seen in 2021. Even if, as expected, vaccination decreases the total number of hospital admissions, our simulations suggest they are insufficient to suppress the epidemic and the public health burden by itself.

By comparing scenarios with different levels of baseline NPIs, we show that all other things being equal, policies decreasing the transmission rate by 20% can lead to a decrease in hospitalisations comparable to yearly vaccination of the whole population (Figure 4.4). In comparison, mask-wearing on its own is reported to have a similar order of magnitude, with a reported reproduction number reduction of 19% [LEECH *et al.* 2022]. We also show that the combined implementation of vaccination and NPIs have the greatest impact on reducing the hospital burden (Figure 4.4).

This study presents limitations induced by the strong biological assumptions summed up in Box 4.1. For these reasons, comparisons should be restricted to our different scenarios that share the same core assumptions.

The sensitivity analyses (Figures E.6-E.8) highlight that the main sources of uncertainty correspond to factors that are difficult to predict. As discussed by REYNÉ, RICHARD, *et al.* [2022], the time-varying contact matrix between age classes yields a huge uncertainty in the model's outputs but is one of the most difficult model components to parameterize —as it depends on government policies, age-specific spontaneous behavioural changes or calendar events such as school holidays. Seasonality also impacts strongly the results and its precise effect is still under investigation. Regarding virus-related model parameters, the reduction in contagiousness due to immunity, which is difficult to estimate [BOSETTI, KIEM, *et al.* 2022; PRUNAS *et al.* 2022], does contribute to a large proportion of the variance in the model output (namely the daily number of newly hospitalised individuals).

Comparing our three prospective to way the epidemic unfolded (the red dots on Figures E.1–E.3) indicates that some sources of uncertainty should not have been discarded. First, the evolution of new Omicron sub-lineages (BA.4, BA.5, BQ.1.1) likely came with variations in phenotypical traits, especially immune evasion. But, the strongest caveat is probably the lack of data regarding the strength of natural immunity protection. We assumed it to be identical to vaccine protection, even for reinfection by the same variant, which may be too pessimistic according to recent estimates [POWELL *et al.* 2022].

Finally, we assumed that the intensity of public health policies would remain constant, at a low level. This neglects any changes in government policies, some of which would probably be necessary to avoid hospital saturation for some parameter sets.

In spite of these limitations, this work is, to our knowledge, one of the first to build on empiric estimates of immune protection waning to provide us with long-term perspectives for the COVID-19 dynamics and hierarchy of control scenarios. Its results underline the potential interest of combining vaccination with other types of interventions, especially NPIs such as improving indoor air quality or mask-wearing, to minimise the COVID-19 burden on hospitals in high-income countries. Future work could help to identify the optimal schedule for COVID-19 vaccination campaigns, which will require narrowing many

unknowns regarding the biology and spread of the virus.

Box 4.1: Main biological assumptions, simplifications, and limitations of the model

As with any mathematical model, the one developed in this study makes several assumptions regarding the biological processes at work to be able to interpret the results in a meaningful manner. The main limitations are hereafter listed:

- The **level of protection induced by a previous infection is unknown**. The assumption that this is equal to a new vaccine dose might be pessimistic [POWELL *et al.* 2022].
- The **life histories of immunised hosts are limited to few patterns**. Indeed, we assume that all individuals in a given compartment have the same protection against the infection and the disease but, in reality, there is heterogeneity driven by the number of vaccine doses, infections, and their order [REYNOLDS *et al.* 2022]. However, thanks to the non-Markovian structure of the model, we do capture temporal heterogeneity (i.e. protection waning).
- We assume a **perfect compliance of population to vaccination**, thus ignoring a potential ‘fatigue’ in the population [BODAS *et al.* 2022; DI DOMENICO, SABBATINI, *et al.* 2021]. We also assume an **efficient vaccine rollout**, even though logistical issues might emerge.
- There is **no virus evolution** in the model. However, on such a long-term scale, new phenotypic variants are expected to emerge.
- There is **no spatial structure**, which could artificially increase the magnitude of the yearly epidemic waves [THOMINE *et al.* 2021].

Acknowledgements

This project was supported by the Agence Nationale de la Recherche Maladies Infectieuses Émergentes to the MODVAR project (grant # ANRS0151). The authors acknowledge the ISO 9001 certified IRD i-Trop HPC (South Green Platform) at IRD Montpellier for providing HPC resources that have contributed to the research results reported within this paper. We thank the ETE modelling team for discussions and apologize to Baptiste Elie for that reckless
rm -r *

4.1 Discussion

Commençons par le point fâcheux, les projections des dynamiques épidémiques issues de ce travail sont éloignées de ce qui s'est réellement produit, comme en témoigne la FIGURE 4.5. À cela se rajoutent des points déjà mis en exergue par l'analyse de sensibilité (cf. Figure E.6–E.8), à savoir l'importance de la matrice de contact, de la saisonnalité et de la réduction du taux de contact des personnes déjà précédemment infectées. Ces trois paramètres rentrent dans la construction de la force de l'infection de notre modèle, ainsi, il n'est pas étonnant qu'ils aient un rôle important. Ils sont par ailleurs très difficiles à estimer, mais si au final ceci n'était pas le problème principal.

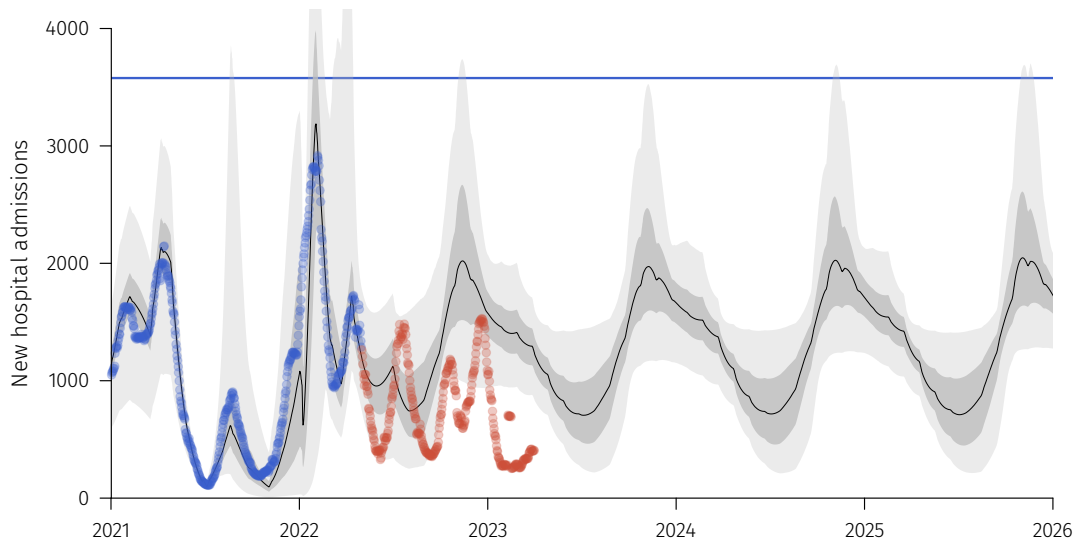


FIGURE 4.5 – Ajout de la série des admissions hospitalières (en rouge) n'ayant pas servi à l'ajustement du modèle. Illustration du décalage entre la projection et ce qui s'est réellement produit.

L'efficacité de l'immunité naturelle était inconnue lors de la réalisation de cette étude, ce qui nous a poussé à émettre l'hypothèse de travail que l'immunité naturelle était égale à l'immunité vaccinale. Depuis, des travaux, dont notamment une méta-analyse, ont montré que l'immunité naturelle semble supérieure à l'immunité vaccinale [STEIN *et al.* 2023]. Cette information clé pourrait être intégrée *a posteriori* pour revoir à la baisse la force de l'infection et donc, le nombre général de nouvelles hospitalisations.

Une autre limite concerne l'évolution du SARS-CoV-2. En effet, chaque nouveau variant possède des traits phénotypiques différents, notamment au niveau de sa transmission intrinsèque, de son échappement immunitaire ou de sa virulence. Ces traits sont en général inconnus à l'apparition du variant alors qu'ils impactent la dynamique. L'apparition des nouveaux va-

riants elle-même étant imprévisible, l'exercice des projections sur le temps long pour le SARS-CoV-2 présente des limites immédiates.

Cela étant dit, ce travail, qui peut s'apparenter à un exercice formel, possède le mérite d'exploiter un formalisme original. L'usage de modèles non-markoviens n'est pas rare en soi, et nombre de modèles EDO enchaînent les compartiments pour supprimer le caractère sans-mémoire des temps de résidence dans les compartiments. Toutefois, les distributions associées à chaque temps de résidence dans les groupes de compartiments suivent en général des distributions souvent non explicitées, et les paramètres sont le fruit d'inférences statistiques.

L'avantage du travail présenté dans ce chapitre est d'une part d'explicitier le temps de résidence et d'autre part d'implémenter des distributions empiriques, la combinaison des deux étant encore rare dans la littérature.

Chapitre 5

Modéliser l'immunité

Le CHAPITRE 4 a permis de montrer l'avantage d'un formalisme non-markovien basé sur des EDP pour bien modéliser l'immunité. Cependant, au cours de son développement, la question de comment modéliser l'immunité s'est posée et la réponse n'a pas été directe. En effet, la façon dont le modèle du CHAPITRE 3 a été amendé n'est pas totalement neutre. Initialement, nous avons supposé une transition du compartiment R vers le compartiment S , mais elle ne fut pas exploitée faute de données robustes en 2021. Ce modèle initial entrerait donc dans la classe des modèles de type *SIRS*, où les individus guéris et immunisés perdent leur immunité et quittent le compartiment R pour retourner dans le compartiment S avant d'être éventuellement réinfecté.

Pour le SARS-CoV-2, la perte d'immunité au cours du temps a rapidement été documentée au travers quelques études [HALL *et al.* 2021]. Mais surtout, ce sont les estimations par UKHSA de l'efficacité vaccinale contre l'infection et l'hospitalisation qui ont ouvert des possibilités. En effet, ces estimations étaient données en fonction de la date de vaccination, stratification nécessaire pour l'intégration dans un modèle non-markovien. Les mesures d'efficacité de l'immunité ont connu un essor avec les essais vaccinaux. Cette abondance de données est souvent propice pour des questionnements théoriques.

Pour le modèle du CHAPITRE 4, le choix a été fait de faire en sorte que les individus dans le compartiment R puissent retourner directement dans les compartiments I sans passer par S . Les transitions dépendent du temps passé dans le compartiment R , où la force de l'infection est réduite suivant une fonction décroissante. Ainsi les personnes nouvellement guéries auront une force de l'infection réduite de peu ou prou 1 (soit la totalité), et celles dans le compartiment depuis un temps long n'auront plus (ou une très faible) diminution de la force de l'infection. L'immunité est donc ici perçue comme une réduction de la susceptibilité, qui décroît au cours

du temps.

Historiquement, le modèle *SIR* tel qu'introduit par [KERMACK et MCKENDRICK \[1927\]](#) n'a jamais permis d'étudier l'immunité de par son hypothèse de travail conférant une immunité parfaite et éternelle aux individus précédemment infectés. Pour étudier l'endemicité, les mêmes auteurs ont relâché cette dernière hypothèse cinq ans plus tard ce qui les conduisit à utiliser des EDP pour considérer le compartiment *R* comme un compartiment dans lequel la réduction de la force de l'infection dépend de τ , le temps depuis la guérison [[KERMACK et MCKENDRICK 1932](#)].

Alternativement, se sont développées deux approches basées sur des EDO qui découlent directement du modèle *SIR* : les modèles *SIS* et *SIRS*, tous deux apparus en 1971. Le modèle *SIS* introduit par [G. H. WEISS et DISHON \[1971\]](#) se veut généraliser le modèle SI^1 pour mieux étudier le comportement asymptotique d'une épidémie. Le modèle *SIRS*² a lui été introduit par [HOPPENSTEADT et WALTMAN \[1971\]](#). Là aussi, l'étude est avant tout théorique. Les deux modèles montrent des oscillations avant de converger asymptotiquement vers un point fixe lorsque les taux sont constants [[HETHCOTE 1976](#)], ou vers un cycle limite lorsque certains paramètres sont périodiques (*e.g.* un taux de contact saisonnier) [[HETHCOTE, STECH et VAN DEN DRIESSCHE 1981](#)]. La distinction d'usage entre *SIS* et *SIRS* vient surtout du fait de si la période d'immunité moyenne est négligeable pour l'échelle de temps considérée.

Ils ont longtemps fait consensus pour modéliser l'immunité imparfaite, avec toutes sortes de déclinaisons : *SIS*, *SIRS*, *SEIS*, *SEIRS*, ou encore $SEIR_1R_2S$, que ce soit avec des EDO ou des équations différentielles à retard. Au final, les décennies qui suivirent ont assez peu repris l'approche de [KERMACK et MCKENDRICK \[1932\]](#) — que l'on pourrait qualifier de modèle *SIRI*, les individus dans *R* retournant directement dans *I*.

Pourtant, d'un point de vue biologique la distinction entre ces approches se doit d'être faite. Le modèle *SIS* ne considère aucune immunité. Le modèle *SIRS* considère qu'entre deux infections, il y a un délai pendant lequel l'individu ne sera pas réinfecté : il est parfaitement immunisé. Enfin, le modèle *SIRI* considère qu'aucun individu n'est réellement immunisé, mais qu'une infection confère une réduction de la susceptibilité qui peut décroître avec le temps : l'immunité est poreuse, ou *leaky* en anglais.

Ce chapitre s'intéresse au choix et la motivation d'une approche par rapport à l'autre, tout

1. Le modèle *SI* est une déclinaison du modèle *SIR* où les individus guéris et immunisés, décédés ou en quarantaine sont ignorés car n'ont plus d'impact sur le reste du modèle. De la démographie entrante est en général introduite dans le compartiment *S*. La taille du système n'est toujours constante, en fonction des hypothèses faites sur la démographie et de si le compartiment *R* n'est juste pas formellement explicité mais présent ou non.

2. Le modèle présenté est en réalité un modèle *SEIRS*, mais la période d'incubation n'est pas l'objet de ce chapitre.

en essayant de les rattacher à des considérations d'ordre biologique.

Modelling imperfect immunity

Abstract

Modelling immunity is a key issue when it comes to predicting long-term dynamics. For a time, the main approach was to use a *SIRS* model where individuals would lose their immunity after a time spent recovered. However, this way tacitly assumed that individuals were completely immune or susceptible. There is however a competing paradigm where the immunity is *leaky*, where all individuals are partially immune, with an efficacy that depends on the time spent recovered. We introduce two non-Markovian modelling formalisms that include the age of immunity, and we discuss the two approaches and highlight their differences. Namely, there is more infected individual in the long-term with the leaky approach due to higher time between reinfections. Finally, we discuss the case of SARS-CoV-2 and argue that we should probably model its immunity with the leaky approach rather than the all-or-nothing one.

Keywords : infectious diseases modelling, immunity waning, vaccine efficacy, SARS-CoV-2

In 1927, [KERMACK and MCKENDRICK \[1927\]](#) released a study that established the *Susceptible – Infected – Recovered (SIR)* model that would become the cornerstone of compartmental models in epidemiology. This model comes with two assumptions that are of interest to the scope of our study.

First, the *SIR* model assumes a constant rate for the departure from the infected compartment, which means that the residency time in that compartment is exponentially distributed. This distribution is assumed for all the other compartments in ODEs-based models. This implies a Markovian property, where processes solely depend on the current state. This is sometimes not in line with biological reality, where the clearance rates strongly depend on the time since infection. Some ideas have been proposed to solve this issue. The main one involves chaining compartments corresponding to a unique epidemiological reality (*e.g.* infected individuals going to another infected compartment “ $S \rightarrow I_1 \rightarrow \dots \rightarrow I_k \rightarrow R$ ” instead of going directly to the *R* compartment “ $S \rightarrow I \rightarrow R$ ”) [[BLYTHE and R. M. ANDERSON 1988](#)]. Tweaking the rates associated with each compartment can lead to hypoexponentially distributed processes, which are quite diverse and can capture a large variety of biological realities [[LLOYD 2001](#)].

[KERMACK and MCKENDRICK \[1927\]](#) were aware of the limitations of their model. It was only a special case in their further works [[KERMACK and MCKENDRICK 1932, 1933](#)] that investigated problematics related to disease endemicity. They also introduced a new formalism for compartmental models based on a partial differential equations (PDEs) system. This technique allows for implementing processes with particular shapes that may depart from hypoexponential distributions. This method is still used as an elegant way to incorporate non-Markovian properties in a given model compartment.

A second assumption in the *SIR* model is that immunity is perfect and long-lasting for every individual [[KEELING and ROHANI 2008](#)]. This is appropriate when considering short-term scales (regarding the infection life-history) or for some pathogens (*e.g.* mumps, smallpox), as well as some highly-effective vaccines (*e.g.* measles) by considering vaccinated individuals as recovered [[HETHCOTE 1976](#)]. However, immunity is often imperfect, meaning that the immunity to a disease is not life-lasting and/or 100% efficient following infection or vaccination. One way to model this phenomenon is to use *SIS* or *SIRS* models, in which individuals become susceptible again after spending some time in the infected or recovered compartment.

Imperfect immunity was foremost studied in vaccination contexts, probably because the available data is far more abundant and precise. More precisely, in vaccine trials, the immunity efficacy is measured through the vaccine efficacy (*VE*), which [SMITH, RODRIGUES, and FINE](#)

[1984], among others, define as

$$VE = 1 - \left(\frac{\text{attack rate in the vaccinated group}}{\text{attack rate in the unvaccinated group}} \right).$$

Note that this is often calculated at a single time point, but provided that there is enough data, it is possible to express it as a function of the time elapsed since vaccination, $VE(\tau)$, as illustrated by some examples in the context of SARS-CoV-2.

In their review, [MCLEAN and BLOWER \[1995\]](#) wondered about the different intricacies and conceptions behind this simple formula. Indeed, two points of view are competing. The first one considers the vaccine to be *leaky* and assumes that it protects everyone partially, up to a given degree. The second point of view is that the vaccine protects only a fraction of the individuals, but protects them completely, in an all-or-nothing pattern. [HALLORAN, LONGINI JR., et al. \[1994\]](#) showed that for the same (and constant) vaccine efficacy and with a constant force of infection, the two approaches yielded different results. In particular, the ‘all-or-nothing’ vaccine view overestimated the vaccine efficacy over time whereas the ‘leaky’ vaccine view underestimated it.

The aforementioned works on vaccines, as interesting and necessary as they are, remained outside the scope of epidemiological compartmental models (*SIR*-type models). Therefore, they did not discuss the different implications of such models’ results which are today widely used. One exception is provided by [HALLORAN, WATELET, and STRUCHINER \[1994\]](#), who explored vaccine-immunity waning (a decline of immunity with time) since temporal dynamics is an important component of epidemiological compartmental models. In a similar vein, [MAGPANTAY et al. \[2014\]](#) also studied the three different kinds of vaccine imperfections (leaky, all-or-nothing, waning) in compartmental models. While these two studies raise important questions and deliver insights on the implications of the different imperfect vaccine model implementations, there are no direct comparisons between the approaches that would implement the same protection efficacy from a populational point of view.

We will address this by wondering, for any given time t , what are the differences in terms of dynamics between

1. having all individuals immune with $x(t)\%$ efficiency;
2. or having $x(t)\%$ individuals of the population completely immune and the $(1 - x(t)\%)$ remaining not immune at all.

The first approach enforces a leaky immunity where each individual might be reinfected anytime provided the immunity is below 100% efficacy. The second one opts for an all-or-nothing immunity, where recovered individuals are either fully susceptible again or totally immune. Both approaches are performed in the context of waning immunity, meaning a

decreasing protection over time in the leaky model and a greater proportion of susceptible hosts over time in the all-or-nothing one.

From what we know, this simple question has not been explored before. Answering it requires adopting a non-markovian approach, such as a partial differential equations formalism as introduced by [KERMACK and MCKENDRICK \[1932\]](#), to record the time since the immunity was acquired (through vaccination or clearance of the infection). In that regard, the study by [ARINO *et al.* \[2004\]](#) is interesting because it uses a PDE-based model to record the time since vaccination and proposes a vaccine-waning function with a generic form. However, this study focuses more on some special cases and some mathematical properties (that we will discuss later), rather than on the biological insights.

Note that all the cited papers that dealt with imperfect immunity are presented in a vaccination context, but the same questions remain valid for natural immunity.

Here, we propose to investigate dynamics with comparable immunity from a populational point of view. We only consider a *SIR* model, where the recovered (*R*) compartment is assumed to correspond to imperfectly-immunized people. We adopt a PDE-based approach to record the time since clearance for the *R* compartment and compare the competing hypotheses.

Framework

We introduce two *SIR* models based on a PDE system, that come with a non-Markovian structure for the recovered compartment. The first one is similar to the one introduced by [KERMACK and MCKENDRICK \[1932\]](#), whereas the second could be seen as a translation in PDEs of the one based on ODEs introduced by [HETHCOTE, STECH, and VAN DEN DRIESSCHE \[1981\]](#). In the non-Markovian structure, the index τ denotes the entrance in the *R* compartment, *i.e.* the time since clearance (and hence more generally the time since acquired immunity).

Model 1 – Leaky The model is given by the following system

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S(t)}{\partial t} = \mu - \beta S(t) I(t) - \mu S(t), \\ \frac{\partial I(t)}{\partial t} = \beta I(t) \left[S(t) + \int_0^\infty R(t, \tau) [1 - \xi(\tau)] d\tau \right] - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ \left(\frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} \right) = -\beta I(t) R(t, \tau) [1 - \xi(\tau)] - \mu R(t, \tau), \end{array} \right.$$

coupled with the boundary equation

$$R(t, 0) = \gamma I(t).$$

Here, μ , β , and γ classically and respectively represent the birth/death rate, the contact rate and the clearance rate. We further add the immunity efficacy ξ , which decreases the force of infection following a given function that depends on the time since clearance τ .

Model 2 – All-or-nothing The second model is given by

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial S(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial S(t, a)}{\partial a} \right) = -\beta S(t, a) I(t) - \mu S(t, a), \\ \frac{\partial I(t)}{\partial t} = \beta I(t) \int_0^\infty S(t, a) da - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ \left(\frac{\partial R(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, \tau)}{\partial \tau} \right) = -\sigma(\tau) R(t, \tau) - \mu R(t, \tau), \end{cases}$$

coupled with the boundary equations

$$R(t, 0) = \gamma I(t) \quad \text{and} \quad S(t, 0) = \mu + \int_0^\infty R(t, \tau) \sigma(\tau) d\tau.$$

The difference, here, is that recovered hosts cannot be reinfected directly, as they must first lose their immunity. Recovery follows a McKendrick–von Foerster equation with a departure rate σ that, once again, depends on the time since clearance τ . The probability of still being in the recovered state at time τ will be

$$\pi(\tau) = \exp\left(-\int_0^\tau \sigma(x) dx\right).$$

In this model, we also record the time since the entry in the susceptible compartment to compute the time between two infections of the same individuals (even though this is not necessary *per se*).

In the following, we force $\xi(\tau) = \pi(\tau) =: f(\tau)$, for each $\tau \in [0, \infty[$ to compare the intricacies of the modelling immunity choices. Note that in both cases, the formula would match the way vaccine efficacy is measured in clinical trials for any given time τ , even though from the point of view of an individual the differences are major.

Parameterisation

Given that we cannot achieve completeness in terms of imperfect immunity function shapes, we choose to investigate two shapes that illustrate clear biological scenarios.

In all cases, we assume that $f(0) = 1$ and that there exists a time τ^* such that $f(\tau) = 0$ if $\tau \geq \tau^*$ to simplify numerical simulations. Biologically, this means that immunity is always maximal right after clearance and that immune protection always wanes completely in the long run. More specifically, we choose two classes of functions for $f(\tau)$, defined by

$$f_1(\tau; \alpha) = \max\left\{0 \quad ; \quad 1 - \frac{\tau^\alpha}{2 \cdot 300^\alpha}\right\} \quad \text{with} \quad \alpha \in [1; 3.5], \quad (5.1)$$

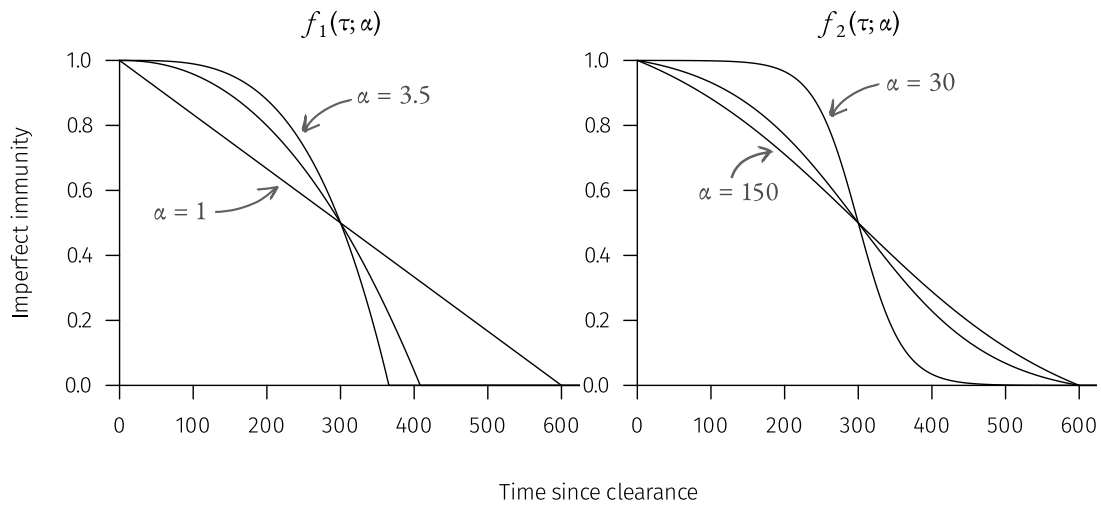


FIGURE 5.1 – Illustration of the three shapes assumed for $f_1(\tau; \alpha)$ (with $\alpha \in \{1, 2.25, 3.5\}$) and $f_2(\tau; \alpha)$ (with $\alpha \in \{30, 90, 150\}$).

$$f_2(\tau; \alpha) = \max \left\{ 0 ; \frac{g(\tau; \alpha) - g(600; \alpha)}{g(0; \alpha) - g(600; \alpha)} \right\} \quad \text{with} \quad g(\tau; \alpha) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{\tau-300}{\alpha}\right)} \quad (5.2)$$

and $\alpha \in [30; 150]$.

The parameter α is retained on a range (shown in Figure 5.1) such that f is not qualitatively ‘stiff’, which would require strong calculation resources.

Preliminary results

Please note the presented results in this section are preliminary. They aim mainly to provide some insights but can be damped by a lack of exhaustivity.

Hopf bifurcation

Both models exhibit a Hopf bifurcation, meaning that there is a threshold value for a parameter of the dynamical system for which the system no longer reaches a fixed point but rather describes a circular space—called a limit cycle. In our cases, the parameter for which the variations lead to the bifurcation is the parameter α , which shapes the imperfect immunity function — $\xi(\tau)$ for Model 1 and $\pi(\tau)$ for Model 2.

Numerical results are shown in FIGURE 5.2. The analytical proof is, however, beyond the scope of this study and we refer the reader to [HETHCOTE, STECH, and VAN DEN DRIESSCHE \[1981\]](#) for more details, since it analyses Model 2.

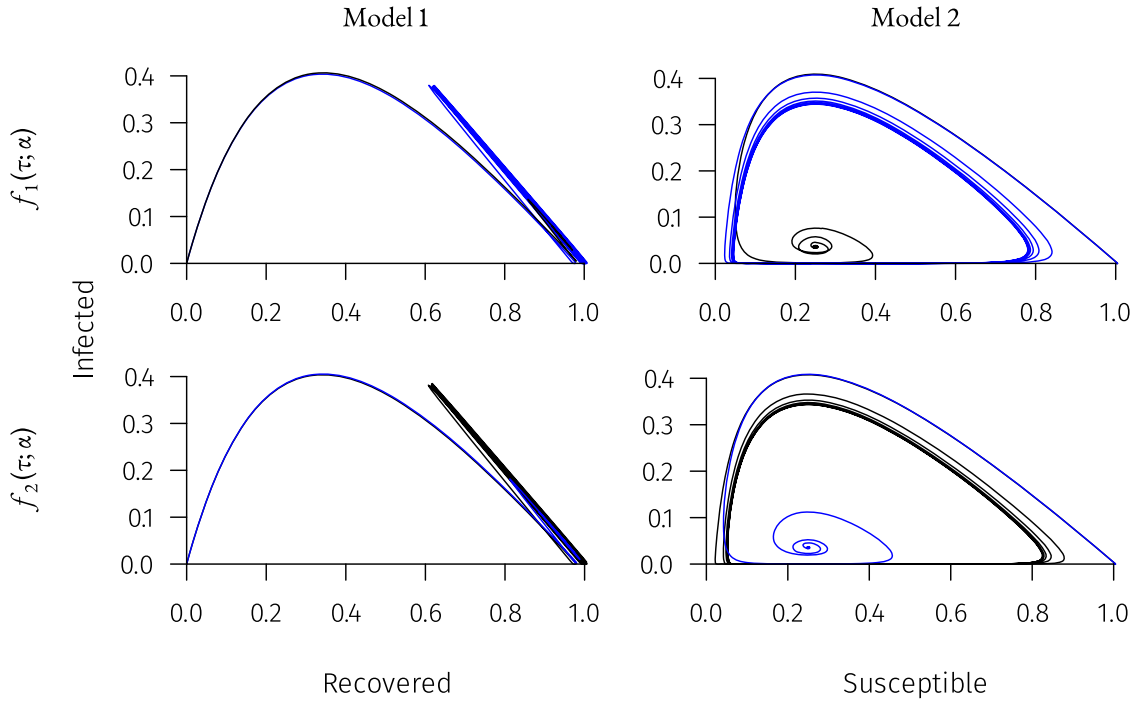


FIGURE 5.2 – Illustration of the Hopf bifurcation for both models and both selected parametrized imperfect immunity function. The results presented here used $\mathcal{R}_0 = 4$ and $\alpha \in \{1, 3.5\}$ for f_1 and $\alpha \in \{30, 150\}$ for f_2 .

For the results that follow, we constrain f_1 and f_2 to parameterizations that lead to a fixed point (i.e. an endemic equilibrium) in order to easily compare the two approaches.

Number of infected individuals

When comparing the two models, we find that more individuals are infected in Model 1 (‘leaky’ immunity) than in Model 2 (‘all-or-nothing’ immunity), as illustrated by the cumulative number of infections (*cf* FIGURE 5.3). The difference is only slightly distinguishable after the first wave, but this difference becomes more pronounced as time flies and continues to diverge as a larger fraction of the population resides in the recovered compartment.

One interpretation for this difference is that everyone in Model 1 can be infected at any time provided that the force of infection is sufficient.

Immunity duration

At endemicity, i.e. when the fixed point is reached, the profile of the time elapsed between reinfection differs between the two models. This time is shorter in Model 1 than in Model 2 (FIGURE 5.4). Note that in this second model, it corresponds to the cumulative time of time

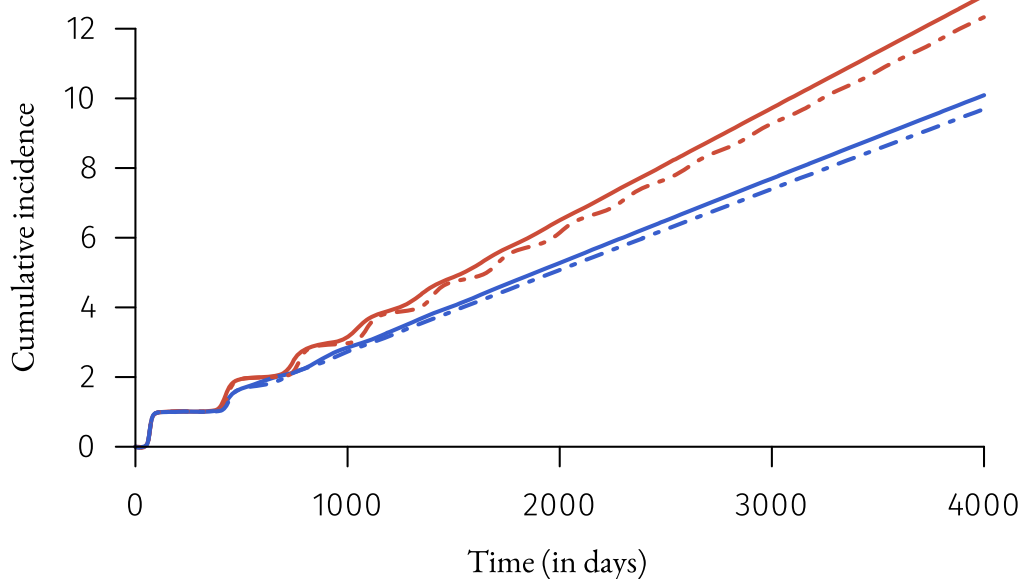


FIGURE 5.3 – **Cumulative incidence over time.** The Model 1 is displayed in red while the Model 2 is displayed in blue. The plain lines represent the implementation of $f_1(\tau, \alpha = 1.5)$ and dashed lines $f_2(\tau, \alpha = 100)$. We used $\mathcal{R}_0 = 4$.

spent in the R and then in the S compartment.

This is consistent with the previous result in that shorter generation time can lead to more infections per unit of time.

Discussion

There are some unknowns on how the immunity works [ZINKERNAGEL 2000]. For example, what does partial immunity mean? Can we always say from someone who developed a disease that s/he is immunized, even partially?

Immunity is a key component of many epidemics, and there have been a lot of attempts to measure the efficacy of its protection. This is often done for many pathogens by estimating the level of antibody titers, as in the case of SARS-CoV-2 [HALL *et al.* 2021; SERVELLITA *et al.* 2022], but also earlier for other coronaviruses (*e.g.* CALLOW *et al.* [1990] for the serotypes 229E and OC43), with sometimes a focus on the link between antibody titers and the time between reinfections [EDRIDGE *et al.* 2020]. However, antibodies are only a component among others in the functioning of immunity, and the link between antibodies and the level of protection is not straightforward.

Modelling approaches also tackle this issue [GOMES, L. J. WHITE, and MEDLEY 2004, 2005; LE *et al.* 2021]. However, the lack of data has always been a limiting factor in disentangling interactions with other characteristics of the different epidemics, such as the

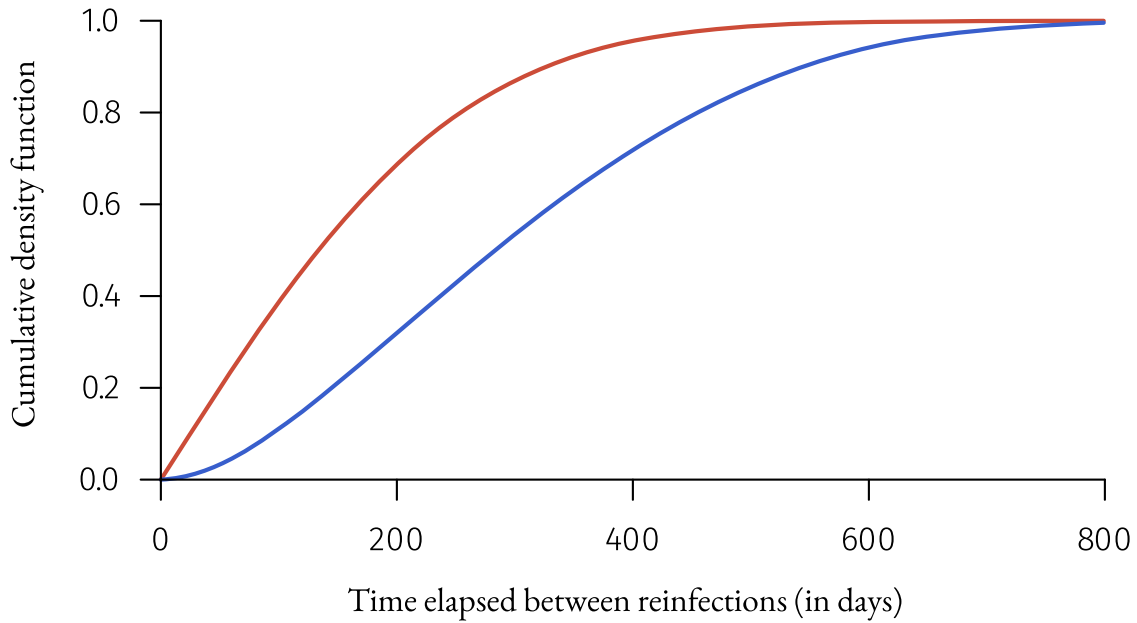


FIGURE 5.4 – Cumulative density function of time elapsed between reinfections in both models at endemicity. The Model 1 (in red) display shorter times between reinfections than Model 2 (in blue). We have here $\mathcal{R}_0 = 4$ and $f_1(\tau, \alpha = 1)$.

force of infection. The SARS-CoV-2 pandemic partly addressed this issue with an abundance of data. The loss of immunity became an important component of the pandemic [REYNÉ, SOFONEA, and ALIZON 2022] and forced the modelling studies to choose (for a given strain) between the all-or-nothing (e.g. BARNARD *et al.* [2022] and SONABEND *et al.* [2021]) or the leaky approach (e.g. BOSETTI, TRAN KIEM, *et al.* [2022] and SAAD-ROY, WAGNER, *et al.* [2020])³.

The choice of Model 1 or Model 2 carries some strong assumptions and may provide different results in the long term. Mainly, Model 1 will result in more infected individuals, which was already observed in previous studies [MCLEAN and BLOWER 1995]. It will also be associated with shorter times between reinfections.

Is one choice better than the other? Although we should beware from general rules, the SARS-CoV-2 vaccinal context has been very prolific regarding data and could provide some insights. Indeed, some estimations of vaccine efficacy do not match perfectly (e.g. BLANQUART, ABAD, *et al.* [2023] and POWELL *et al.* [2022]), as shown in FIGURE 5.5 for the booster vaccine efficacy against Omicron BA.1 & BA.2. The method for each study is similar⁴ and yet,

3. Note that some explicitly specified this choice is not neutral, e.g. BOSETTI, TRAN KIEM, *et al.* [2022] acknowledged it their discussion «We considered a “leaky” vaccine that exhibits failure in degree, as most SARS-CoV-2 models. This assumption could lead to larger epidemic sizes than models with “all-or-nothing” vaccines.»

4. Logistic regressions were used to compute the vaccine efficacy. The regressions adjusted in both cases for

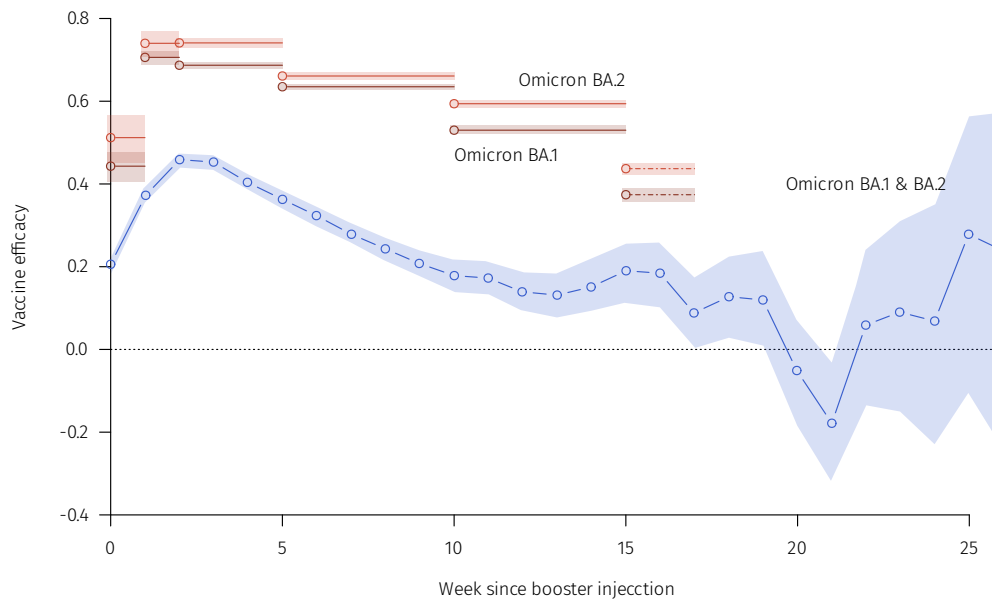


FIGURE 5.5 – Comparison of vaccine efficacy against Omicron BA.1 & BA.2 following [BLANQUART, ABAD, et al. \[2023\]](#) (in blue) and [POWELL et al. \[2022\]](#) (in red).

it landed on quantitatively different estimates. This might suggest that the immunity is leaky, therefore supporting the first approach. Indeed, different non-pharmaceutical interventions (*e.g.* lockdowns, curfews) —and hence different forces of infections— could lead to different estimates if the immunity was subject to the intensity of exposure and providing a decrease in susceptibility (with a “sufficient” force of infection, everyone could be reinfected). The same vaccine efficacy in different contexts might suggest the contrary because individuals would stay immune for a defined duration, which is not the case here.

Recently, [LIND et al. \[2023\]](#) reached similar conclusions for both vaccination and infection-derived immunity. They could achieve this result by working in closed settings (in some correctional facilities), where the proportion of infected individuals was closely monitored. This study could define a new standard to assess the levels of protection conferred by the immunity of respiratory infections.

This could also lead to the full exploitation of some theoretical works that focused on reinfections from a mathematical point of view. This is the case of studies focusing on the “immunity accumulation”, meaning that protection increases as more hosts get infected

covariates that might not be perfect matches but are close. We acknowledge some traits might exist differently represented in England and the French populations, which could lead to the difference in estimates between these two studies. We assume no traits depart the French and the English populations regarding COVID-19 vaccine effectiveness.

[KATRIEL 2010].

Finally, the Hopf bifurcation highlights mathematical properties happening in a dynamical system that could lead to different results and should be looked upon [HETHCOTE, STECH, and VAN DEN DRIESSCHE 1981]. Moreover, biological measures are often imprecise, and randomness can arise both from the biological processes themselves and from the *in vivo* conditions of measurements. These two facts imply that it will be hard to qualitatively assess the nature of the dynamics if the biological process lies somewhere close to the bifurcation point. Indeed, two imperfect immunity functions could be different from a mathematical point of view (a parameter on each side of the bifurcation point), while being biologically indistinguishable.

Chapitre 6

Dynamique adaptative du SARS-CoV-2

La modélisation compartimentale, de par son niveau d'abstraction, permet d'aborder des thématiques théoriques, comme la dynamique adaptative. La dynamique adaptative est une approche de modélisation en évolution qui s'intéresse à la capacité d'invasion d'une souche mutante dans une population déjà infectée par une souche existante [DIECKMANN 1996].

Quand on parle d'évolution, on fait référence aux différents processus de modification du matériel génétique de l'être vivant considéré (et/ou du virus) qui peuvent amener des changements phénotypiques à travers les générations induites par le cycle reproductif, *i.e.* les différences phénotypiques entre les ancêtres et leur descendance. En dynamique adaptative, on ne se concentre en général que sur des traits phénotypiques d'intérêts (*e.g.* transmission, virulence) des différentes souches et propres à l'étude.

Canoniquement, l'idée est de considérer un paysage où une première souche dite *résidente* est installée et a atteint l'équilibre au sein de la population. Une souche présentant des traits phénotypiques différents, dite *mutante*, est introduite dans la population et on étudie sa capacité à se propager [DIECKMANN 2002]. Si le mutant se propage (on parlera d'invasion) au détriment du résident, c'est qu'il présente une meilleure valeur sélective (en anglais, *fitness*). La valeur sélective est une métrique quantitative déterminant le niveau d'adaptation d'un pathogène à une population. Il n'existe aucun consensus et aucune expression universelle de la fitness, son expression est toujours modèle-dépendante [ROFF 2008]. Par exemple, on privilégiera parfois le nombre de reproduction de base (\mathcal{R}_0) et parfois le taux de croissance épidémique pathogène (r) pour les définitions les plus courantes. Ces deux traits étant parfois corrélés négativement [STEARNS 1992, p. 85], le choix en devient plus que primordial. Le choix se fera surtout en fonction de la problématique.

La problématique détermine aussi les traits phénotypiques étudiés, qui peuvent être divers pour les infections : transmission (\mathcal{R}_0 et temps de génération), clairance, virulence, échappement immunitaire ou autre. Lorsque plusieurs traits sont en jeu, il n'est pas rare de

considérer des liens et des compromis entre ces traits [STEARNS 1992, chap. 4], contraignant l'évolution de tous les traits simultanément. Un cas emblématique concerne probablement le compromis entre la transmission et la virulence, qui consiste à imposer qu'une augmentation de la transmission soit corrélée à une augmentation de la virulence [R. M. ANDERSON et MAY 1982].

La multiplicité des traits phénotypiques est d'autant plus importante qu'elle intervient le plus souvent dans des populations hétérogènes. Certaines formes d'hétérogénéité dans la population sont impactées et exacerbées par certains traits phénotypiques. Un cas emblématique concerne la différence entre individus vaccinés et non-vaccinés, où les dynamiques au sein des deux sous-populations peuvent être très différentes. Certains mutants pouvant être meilleurs sur toutes les sous-populations (ils seront dits *généralistes*), d'autres pouvant être mieux adaptés (voire moins mal adaptés) uniquement sur une sous-population donnée — ces mutants-là seront qualifiés de *spécialistes* [DAY, KENNEDY *et al.* 2022]. Les changements conjoints de la structure de la population (*e.g.* par une campagne de vaccination) et de la quantité relative et absolue des pathogènes circulants peut aboutir à une diversité de résultats : maintien de plusieurs souches dans une ou plusieurs sous-populations, extinction d'une ou plusieurs souches dans toutes les sous-populations, le tout en fonction des proportions variables des individus dans chaque sous-population. Les résultats dépendront ici de l'efficacité vaccinale et de la proportion de vaccinés d'une part, mais aussi du \mathcal{R}_0 , du temps de génération, de l'échappement à l'immunité vaccinale et naturelle.

Une composante importante des thématiques évolutives est le changement constant de l'environnement dans lequel évoluent les pathogènes [LION et J. A. J. METZ 2018]. Une souche qui s'implante dans une population par des vagues épidémiques redéfinit certaines composantes de la population hôte telle que le niveau général d'immunité. Cela amène à des changements des conditions nécessaires à une nouvelle souche pour envahir ou à des souches existantes pour subsister.

C'est pourquoi, en dynamique adaptative, on privilégiera le concept d'adaptation d'une souche à un environnement donné à celui d'optimisation de caractéristiques données (*e.g.* \mathcal{R}_0 , r) [DIECKMANN et FERRIÈRE 2004].

Le contexte évolutif du SARS-CoV-2 a été marqué par ces changements d'environnements où la population a été initialement totalement susceptible, puis soumise à des interventions non-pharmaceutiques (INP) auxquelles s'est rajouté un contexte vaccinal, pour finir par un relâchement progressif des INP. Une multitude de mutants (appelés *variants* dans le cas du SARS-CoV-2) a envahi successivement la population [BALLOUX *et al.* 2022].

Avant d'aller plus loin, il faut mieux cadrer la problématique. On ne s'intéresse ici pas à l'évolution du SARS-CoV-2 dans sa généralité, mais aux processus de sélection de souches

différentes qui pourraient amener de nouvelles vagues épidémiques. En modélisation de l'évolution, dès qu'il y a l'idée d'une compétition entre plusieurs souches, cela se manifeste par un avantage de transmission de la souche la plus adaptée sur la période considérée.

6.1 Avantages de transmission

L'étude de la transmission comme trait d'histoire de vie est quasi-systématique tant l'évolution résulte dans les changements de traits phénotypiques qui ont été *transmis* aux générations suivantes. Ainsi, rares sont les modèles évolutifs qui n'étudient pas la transmission ou l'avantage de transmissibilité d'une souche sur d'autres. Si l'étude de la transmission fait consensus, en revanche la façon de l'implémenter dans des modèles compartimentaux varie.

Les modèles évolutifs les plus théoriques implémentent un taux de transmission β (dans un modèle *SIR*, par exemple) représentant la transmissibilité comme un trait phénotypique unique. Si cela peut se justifier au niveau de la parcimonie des modèles dans certains cas, cela n'est pas systématiquement évident tant ce trait est le produit de plusieurs autres traits phénotypiques [YATES, ANTIA et REGOES 2006].

6.1.1 Le produit de plusieurs traits phénotypiques

Dans le cas du SARS-CoV-2 et dans un cas d'émergence où toute la population est susceptible, la transmission peut se voir comme le produit de deux traits phénotypiques principaux : le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 et le temps de génération $\omega(\cdot)$. On peut y définir un profil infectieux pour chaque souche :

$$P(\tau) = \int_0^\tau p(x) dx \quad \text{où} \quad p(x) = \mathcal{R}_0 \times \omega(x).$$

Notons que la souche qui a le nombre de reproduction de base le plus élevé produit plus d'infections secondaires dans une population non immunisée. Pourtant, rien n'indique que ce profil est sélectionné sur un autre qui a un \mathcal{R}_0 plus faible; d'autres facteurs rentrent en jeu. Un temps entre deux générations (caractérisé par le, bien nommé, temps de génération) plus court peut permettre de compenser un plus faible nombre de reproduction. Il y a parfois un compromis évolutif entre le taux de croissance et le nombre d'infections secondaires [STEARNS 1992, p. 85]. La FIGURE 6.1 illustre ce compromis, le pathogène ayant un plus faible nombre de reproduction n'étant pas celui qui produit le plus de descendance sur une courte période. Notons que l'on a désigné jusqu'à présent le temps de génération comme un trait phénotypique unique, alors qu'il met en jeu une distribution possédant différentes caractéristiques (*e.g.* espérance, variance, skewness, kurtosis), qui peuvent elles-mêmes être vues comme des traits phénotypiques distincts. Ceci est illustré par la FIGURE 6.1.

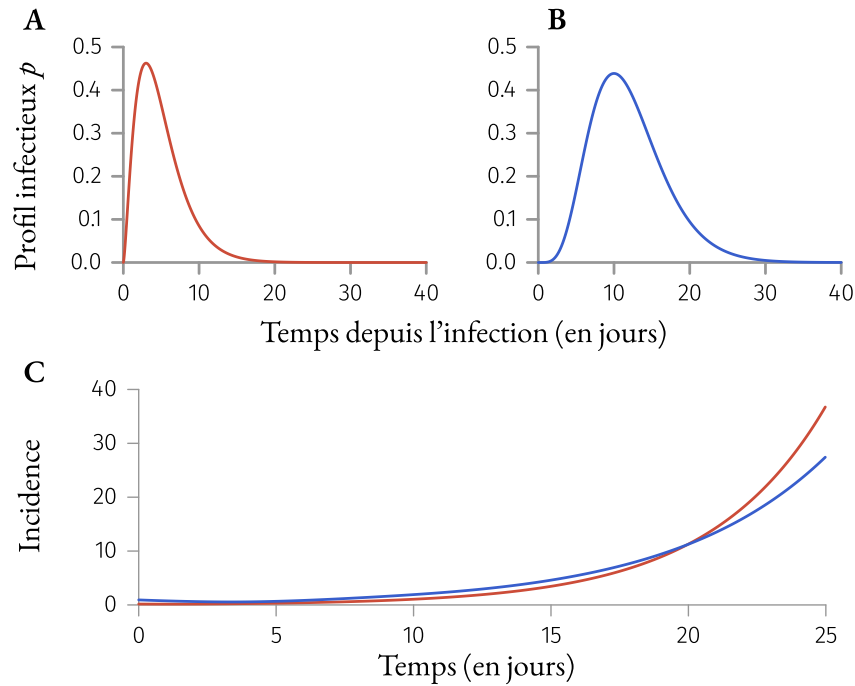


FIGURE 6.1 – **Illustration de différents profils infectieux.** **A.** Profil infectieux d'un pathogène ayant un $\mathcal{R}_0 = 3$ et un temps de génération moyen de 5 jours. **B.** Profil infectieux d'un pathogène ayant un $\mathcal{R}_0 = 5$ et un temps de génération moyen de 10 jours. **C.** Incidence produite par chacun des deux pathogènes dans des populations entièrement susceptibles.

Du temps de génération et du \mathcal{R}_0 , on peut déduire le taux de croissance exponentiel r grâce à l'équation d'Euler-Lotka. La fitness d'une souche est tantôt décrite par le \mathcal{R}_0 [KEELING et ROHANI 2008]¹, tantôt par le taux de croissance [BLANQUART, HOZÉ *et al.* 2022]². Il est en général d'usage de privilégier le growth rate à court-terme et le nombre de reproduction sur le long-terme.

6.1.2 Hypothèses sur les ressources

Dans un cas d'abondance absolue, les différentes souches n'auront pas de problème pour se reproduire. Toutes les souches adaptées ($\mathcal{R}_0 > 1$) pourront se reproduire. Tout au plus la fréquence de certains traits deviendra minoritaire d'un point de vue relatif. Une abondance permanente de ressources n'induit pas un cadre réaliste et n'est pas l'objet de notre propos.

1. «When competing strains provide complete protection for each other, the strain with the largest \mathcal{R}_0 will force the other strain to extinction. [...] Although \mathcal{R}_0 determines the eventual competitive outcome, pathogens with a more rapid life cycle may be favoured in the short term.» (page 108)

2. «The evolutionary fate of an emerging variant is ultimately determined by its exponential growth rate relative to that of the circulating strains.»

Toutefois, ce cas reste rare, les ressources étant en général limitées.

Dans un cadre de ressources limitées où l'existence de plusieurs souches en dépendent, la pression de sélection est plus intense, conduisant parfois à l'extinction de souches les moins adaptées.

Il faudrait sans doute ici exprimer l'heuristique derrière le choix de la fitness qui en épidémiologie évolutive se dichotomise principalement entre le \mathcal{R}_0 et le r . Cette heuristique ne semble cependant pas exister. Au mieux, on pourrait envisager l'usage du r lorsqu'on s'intéresse à une dynamique épidémique de l'ordre d'une vague épidémique et le \mathcal{R}_0 à une échelle plus grande (même si le \mathcal{R}_0 n'est pas adapté sur long-terme [LION et J. A. J. METZ 2018]). Sauf que ces considérations posent problèmes car le r comme le \mathcal{R}_0 ne sont définis que pour des populations entièrement susceptibles. Il existe certes le taux de croissance instantané $r(t)$ et le $\mathcal{R}(t)$ lorsque les conditions ne sont plus comparables aux conditions initiales. Mais d'autres facteurs influent sur la ressource que les seuls hôtes susceptibles.

D'une part, comme l'illustre le cas du SARS-CoV-2 en population humaine, l'implémentation de mesures non-pharmaceutiques (*e.g.* port du masque, confinement) ou pharmaceutiques (*e.g.* vaccination) limite la ressource et peut impacter différemment certaines souches [DAY, KENNEDY *et al.* 2022; PARK *et al.* 2022].

D'autre part, considérons une souche mutante qui apparaîtrait après une souche résidente déjà établie. Considérons de plus qu'elle ait un avantage de transmission sur la souche existante, *i.e.* $s = r^m - r^r > 0$ ou $\mathcal{R}^m(t)/\mathcal{R}^r(t) > 1$. Il n'est pas possible d'affirmer que si cette souche était apparue au temps $t = 0$, alors son taux de croissance et son nombre de reproduction aurait été aussi plus grand que la souche résidente. Un échappement immunitaire pourrait permettre au mutant de réinfecter des individus déjà préalablement infectés, créant ainsi des "susceptibles" auquel le résident n'aurait pas accès. Ainsi, l'avantage de transmission n'est pas intrinsèque, mais évolue dans un environnement donné [LION et J. A. J. METZ 2018].

6.1.3 Immunité imparfaite et échappement

L'épidémiologie évolutive intègre bien souvent la composante immunitaire. Dans les modèles de type *SIR* un pathogène peut subsister à un équilibre endémique à condition que la démographie soit intégrée et que le pool de susceptibles soit renouvelé. La perte d'immunité au cours du temps (en anglais, *waning*) le permet d'autant plus.

En général, la perte d'immunité dépend principalement du temps écoulé depuis la clairance et n'est pas la même pour tous les pathogènes ou pour toutes les souches. Il est important de distinguer ce *waning* de l'échappement immunitaire. L'immunité est le produit de la réponse immunitaire construite pour la souche qui a été à l'origine de l'infection. Si la même souche réinfecte un hôte déjà infecté, alors on parlera de *waning*. L'échappement immunitaire

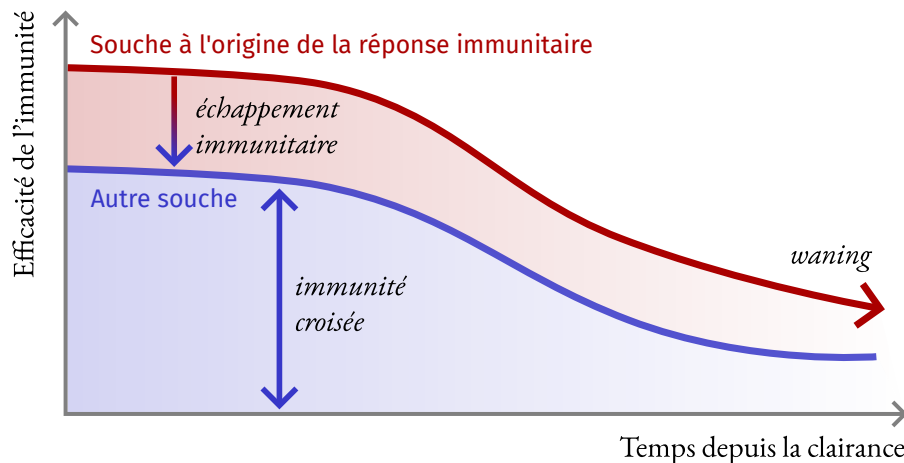


FIGURE 6.2 – **Représentation de l'immunité au cours du temps pour deux souches.** La zone bleue correspond à l'efficacité de l'immunité commune aux deux souches, on parlera d'immunité croisée. La différence d'efficacité entre les deux souches (zone rouge) correspond à l'échappement immunitaire de la souche bleue sur la souche rouge, ce qui lui confère un avantage de transmission. La décroissance de l'efficacité de l'immunité au cours du temps correspond au *waning*.

est la différence du niveau d'immunité entre la souche mutante et la souche pour laquelle l'immunité a été construite comme illustré sur la FIGURE 6.2. Plus l'échappement immunitaire est grand, plus la souche qui en bénéficie est avantagée. Cela se manifestera par un avantage de transmission.

Comme noté dans le CHAPITRE 5, il faut garder à l'esprit que la mesure de l'efficacité de l'immunité n'a rien de trivial. Cela demande en général beaucoup de données et un certain recul temporel. Ainsi, quantifier l'efficacité de l'immunité déjà construite à l'apparition de chaque nouvelle souche est un défi de taille.

6.1.4 Changement environnemental perpétuel

À l'émergence d'un virus, dans un environnement totalement vierge, où la population est entièrement susceptible et aucune mesure de contrôle est mise en place, la condition d'invasion d'une souche est $\mathcal{R}_0 > 1$. Dès qu'une souche s'est implantée et se propage, des modifications de l'environnement sont observables : changement du comportement des hôtes, mise en place de politiques sanitaires, construction d'une immunité naturelle et/ou vaccinale. L'environnement n'est plus le même, et les conditions d'invasion et de propagation changent.

Ces changements d'environnement sont perpétuels, à chaque fois qu'une nouvelle souche s'implante, le paysage de l'immunité de la population change, ce qui change à la fois les conditions pour les souches déjà présentes de persister, mais aussi les conditions d'envahir des

potentielles futures souches.

6.2 Parcours évolutif du SARS-CoV-2

Pour le SARS-CoV-2, la question évolutive n'a pas été centrale au début de la pandémie³. Un après le début de la pandémie, le changement de traits associés à certaines mutations a été débattu [VOLZ, V. HILL *et al.* 2021] et le premier variant préoccupant à présenter des traits phénotypiques différents est le variant Alpha, apparu un an après le début de la pandémie en décembre 2020. Ce variant a été marqué phénotypiquement par une hausse de la transmissibilité et de la virulence [DAVIES, ABBOTT *et al.* 2021; HART *et al.* 2022; VOLZ, MISHRA *et al.* 2021]. Pour le VOC Alpha, l'avantage de la transmission est très certainement dû à une augmentation du \mathcal{R}_0 par rapport à la souche sauvage, la campagne de vaccination n'ayant pas encore commencé et la proportion d'infectés n'excédant pas les 15 %.

Les traits liés à l'immunité ont été dans les premiers temps négligés aussi bien pour le variant Alpha que pour la souche sauvage, les informations tant sur la durée de l'immunité que sur l'échappement immunitaire étant alors inconnus. La campagne de vaccination a commencé à ce moment-là, rajoutant des questionnements au niveau évolutif.

L'échappement immunitaire du variant Gamma, au premier semestre 2021, a permis une seconde vague épidémique dans la ville de Manaus au Brésil qui avait subi un fort taux d'attaque lors de la première vague et aurait pu permettre d'envisager l'immunité de groupe [FARIA *et al.* 2021; PRETE *et al.* 2022]. C'est ce variant qui a définitivement entériné la nécessité d'intégrer l'aspect évolutif à la gestion de la pandémie, d'autant plus que rien n'indiquait la convergence évolutive vers l'*avirulence*⁴ [ALIZON et SOFONEA 2021].

En juin 2021, l'apparition du variant Delta — toujours plus transmissible [ALIZON, HAIMBOUKOZBA *et al.* 2021a] et virulent [FISMAN et TUIITE 2021] — après une campagne de vaccination bien entamée a mis à mal les politiques sanitaires en vigueur. Pour l'augmentation de la transmission du VOC Delta, il demeure plus compliqué d'affirmer avec certitudes que cela relève de l'augmentation du \mathcal{R}_0 par rapport au VOC Alpha. En effet, d'autres facteurs sont intervenus comme la vaccination d'une partie de la population, le changement du temps de génération, ou encore le waning de l'immunité des individus infectés durant la première vague.

Le variant Omicron BA.1 apparu en décembre 2021 était, lui aussi, plus transmissible,

3. On notera toutefois l'existence de certains travaux académiques dès 2020 [DAY, GANDON *et al.* 2020; PHAN 2020; TANG *et al.* 2020].

4. La théorie de l'avirulence est un courant de pensée en évolution qui émet l'hypothèse que les pathogènes tendent vers moins de virulence au cours de leur évolution pour ne pas trop nuire à leurs hôtes et exploiter leurs ressources plus longtemps.

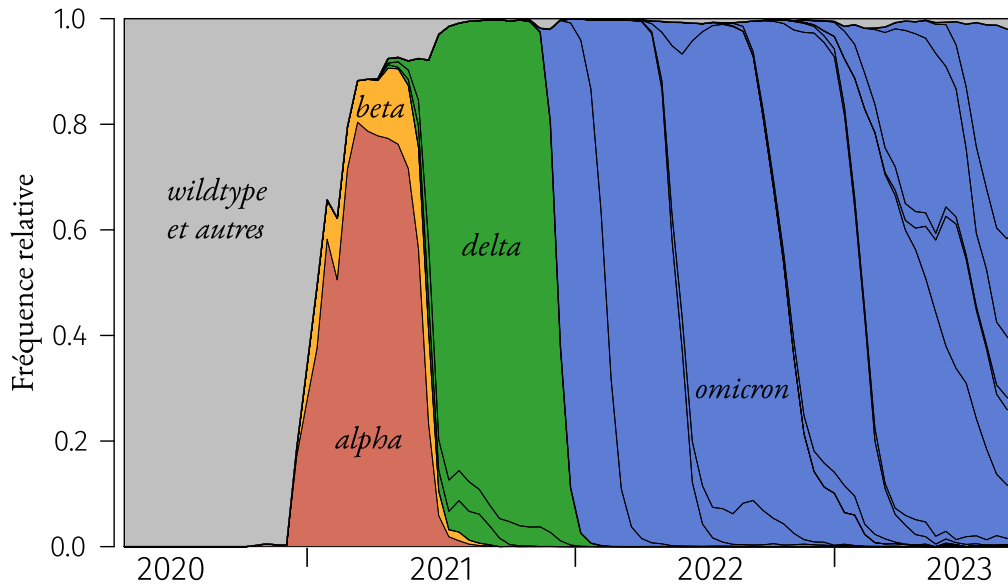


FIGURE 6.3 – **Fréquences des différents VOC en France.** Répartition de la fréquence relative des principaux VOC en France. Notons que pour les VOC Delta (en vert) et Omicron (en bleu), plusieurs sous-lignées sont représentées; elles sont délimitées par des lignes noires. Données issues de [GISAID/ CoVariants.org](https://gisaid.org).

mais avec une virulence décriée — proche de la wildtype. Il a surtout été marqué par un fort échappement immunitaire [STEIN *et al.* 2023]. Cependant, impossible de connaître son \mathcal{R}_0 du fait d'un problème d'identifiabilité avec l'échappement immunitaire *in vivo*. Ainsi parler de \mathcal{R}_0 près de trois ans après le début de la pandémie n'est plus très pertinent tant la population ne peut plus être considérée comme entièrement susceptible; la seule raison qui nous pousse à le faire est la comparaison avec de précédents mutants en considérant le \mathcal{R}_0 de chaque souche comme la fitness du SARS-CoV-2.

Ce variant a été suivi par d'autres sous-lignées d'Omicron (*e.g.* BA.2, BA.5, BQ.1), les unes remplaçant ou coexistant avec les précédentes. La FIGURE 6.3 illustre le remplacement des différents variants au cours du temps.

Les travaux d'épidémiologie évolutive sur le SARS-CoV-2 ont surtout porté sur la compétition entre variants. Au-delà de l'enjeu épidémiologique de connaître les traits phénotypiques d'une souche circulante sur le court- et moyen-terme, le besoin d'anticipation de l'apparition de souches futures était nécessaire pour optimiser les décisions de santé publique.

Finalement, s'il est tentant de faire l'inventaire des traits phénotypiques des différents VOC, l'exercice serait en réalité assez limité malgré l'abondance de données. Car s'il existe des estimations du temps de génération pour différents VOC, les autres paramètres demeurent difficiles à identifier. Toutefois, on sait que par définition chaque nouveau variant a été associé

à un avantage de transmission (induisant un remplacement des souches précédentes).

6.3 Modélisation de l'avantage évolutif

Pour diverses raisons, notamment de gestion sanitaire, il peut être utile d'essayer de déterminer à quoi pourrait ressembler le prochain VOC d'un point de vue phénotypique, tant il n'y a aucune raison que le SARS-CoV-2 cesse d'évoluer.

Pour ce faire, la capacité d'abstraction de la modélisation peut s'avérer utile en gardant à l'esprit deux problèmes majeurs : le caractère forcément hypothétique de ce qui adviendra et l'incertitude sur la situation actuelle.

Premièrement, l'évolution future n'est pas déterministe. Les mutations sont le produit de phénomènes nombreux et stochastiques. Prédire les mutations et en déduire les changements phénotypiques associées est impossible. (Certains travaux essayent d'anticiper l'effet des mutations [STARR *et al.* 2022], mais cela ne garantit aucunement la survie du mutant dans un environnement donné.) En pratique, tester tous les phénotypes imaginables n'est ni possible ni pertinent, on restreint les possibilités d'exploration dès le départ.

De plus, il est compliqué de définir quels seraient les mutants les plus à même d'envahir la population et potentiellement produire une vague épidémique sans connaître la situation actuelle de manière précise. La situation actuelle correspond à ce que l'on a dénommé *environnement* plus tôt. Cela prend en compte pêle-mêle : le niveau d'immunité populationnel, les mesures de contrôles, le comportement saisonnier des individus, la structure de la population (à tous les niveaux — *e.g.* géographique, immunitaire, niveau d'exposition et de susceptibilité) ou encore les souches circulantes actuellement et leurs traits phénotypiques. La capacité d'une nouvelle souche à envahir dépend fortement de ces facteurs-là.

Du point de vue du modélisateur, l'environnement initial choisi et le spectre possible pour le mutant doivent faire l'objet de choix clairs qui constitueront des hypothèses de travail. Une fois ce cadre posé, il faut arrêter les choix de modélisation les plus à même d'identifier les futurs VOC.

Par exemple, au moins depuis la souche BA.1 d'Omicron, la composante immunitaire a joué un rôle important dans l'apparition des VOC. Ceci est logique puisque les populations sont maintenant fortement immunisées et il est donc pertinent de la prendre en compte. Il est par ailleurs établi que l'immunité dépend beaucoup du temps depuis la dernière infection. À ce titre, il est donc logique que le compartiment des individus immunisés (R , suivant la notation classique) soit non-markovien, pour prendre en compte l'âge de l'immunité. Cela permet en plus d'étudier conjointement le waning et l'échappement immunitaire. Le temps de génération a souvent varié entre les différents VOC, et de précédentes études ont pu lui associer

un rôle dans la sélectivité des variants [BLANQUART, HOZÉ *et al.* 2022]. Pour le rajouter, il faut inclure une structure non-markovienne, mais cette fois sur les individus infectieux. Enfin, on peut noter que l'environnement est changeant, notamment du point de vue de l'immunité. Si les analyses d'invasions classiques considèrent un résident à l'équilibre dans lequel un mutant est introduit, dans le cas du SARS-CoV-2, jamais une souche n'a atteint un quelconque équilibre (à la saisonnalité près) avant qu'une nouvelle souche n'arrive. Enfin, si les INP pourraient toujours avoir un rôle, leur utilisation ne semble plus d'actualité.

6.3.1 Paramétrisation du résident

Concernant le résident, les traits phénotypiques (temps de génération, échappement immunitaire et waning) sont calqués qualitativement sur Omicron BA.2, dont des estimations sont disponibles dans la littérature.

Pour le temps de génération, on utilise l'estimation donnée par UKHSA. Si l'estimation est non-paramétrique, on privilégie une distribution paramétrique proche, une loi Gamma($SH : 1.67$, $SC : 1.94$), comme illustré sur la FIGURE 6.4A (bien qu'elle puisse être implémentée de façon paramétrique). Le choix d'une distribution paramétrique a deux avantages : il améliore la reproductibilité d'une part, et il permet de mieux faire varier les paramètres de la distribution pour modéliser des souches différentes.

Pour l'immunité, là aussi, il existe des estimations dans la littérature, en particulier la méta-analyse de STEIN *et al.* [2023], qui concerne l'immunité naturelle. Il existe aussi des estimations de l'immunité vaccinale, qui sont néanmoins en deçà des estimations de l'efficacité de l'immunité naturelle; nous choisissons de reproduire l'immunité naturelle. Là aussi, nous avons privilégié des implémentations paramétriques pour pouvoir étudier des traits phénotypiques différents correspondants à de simples changements de paramètres (décroissance linéaire avec une pente négative de 0.001, *cf.* FIGURE 6.4B).

Il reste un point à aborder : le \mathcal{R}_0 . Certes, au vu de la situation épidémique actuelle, on ne peut plus parler de nombre de reproduction de base; la population n'étant plus entièrement susceptible, loin de là. Il n'en reste pas moins que si un temps de génération est implémenté et *a fortiori* un profil infectieux, alors un \mathcal{R}_0 existe de manière latente. Celui-ci reste une métrique souvent utilisée comme mesure de la fitness dans les modèles, mais malheureusement, nous ne disposons d'aucune estimation pour Omicron BA.2. Nous avons donc ici fixé $\mathcal{R}_0^r := 4$ pour le résident de manière arbitraire. (Cette hypothèse de travail nécessitera une analyse de sensibilité, qui n'a pas été faite ici).

Notons enfin que des mesures de contrôles (*e.g.* confinements, couvre-feux) ont toujours eu lieu pour limiter le nombre de nouvelles infections simultanées en passant par une réduction de la force de l'infection. Par souci de réalisme, nous avons choisi de borner la force de

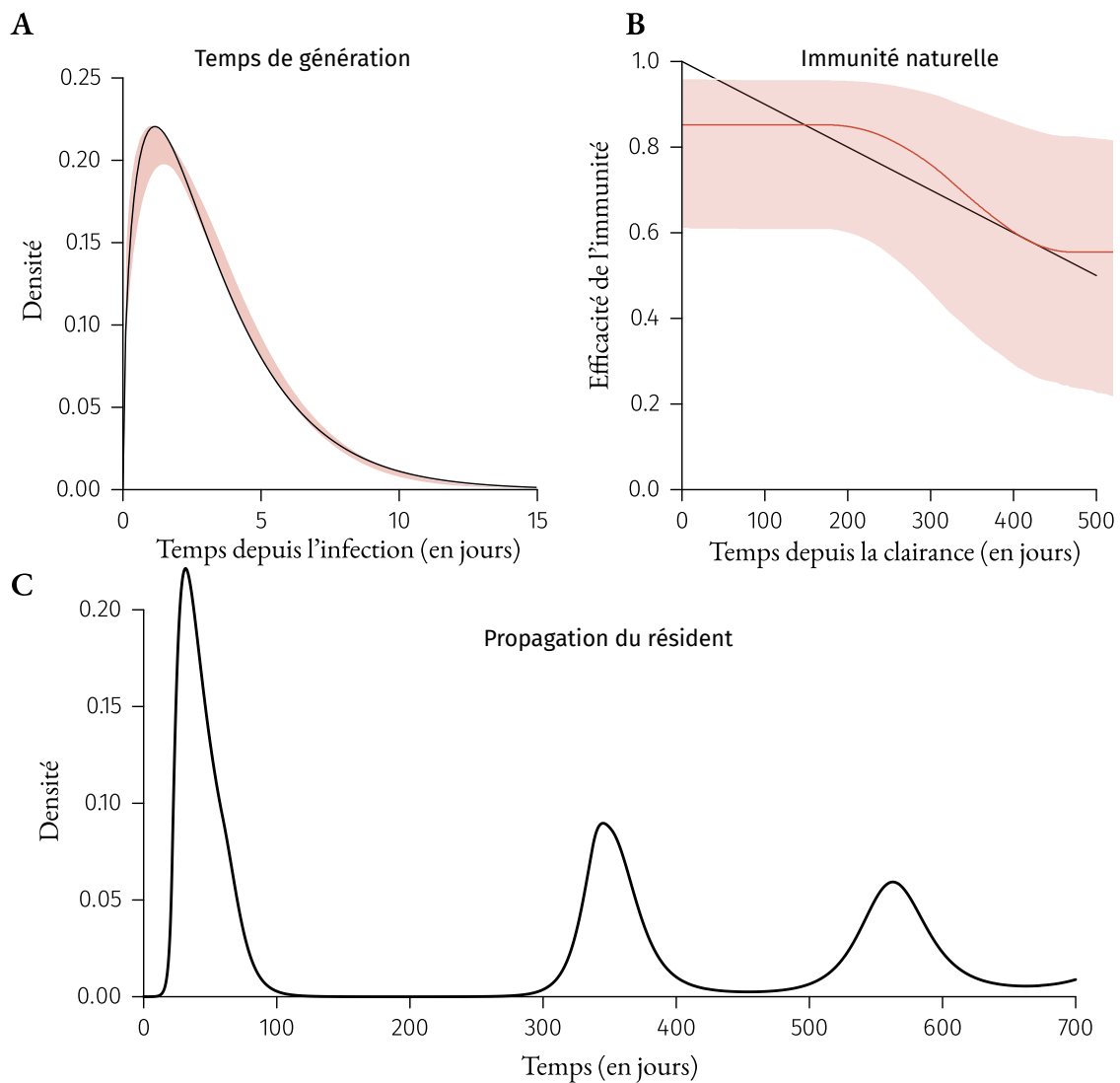


FIGURE 6.4 – Paramètres épidémiologiques de la souche résidente. **A.** Le temps de génération implémenté correspond à la ligne noire. La zone rouge correspond à l'estimation du temps de génération pour Omicron BA.2 produite par UKSHA [2022]. **B.** La ligne noire correspond à l'implémentation de l'immunité. En rouge est visible l'estimation de l'efficacité de l'immunité telle que fournie par STEIN *et al.* [2023] pour les souches circulantes dans la population. **C.** Propagation du résident dans une population entièrement susceptible avec le temps de génération montré en **A**, la perte d'immunité montré en **B**, un $\mathcal{R}_0^r = 4$ et une force de l'infection bornée à 0.004.

l'infection dans le modèle à 0.004. Cela aboutit à la dynamique représentée sur la FIGURE 6.4C.

6.3.2 Paramétrisation du mutant et interaction avec le résident

La paramétrisation du mutant comprend, elle aussi, un \mathcal{R}_0^m , un temps de génération et une perte d'immunité au cours du temps.

Pour le nombre de reproduction du mutant, nous testons trois valeurs, $\mathcal{R}_0^m \in \{2, 3, 4\}$. Pour le temps de génération, nous reprenons la même distribution que pour le résident dans un premier temps (avant de tester des changements ultérieurement).

La modélisation de l'immunité est plus délicate, car il faut intégrer des interactions avec le résident. En sus, si l'on veut étudier l'impact de l'immunité dans les mécanismes d'avantages évolutif, il faut prendre en compte le fait que l'immunité construite suite à une infection par le résident et/ou le mutant n'aura pas le même effet sur l'autre souche. Il faut donc paramétrer :

- une efficacité de l'immunité construite suite à une infection du résident contre le résident (FIGURE 6.4B)
- une efficacité de l'immunité construite suite à une infection du mutant contre le mutant;
- une efficacité de l'immunité construite suite à une infection du mutant contre le résident;
- une efficacité de l'immunité construite suite à une infection du résident contre le mutant.

On choisira ici de rendre les trois premières égales, et de ne faire varier que la dernière (qui correspond donc à l'immunité croisée conférée par le résident contre le mutant). C'est un choix fort, au nom de la parcimonie, pour éviter de multiplier les degrés de libertés et rendre l'ensemble inintelligible.

Pour la paramétrisation, on se base à nouveau sur [STEIN *et al.* \[2023\]](#) (leur figure 3, panel B1), qui présente l'immunité croisée dont Omicron BA.2 bénéficiait lors de son introduction suite à des infections précédentes dues à d'autres souches. En particulier, nous implémenterons divers scénarios qui présenteront plus ou moins d'immunité croisée (décrits après, notamment la FIGURE 6.6A). L'ensemble est résumé dans l'ANNEXE F.

Enfin, notons que toujours dans [STEIN *et al.* \[2023\]](#), il apparaît qu'une immunité résiduelle semble persister. Nous implémenterons une immunité minimale de 0.37 (dernière valeur observée dans [STEIN *et al.* \[2023\]](#)) pour tous les individus précédemment infectés.

6.3.3 Modèle proposé

Le mutant est introduit dans la population après la première vague épidémique produite par le résident.

Le modèle utilisé est schématiquement représenté sur la FIGURE 6.5. Le système d'équations associé est

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial S(t)}{\partial t} &= \mu N(t) - \lambda(t) S(t) - \mu S(t), \\
 \left(\frac{\partial I_1(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial I_1(t, \tau)}{\partial \tau} \right) &= -\gamma_1(\tau) I_1(t, \tau) - \mu I_1(t, \tau), \\
 \left(\frac{\partial I_2(t, \tau)}{\partial t} + \frac{\partial I_2(t, \tau)}{\partial \tau} \right) &= -\gamma_2(\tau) I_2(t, \tau) - \mu I_2(t, \tau), \\
 \left(\frac{\partial R_1(t, k)}{\partial t} + \frac{\partial R_1(t, k)}{\partial k} \right) &= -\lambda_1(t) [1 - \xi_1^r(k)] R_1(t, k) \\
 &\quad - \lambda_2(t) [1 - \xi_1^m(j)] R_1(t, k) \\
 &\quad - \mu R_1(t, k), \\
 \left(\frac{\partial R_2(t, k)}{\partial t} + \frac{\partial R_2(t, k)}{\partial k} \right) &= -\lambda_1(t) [1 - \xi_1^r(k)] R_1(t, k) \\
 &\quad - \lambda_2(t) [1 - \xi_2^m(j)] R_2(t, k) \\
 &\quad - \mu R_2(t, k),
 \end{aligned}$$

couplé aux équations de conditions aux bords :

$$\begin{aligned}
 I_1(t, 0) &= \lambda_1(t) S(t) + \lambda_1(t) \int_k R_1(t, k) [1 - \xi_1^r(k)] dk \\
 I_2(t, 0) &= \lambda_2(t) \left[S(t) + \int_k R_1(t, k) [1 - \xi_1^m(k)] dk + \int_k R_2(t, k) [1 - \xi_2^m(k)] dk \right] \\
 R_1(t, 0) &= \int_0^\infty I_1(t, \tau) \gamma_1(\tau) d\tau, \\
 R_2(t, 0) &= \int_0^\infty I_2(t, \tau) \gamma_2(\tau) d\tau,
 \end{aligned}$$

où

$$\lambda_x(t) = \beta_x \int_0^\infty \omega_x(\tau) I_x(t, \tau) d\tau \quad \text{et} \quad \lambda(t) = \lambda_1(t) + \lambda_2(t),$$

et

$$N(t) = S(t) + \int_0^\infty I_1(t, \tau) + I_2(t, \tau) d\tau + \int_0^\infty R_1(t, k) + R_2(t, k) dk.$$

Dans les équations ci-dessus, on a :

— S les individus susceptibles,

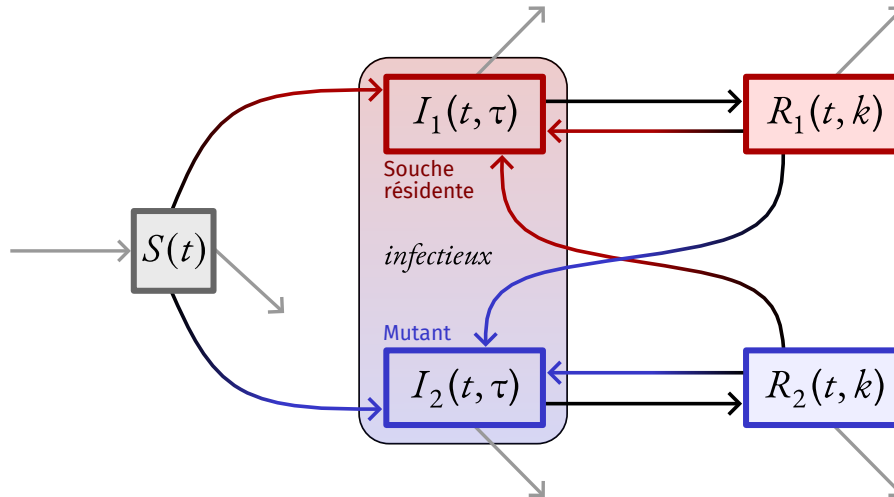


FIGURE 6.5 – **Représentation schématique du modèle.** Les individus susceptibles peuvent être infectés soit par la souche résidente, soit par le mutant. Après la clairance, les hôtes peuvent être réinfectés soit par la souche résidente ou la souche mutante. Les lignes grises indiquent la démographie dans le modèle. On dénote l'âge de l'infection par τ et l'âge de l'immunité par k .

- $I_1(t, \tau)$ les individus infectés par la souche n°1 (souche résidente) depuis τ jours. (L'indice n°2 se réfère au mutant),
- $R_1(t, k)$ les individus immunisés pour la souche n°1 depuis k jours,
- λ la force de l'infection,
- μ le taux de naissance/mort,
- $\gamma_1(\tau)$ le taux de clairance pour la souche n°1,
- $\xi_1'(k)$ l'efficacité de l'immunité ($\in [0, 1]$) contre la souche résident suite à une infection pour la souche n°1 k jours après la clairance,
- β_1 le taux de transmission pour la souche n°1,
- $\omega_1(\tau)$ le temps de génération.

Il faut maintenant s'accorder sur la définition d'avantage évolutif. Si on parle d'invasion, cela consiste à se propager pour aboutir à un *équilibre endémique non-nul*⁵. L'avantage évolutif peut aussi se voir à plus court-terme comme la souche qui produira la prochaine vague épidémique.

Notons aussi que la notion d'immunité collective (en anglais, *herd immunity*) permet de savoir si un pathogène peut envahir la population en fonction du niveau d'immunité. Si la

5. On a vu dans le CHAPITRE 4 que selon le choix de la fonction d'immunité, il n'y a pas forcément d'équilibre endémique, mais parfois un cycle limite. C'est ici d'autant moins certain qu'il y a deux souches qui interagissent avec la même population.

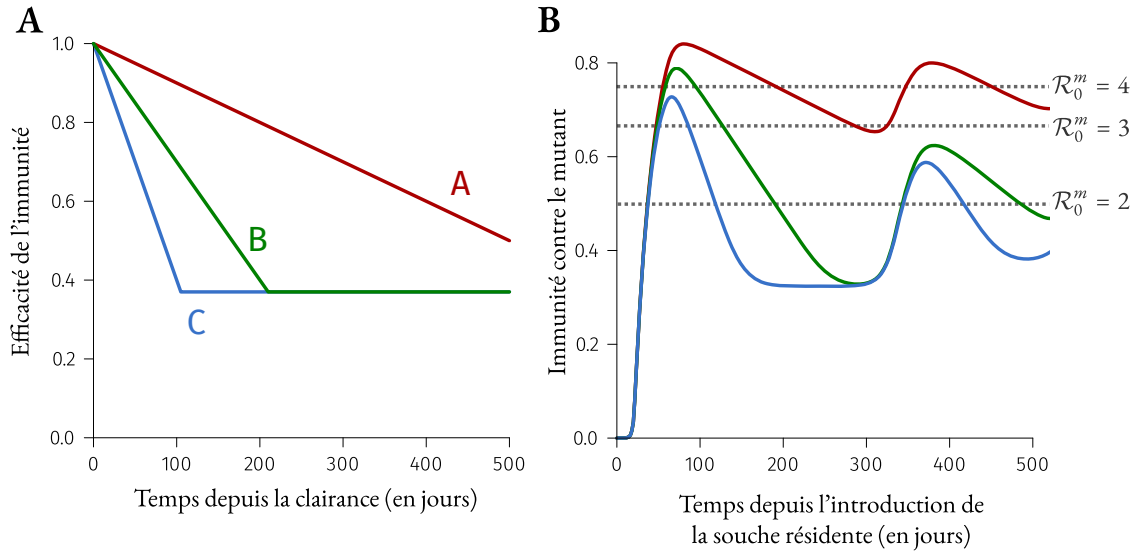


FIGURE 6.6 – Variations temporelles de l'immunité de groupe contre le mutant avant son introduction. **A.** Trois scénarios d'immunité contre le mutant après infection par la souche résidente due à l'immunité croisée. **B.** Immunité moyenne de la population contre le mutant dans une population uniquement infectée par la souche résidente en fonction de l'immunité croisée présentée dans le panel **A**. En pointillés gris, différents seuils d'immunité de groupe nécessaire pour éviter la propagation de la souche mutante, en fonction du nombre de reproduction du mutant \mathcal{R}_0^m .

proportion d'individus immunisés contre une souche donnée atteint

$$1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0},$$

alors la souche ne peut pas envahir. Dans notre modèle, la proportion d'individus immunisés contre la souche mutante (avant qu'elle ne soit introduite) au temps t est

$$1 - S(t) - \int_0^\infty [1 - \xi_1^m(k)] R_1(t, k) dk.$$

Ce seuil qui concerne le \mathcal{R}_0 ne dépend que de l'immunité. Ces deux traits (\mathcal{R}_0 et immunité) déterminent l'issue de la propagation initiale.

Comme illustré par la FIGURE 6.6, si le système n'est pas à l'équilibre, alors le niveau d'immunité populationnel contre une souche (mutante) varie. Un mutant présentant un échappement immunitaire peut donc se propager (pendant un temps au moins) même s'il a un nombre de reproduction plus faible que celui du résident. Ainsi, la période d'introduction du mutant est primordiale quant à son devenir.

Prochaine vague épidémique

On étudie ici sur la souche qui produira la prochaine vague épidémique. La motivation derrière vient du fait que chaque nouvelle vague ou presque était dû à une nouvelle souche passé le relâchement des INP. Si on se concentre uniquement sur la prochaine vague épidémique comme mesure de l'avantage évolutif, indépendamment de l'issue évolutive à long-terme, alors il est pertinent de considérer des mutants avec des nombres de reproduction plus faibles. En particulier, on s'intéresse aux scénarios où l'on introduit le mutant après la première vague épidémique causée par le résident.

Pour accentuer ce sens du timing qui peut favoriser le mutant et par souci de clarté, on se propose de l'introduire à la date correspondant au plus faible niveau de protection contre le mutant (après la première vague) — qui dépend de la fonction de protection immunitaire sélectionnée.

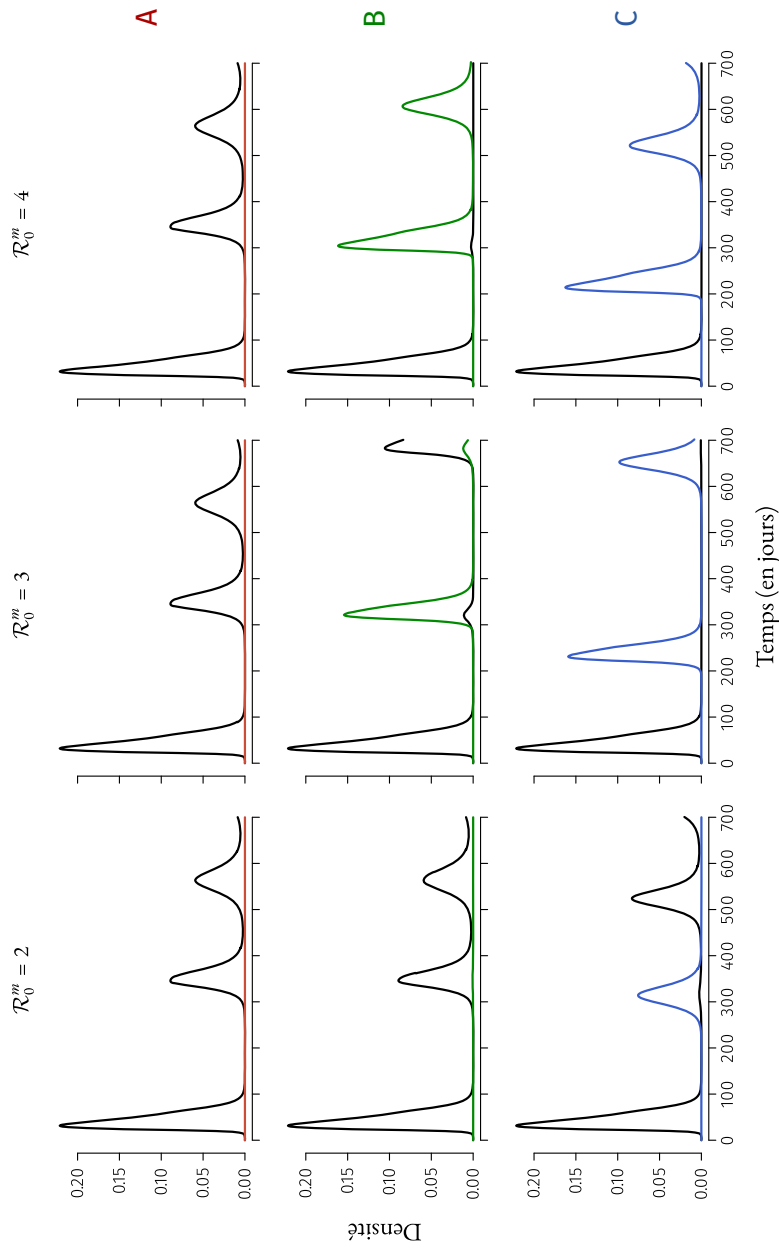


FIGURE 6.7 – **Dynamiques d’émergence d’un mutant dans une population infectée par le résident en fonction de l’immunité croisée.** Le résident est toujours visible en noir et le mutant en couleur. Les colonnes correspondent à différents nombres de reproduction pour la souche mutante. Les lignes correspondent aux scénarios d’échappement immunitaire présentés dans la FIGURE 6.6A. Le mutant est introduit au temps 300 pour le Scénario A (ligne 1), 260 pour le Scénario B, et 170 pour le Scénario C; ces dates correspondent aux dates les plus propices pour l’invasion du mutant comme illustré sur la FIGURE 6.6B.

Comme observable sur la FIGURE 6.7, il est possible pour un mutant de produire une vague épidémique pour peu que son échappement immunitaire soit marqué. Notons qu'il existe des cas où le mutant produit la vague épidémique suivant, mais où une troisième vague épidémique est produite par le résident. Cela pose clairement la question de ce qu'il revient d'appeler souche la plus adaptée.

Il est aussi possible de tester l'impact du temps de génération sur la capacité d'un mutant dans l'invasion. Réduire le temps de génération moyen sans réduire le \mathcal{R}_0 permet d'augmenter le taux de croissance de la souche mutante. Dans l'ANNEXE F, se trouvent les simulations précédentes avec un temps de génération moyen réduit de 30 % (en utilisant une distribution Gamma($\text{SH} : 1.67 \times 0.7$, $\text{sc} : 1.94$)). On ne constate pas de changements majeurs dans les dynamiques.

6.4 Discussion

La principale difficulté lorsqu'on parle d'avantage évolutif est de savoir de quoi l'on parle. Bien sûr, une souche avec une meilleure fitness sera avantagée sur une autre. Mais comme dit précédemment, il n'existe pas de mesure de fitness qui soit universelle et dépend toujours de modèles bâtis sur des hypothèses de travail [ROFF 2008].

À partir de nos hypothèses de travail, il semble que pour le SARS-CoV-2 un avantage évolutif potentiel d'une nouvelle souche provienne surtout d'un échappement immunitaire, même avec un nombre de reproduction plus faible. Néanmoins, le nombre de reproduction du mutant ne peut être trop en deçà de celui du résident.

Ce point de vue s'inscrit dans la situation actuelle. Par le passé, plus tptot dans la pandémie et dans un environnement différent, l'étude de BUSHMAN *et al.* [2021] en arrivait à la conclusion qu'une souche avec avantage de transmission serait avantagé face à un variant qui présenterait un échappement immunitaire. Ce type de travail a aussi pu être réalisé *a posteriori*, une fois des données disponibles. ALTHAUS *et al.* [2021] ont ainsi émis l'hypothèse que l'avantage de transmission par rapport à la souche sauvage du VOC Alpha était dû une plus grande transmissibilité (possiblement dû à une plus grande période infectieuse) et le VOC Bêta à un échappement immunitaire.

Le temps de génération n'a pas été ici vecteur de changements qualitatifs trop importants. Ce point est intéressant car d'autres travaux ont pu mettre en avant l'avantage dû au temps de génération dans le cas du SARS-CoV-2 [BLANQUART, HOZÉ *et al.* 2022]. Cette différence est probablement liée à des choix de modélisation non conciliables. En particulier, BLANQUART,

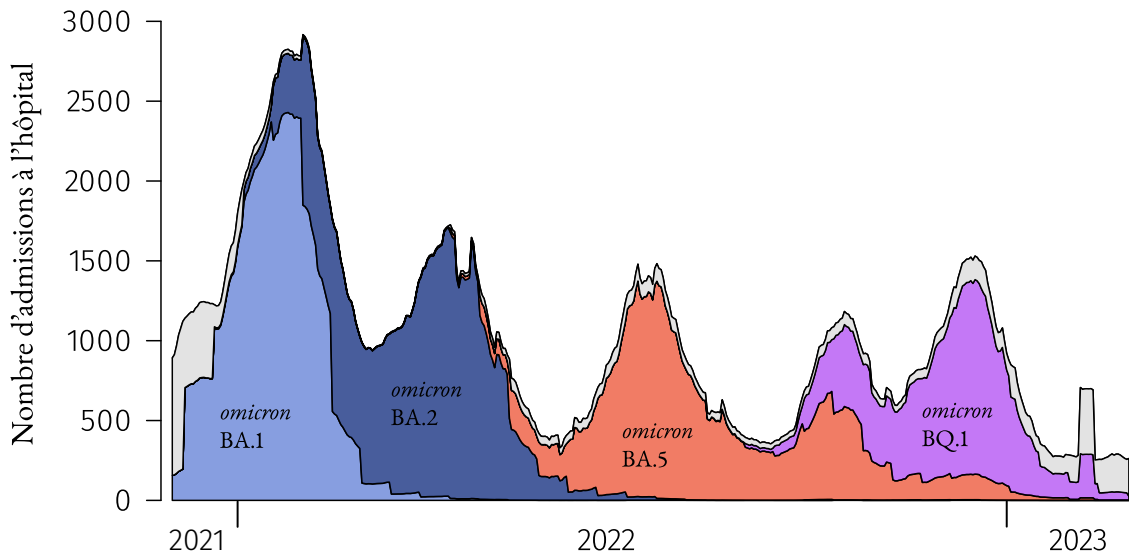


FIGURE 6.8 – Admission à l’hôpital en 2022 en France. Les couleurs représentent la proportion de VOC au moment de chaque vague. Données des variants issues de [GISAID/CoVariants.org](https://gisaid.org/), données d’admission à l’hôpital [Santé Publique France](https://santepubliquefrance.fr/)

[HOZÉ et al. \[2022\]](#) et [PARK et al. \[2022\]](#) ont travaillé sur la sélection dans un paradigme où les individus infectés bénéficiaient d’une immunité parfaite. Cela pouvait se justifier car les échelles de temps considérées étaient plus courtes. Mais la composante immunitaire apparaît à moyen-terme (de l’ordre d’une centaine de jours, cf. FIGURE 6.6B) et doit alors être intégrée.

La question du formalisme est toujours centrale, et un modèle a pour vocation de répondre à une problématique. L’idée a été ici d’identifier des souches qui pourraient produire la prochaine vague épidémique. Le choix s’est porté sur ce critère pour une raison : depuis l’apparition d’Omicron BA.1, chaque nouvelle vague épidémique semble être due à une nouvelle sous-lignée d’Omicron (avant cela, les vagues épidémiques étaient aussi modulées par les INP), comme l’illustre la FIGURE 6.8.

À l’origine de ce projet, l’idée était d’effectuer une analyse d’invasion, c’est-à-dire d’étudier quelles étaient les nouvelles souches qui auraient pu s’implanter durablement dans la population. Toutefois, il s’avère que depuis le début de la pandémie, aucun mutant identifié n’a subsisté à haute fréquence dans la population. Cette conception de l’avantage évolutif pour le SARS-CoV-2 semble dès lors inadaptée et contraire aux observations empiriques actuelles et n’a pas été retenue.

D’autres approches auraient cependant pu être envisagées. Notamment, il existe tout un pan de la modélisation en évolution s’axant autour de la dérive génétique. On considère en général un trait donné x et on étudie sa dérive au cours du temps :

$$\frac{\partial I(t, x)}{\partial t} = I(t, x) (\beta - \gamma - \alpha) + D \frac{\partial^2 I(t, x)}{\partial x^2}, \quad (6.1)$$

où β , γ et α représentent respectivement les taux de transmission, clairance et mortalité induite par la virulence, et où D est un coefficient de diffusion quantifiant la dérive antigénique dans l'espace (continu) du trait x [SASAKI, LION et BOOTS 2022]. Cela peut bien évidemment se faire en interaction avec la dynamique épidémique, en envisageant un niveau d'immunité croisée $\sigma(x_2 - x_1)$ entre les souches qui possèdent les traits x_1 ou x_2 . Dans ce cas, la succession de vague épidémiques est en général provoquée par l'échappement immunitaire du pathogène à l'immunité qu'il a engendrée précédemment [GOG et GRENFELL 2002; HARAGUCHI et SASAKI 1997]. Ceci présuppose que l'échappement immunitaire est à l'origine des prochaines vagues épidémiques — une hypothèse qui correspond à notre résultat.

Notre approche émet des hypothèses (relativement) moins fortes, mais cela ne devient pas forcément plus trivial d'en tirer des conclusions. Par exemple, la FIGURE 6.7 illustre des scénarios dans lesquels le mutant produit la prochaine vague épidémique, qui est elle-même suivie d'une vague épidémique provoquée par le résident. Dans ces cas-là, y a-t-il une souche plus avantageée par rapport à l'autre ?

Cette question renvoie encore une fois au changement perpétuel de l'environnement dans lequel les souches évoluent. L'adaptation d'une souche à un environnement est toujours dépendante d'un temps particulier ; mais l'évolution est un processus dynamique qui s'intéresse aux générations futures. Chaque souche redéfinit l'environnement qui peut favoriser l'apparition de souches ultérieures. Ne regarder qu'une seule métrique de mesure de la fitness (*e.g.* le \mathcal{R}_0) à un temps donné n'est que très rarement suffisant [LION et J. A. J. METZ 2018].

En cela, la FIGURE 6.6 permet de bien voir l'impact d'une souche (résidente) sur l'environnement, façonnant ainsi le risque d'émergence d'un mutant. Malgré cette importance de l'aspect temporel de l'immunité de groupe, la plupart des modèles se focalisent sur des temps courts et négligent la composante immunitaire.

Le modèle utilisé ici permet de bien étudier l'immunité croisée de deux souches et l'avantage évolutif dû à un échappement immunitaire. Ce n'est donc pas un hasard si les résultats principaux relèvent de la composante immunitaire. Il y a d'autres aspects qui ne sont pas traités par ce modèle et qui sont autant de limites aux travaux présentés ici. On les résume dans l'ENCADRÉ 5.1. Le principal reproche est probablement l'absence d'hétérogénéité dans la population.

Il faut noter que les résultats présentés ici n'ont pas (encore) fait l'objet d'analyse de sensibilité. C'est d'autant plus nécessaire que certains paramètres relèvent de l'arbitraire. En tête vient le nombre de reproduction du résident fixé à 4 ou la limitation de la force de l'infection fixé à 0.004. D'autres sont issus de la littérature comme le seuil d'immunité résiduelle fixé à 0.37, mais l'incertitude (ou la variance) est grande ; il faut la prendre en compte. Au-delà de

l'analyse de sensibilité sur les paramètres qui va principalement changer la valeur quantitative de qui est présenté ici, il pourrait être pertinent de réfléchir à des formalismes alternatifs qui pourraient altérer qualitativement les résultats.

ENCADRÉ 5.1 Principales hypothèses, simplifications et limitations du modèle.

Comme pour chaque modèle mathématique, celui développé ici fait appel à plusieurs hypothèses de travail vis-à-vis des processus biologiques en jeu. Elles sont nécessaires pour pleinement interpréter les résultats. Nous les listons ici :

- La **population est homogène**. Il n’y a aucune différences de taux de contact entre les différents individus, ni de structure géographique.
- Les **histoires de vie des hôtes sont limitées à quelques possibilités**. Nous émettons l’hypothèse qu’il n’y a pas de disparité individuelle dans la protection contre l’infection. Cela efface l’hétérogénéité due au nombre de doses de vaccins, d’infections passées ainsi que leur ordre [REYNOLDS *et al.* 2022]. Nous capturons néanmoins l’hétérogénéité temporelle grâce à la structure non-markovienne.
- Un individu guéri qui serait réinfecté transmet autant qu’un individu susceptible qui vient d’être infecté. Il n’y a **pas de réduction de la transmission pour des individus ayant déjà développé une réponse immunitaire**. D’autres études ont pu faire des hypothèses contraires (*e.g.* BOSETTI, KIEM *et al.* [2022]).
- Il n’y a **pas de co-infections** dans ce modèle.
- Il n’est pas impossible qu’**une boucle puisse survenir** entre les compartiments infectés et guéris différentes souches (*e.g.* $I_1 \rightarrow R_1 \rightarrow I_2 \rightarrow R_2 \rightarrow I_1$). C’est dans la pratique limitée par le bornage supérieur de la force de l’infection.

Chapitre 7

Discussion générale

Cette thèse s’est focalisée sur l’usage des modèles compartimentaux en épidémiologie. La question du formalisme des modèles y a été centrale. En parlant des modèles statistiques, [Cox \[2006\]](#) disait :

How this translation from subject-matter problem to statistical model is done is often the most critical part of an analysis.

Il en va de même pour les modèles compartimentaux, tant le choix du formalisme d’un modèle et la démarche de modélisation se confondent. Ainsi, le formalisme choisi dépend toujours de la problématique.

Remarquons que les problématiques étudiées ici (et par extension les modèles) s’intéressent à la propagation d’un pathogène — le SARS-CoV-2 — dans une population considérée, à diverses échelles de temps (CHAPITRES 3, 4, 6). Ces problématiques relèvent (au moins pour partie) du registre de l’épidémiologie.

Les modèles compartimentaux sont apparus dans la première moitié du XX^{ème} siècle. Ils s’inscrivent dans l’approche populationnelle de l’épidémiologie, mais n’en représentent qu’un pan purement quantitatif. L’individu étant gommé au profit d’un individu moyen qui n’existe pas [[McKENDRICK 1940](#)]. (Exception faite des modèles individus-centrés, dont l’intérêt réside uniquement dans la stochasticité.)

On notera cependant que la structuration de la population à l’intérieur de ces modèles peut donner une orientation à l’approche épidémiologique générale. Par exemple, dans le CHAPITRE 3, la matrice de contact par âge structure la population par niveau de susceptibilité¹

1. Pour le SARS-CoV-2, structurer la population par âge peut s’expliquer par plusieurs raisons : disponibilité des données, facilité d’implémentation et d’intelligibilité, discrimination forte de la susceptibilité par une unique variable. Rajouter (ou remplacer) une structuration de la population pour expliciter l’exposition serait peut-être contraire au principe de parcimonie, en plus d’une relativement faible abondance des données en ce sens. Cela dépendrait également de la problématique : pour connaître le nombre nouvelles admissions à l’hôpital, insister

aux formes graves et non par niveau d'exposition. Notons que l'exposition et la susceptibilité sont deux concepts intriqués dans le nombre de reproduction [YATES, ANTIA et REGOES 2006] lorsqu'il s'agit de contacts entre deux sous-populations i et j :

$$\mathcal{R}^{i \rightarrow j} \propto \text{infectiosité}^i \times \text{exposition}^{j \leftarrow i} \times \text{susceptibilité}^j \times \text{fréquence}^j.$$

Le choix de privilégier la susceptibilité ou l'exposition est probablement guidée par la problématique. Le choix de ne pas utiliser systématiquement les deux est probablement guidé par le principe de parcimonie.

En sus de la problématique, ces choix renvoient aussi au rôle de la modélisation et à son caractère abstrait. Le principe de la modélisation est de justement réduire la situation réelle (non pas de façon réductionniste, mais de façon parcimonieuse) à une situation intelligible [REYNÉ, SABY et SOFONEA 2022]. D'une part, cet aspect souligne une nécessaire compréhension du sujet : si l'exécution de la modélisation relève de compétences purement mathématiques et computationnelles, sa conception nécessite une compréhension du sujet au niveau biologique (*e.g.* mécanismes de transmission, fonctionnement de l'immunité) et de la façon dont cela peut se traduire mathématiquement.

D'autre part, il faut souvent choisir entre plusieurs modèles concurrents. Toute forme de sélection de modèle pose un ou plusieurs critères pour différencier plusieurs modèles. L'usage, en accord avec le principe de parcimonie, veut que si deux modèles satisfont le critère de manière équivalente, alors le modèle le plus simple est retenu [BURNHAM et D. R. ANDERSON 2002]². En général, le critère est arbitraire et il n'est pas rare qu'un modèle plus détaillé explique mieux la situation. Se pose alors du compromis entre la simplicité du modèle et l'explicabilité du phénomène. Cela induit de savoir ce qui est superflu de ce qui ne l'est pas. Ce compromis est un arbitrage, qui n'est pas trivial [MATTHEWSON 2011].

D'autant que ce compromis s'inscrit dans un cadre où d'autres choix du modélisateur interviennent. Si on résume, on a, pour une problématique donnée : des données disponibles qui sont ce qu'elles sont, des hypothèses de travail arbitraires, un critère arbitraire pour départager plusieurs modèles possibles, des modèles utilisant un formalisme dont le choix n'est pas toujours explicité, une méthode d'analyse de sensibilité choisie par le modélisateur lui-même. Il ne s'agit pas ici de faire preuve d'un relativisme à toute épreuve et d'affirmer que tous les modèles se valent ou que l'on puisse faire dire ce que l'on veut aux données. Non. Il s'agit plutôt de remarquer que cela nécessite une certaine conscience des choix faits [SIEGENFELD, TALEB et BAR-YAM 2020]. La difficulté de la démarche découle principalement dans ce qu'on

sur la susceptibilité aux formes graves est primordial.

2. La référence traite principalement des modèles statistiques, mais l'heuristique derrière le principe de parcimonie qui y est présentée est tout à fait valide pour nos modèles compartimentaux.

choisit de négliger et des hypothèses de travail non-neutres utilise. Le cœur de la discipline réside précisément dans ces choix-là.

Un bon exemple de l'apport de la modélisation lors de la pandémie de COVID-19 reste le Rapport n°9 d'Imperial College publié avant le confinement français [FERGUSON *et al.* 2020]. Ce rapport illustre (dans leur figure n°4) la succession de vagues épidémiques qui hypothétiquement aurait eu lieu suite à l'utilisation d'INP chaque fois que le nombre d'hospitalisations dépasse un certain seuil. La simulation s'étend de début 2020 à novembre 2021. Si l'intensité des INP a varié au cours du temps, que des variants différents ont émergé et que des campagnes de vaccination massives ont eu lieu, la succession de vagues épidémiques modulée par l'implémentation d'INP s'est bien produite.

La modélisation peut ainsi informer qualitativement ce qui adviendra sur le long terme. Certes, des erreurs sont toujours possibles, mais la clarté du langage mathématique rend claires les hypothèses faites. Qui sont parfois erronées ou inadaptées, et progressent aussi en fonction de l'état de l'art.

Cette thèse a été marquée par un contexte scientifique assez particulier. L'urgence sanitaire des premiers temps s'est accompagné d'un nombre de publications scientifiques sur le SARS-CoV-2 dense. L'état de l'art a été changeant, avec des éléments inconnus élucidés ou des hypothèses parfois inadéquates, avec un rythme parfois difficile à suivre. L'obtention de nouvelles données a dû être intégré au fur et à mesure de l'avancement des travaux. Les CHAPITRES 3 et 4 ont ainsi été marqués par ce contexte, où l'avancement des travaux a dû être repris à plusieurs reprises à cause de changements importants, comme l'apparition de nouveaux variants avec des traits phénotypiques différents.

Avec le recul, il est parfois aussi possible de tirer des conclusions de travaux antérieurs. En cela, le CHAPITRE 3 est un bon exemple de ce qu'il ne faut pas faire : l'intérêt de ce travail est distinct de sa problématique. La raison d'être de ce projet était de modéliser conjointement l'épidémie de COVID-19 et sa campagne de vaccination en utilisant un formalisme non-markovien *pour* prendre en compte le temps depuis la vaccination et la clairance. Cette ambition-là n'a pas été remplie faute de données suffisantes. L'absence de données sur l'immunité naturelle a poussé à considérer une immunité parfaite. La prise en compte de l'efficacité vaccinale n'était que parcellaire et ne prenait pas en compte la diminution de l'efficacité vaccinale au cours du temps. Seul l'âge de l'infection est pleinement considéré. Dès lors, l'utilisation d'un formalisme EDP n'a plus de justification concrète, un formalisme EDO aurait pu suffire pour modéliser l'âge de l'infection et le temps de génération; le choix du formalisme ne peut se faire indépendamment des données disponibles et utilisables.

L'intérêt de ce travail concerne le choix de la matrice de contact (largement présent dans

la discussion de l'article). Les résultats mis en avant auraient été similaires avec un formalisme plus simple. Il n'est pas impossible qu'un modèle plus simple (et donc moins coûteux en temps de calcul) eut été plus à même de mieux lier la matrice de contact en fonction du choix de taux de contact, en associant par exemple en estimant l'intensité des INP pour chaque simulation à chaque matrice de contact.

Pour le CHAPITRE 4, l'erreur fut ailleurs. Contrairement à précédent travail, le formalisme non-markovien y est parfaitement adapté, et les données plus abondantes. En revanche, au vu de la problématique, un modèle plus épuré aurait pu suffire. L'idée de montrer une succession de vagues épidémiques aurait pu se focaliser sur la perte de l'immunité des personnes précédemment infectées, un bornage supérieur de la force de l'infection, et une éventuelle saisonnalité. Garder le nombre d'hospitalisations aurait pu être gardé, au prix de garder la pyramide des âges de la population dans l'implémentation du modèle. En revanche, garder des compartiments séparés pour les vaccinés et les guéris alors qu'ils partagent la même efficacité immunitaire n'était pas pertinent. Partir d'un état initial situé au début de l'épidémie pour ensuite implémenter les deux premières années pré-Omicron, avec les variants Alpha et Delta et tous leurs paramètres associées, n'a apporté qu'une complexité inutile. L'erreur fut donc de partir d'un modèle déjà existant, qui avait été pensé pour une problématique différente. L'intelligibilité de l'ensemble en a pâti.

Ce travail apporte néanmoins des perspectives intéressantes, notamment l'intérêt du non-markovien pour étudier des épidémies sur des temporalités non négligeables par rapport à la durée de l'immunité (quelques mois pour le SARS-CoV-2).

Le recul permet aussi de vérifier *a posteriori* les résultats produits. Nous n'avons dans cette thèse que très peu parlé de la validation des résultats (hormis dans la SECTION 4.1). Pourtant, si la modélisation compartimentale est encore largement utilisée, c'est qu'elle est en capacité de produire des résultats fiables et surtout vérifiables. Cela a pu être vérifié pendant la pandémie de SARS-CoV-2, où certaines équipes se sont livrées à des analyses rétrospectives [BHATIA *et al.* 2021; DAUTEL, AGYINGI et PATHMANATHAN 2023; SOFONEA et ALIZON 2021]. L'intérêt peut être double. D'abord, si les projections d'un modèle sont toujours en décalage avec ce qui produit, il est probablement nécessaire d'en changer. Ensuite, si un modèle est produit des résultats globalement corrects, mais que ponctuellement les résultats sont erronés, cela peut alerter sur des changements dans la situation qui seraient à prendre en compte.

Les CHAPITRES 3 et 4 ont bénéficié d'analyses de sensibilité similaires basés sur des indices Sobol. Ces méthodes ont d'ailleurs mis en évidence des résultats similaires, à savoir l'importance des paramètres influant sur la force de l'infection, matrice de contact et saisonnalité du taux de contact en tête.

On peut se rendre compte de la limite de l'exercice des analyses de sensibilité en considérant que le CHAPITRE 5 peut très bien se voir comme une forme différente d'analyse de sensibilité pour le CHAPITRE 4, qui ne se ferait non pas sur les paramètres sélectionnés, mais sur la façon dont on modélise la perte d'immunité. (Ce qui s'avère bien plus chronophage.)

Au-delà d'une analyse de sensibilité purement technique, le CHAPITRE 5 admet une portée plus générale et émet un questionnement sur la traduction mathématique d'un phénomène biologique. Cette réflexion s'est posée naturellement, et n'avait pas l'air aujourd'hui d'avoir de réponse claire. On notera qu'il existe aujourd'hui l'étude de [LIND *et al.* \[2023\]](#) qui semble apporter une réponse claire (bien qu'il serait souhaitable d'avoir d'autres études qui réplique ce résultat à l'avenir).

Le CHAPITRE 6 enfin souligne l'importance de la clarté de la problématique. Étudier un avantage évolutif est certes relativement clair dans le langage commun, il existe cependant de nombreuses façons de traduire cela mathématiquement. Les hypothèses de travail en épidémiologie évolutive sont souvent fortes, ainsi les résultats produits sont souvent circonscrits à des conditions particulières et il en devient difficile d'en tirer des généralités. L'utilisation de la modélisation en évolution souligne l'importance de ces hypothèses et du cadre de travail choisi; en gardant à l'esprit que ce sont bien des choix qui sont faits : l'absence de stochasticité, l'horizon de temps choisi, les traits phénotypiques à l'étude et l'approche qui en découle.

Par ailleurs, tous les travaux de cette thèse ont bénéficié d'un formalisme non-markovien, basé sur des EDP. Il en devient possible de déterminer la pertinence de ce formalisme, d'une part sur l'aspect non-markovien, d'autre part sur la spécificité des EDP.

Premièrement, le caractère non-markovien est une propriété pour le moins intuitive lorsqu'il s'agit d'étudier des transitions entre états et des temps de résidences au cours du temps. Dès l'origine de la discipline, cette conscience que l'infectiosité était dépendante de l'âge de l'infection était présente [[KERMACK et MCKENDRICK 1927](#)]. Dans la pratique, le caractère non-markovien est souvent devenu la norme et n'est même plus forcément discuté. On ne compte plus les modèles sur le SARS-CoV-2 basés sur des EDO ayant recours à des structures du type

Susceptible \rightarrow Incubation \rightarrow Asymptomatique \rightarrow Symptomatique \rightarrow ...

avec à chaque fois des terminologies propres pour les compartiments [[DI DOMENICO, PULLANO *et al.* 2021](#); [DJIDJOU-DEMASSE, MICHALAKIS *et al.* 2020](#); [SALJE *et al.* 2020](#)]. Au-delà des noms des compartiments, qui peuvent varier, l'idée est souvent la même : prendre en compte l'histoire de vie du pathogène et/ou de la maladie. Cet aspect est perçu comme une réalité biologique, et la question n'est plus aujourd'hui de savoir s'il faut l'inclure, mais de quelles sont les circonstances où l'on peut s'en passer.

Cela dépend principalement de deux facteurs : la problématique et l'horizon étudié. Pour le SARS-CoV-2, il n'est probablement pas très pertinent de garder une structure sur le compartiment I d'un modèle SIR lorsqu'on s'intéresse à une échelle de plusieurs années pour la durée de l'immunité ou l'évolution. Ainsi, incorporer le temps de génération dans le CHAPITRE 4 n'était pas forcément nécessaire. Ce n'est pas dans l'absolu problématique, sauf lorsque l'accumulation d'éléments non-nécessaires rend l'ensemble moins intelligible. Ce qui fut le cas.

Le CHAPITRE 6 a aussi incorporé le temps de génération, bien que focalisé sur un horizon lointain. En revanche, si cela ne transparait pas dans les résultats finaux, cela visait aussi à déterminer l'impact du taux de croissance (qui dépend du temps de génération) dans les processus évolutifs. En cela, la structure non-markovienne paraît ici justifiée car elle s'intègre dans la problématique étudiée.

Concernant l'utilité de l'usage d'EDP pour le non-markovien, la réponse est plus ouverte. Premièrement, il faut considérer l'aspect technique. L'implémentation des EDP est moins direct, demande plus de temps au modélisateur. Le temps de calcul est plus long aussi, ce qui rend parfois des procédures d'inférences de paramètres inconnus peu attractives, voire inadaptées lorsque le temps d'exécution est trop long. Privilégier une alternative basée sur des EDO chaque fois que possible est probablement une bonne idée. Il existe cependant des cas où cela n'est pas direct et nécessite une paramétrisation relativement poussée.

Pour le compartiment infectieux, deux processus non-markoviens bien distincts entrent en jeu : le temps de génération et la durée de l'infection.

Pour le temps de génération, il existe globalement trois approches avec les modèles EDO. La première approche consiste à enchaîner des compartiments pleinement infectieux et ainsi utiliser une distribution hypoexponentielle proche de la distribution cible. La distribution hypoexponentielle est relativement flexible et peut permettre de se rapprocher de beaucoup d'autres lois connues (*e.g.* Gamma, log-normale) souvent utilisés pour représenter des temps de génération. Cette solution n'est cependant pas possible pour toutes les distributions. Certaines distributions (*e.g.* Weibull avec certains paramètres) peuvent avoir une kurtosis trop élevée pour pouvoir être approchée avec une hypoexponentielle à quelques degrés de libertés³.

Une deuxième approche consiste à d'abord implémenter une période de latence, suivi de plusieurs compartiments pleinement infectieux. Il devient possible d'avoir une expression analytique du temps de génération. On considère X le temps passé latent de densité $g_X(\cdot)$, et Y le temps passé infectieux de fonction de survie $S_Y(\cdot)$. Le temps de génération ω est alors donné

3. Cette affirmation repose principalement sur des observations empiriques de ma part et s'inscrivent dans un projet inabouti et toujours en cours. En revanche, le cas où tous les paramètres de la loi hypoexponentielle sont égaux, revenant à implémenter une loi d'Erlang, est beaucoup mieux documenté (*e.g.* [LLOYD 2001]).

par

$$\omega(\tau) = (g_X * s_Y)(\tau), \quad \text{où} \quad s_Y(\tau) = \frac{S_Y(\tau)}{\mathbf{E}[Y]} \quad [\text{SVENSSON 2007}].$$

La dernière approche consiste à enchaîner des compartiments partiellement infectieux, par une approche du type

$$\beta \cdot [\pi_1 I_1 + \pi_2 I_2], \quad \text{où} \quad \pi_i \in [0, 1].$$

L'expression analytique devient moins simple à expliciter, et c'est d'autant plus vrai si l'on rajoute des compartiments I supplémentaires. Le temps de génération reste explicitable numériquement.

En cela, les EDP offre une méthode bien plus directe, comme en témoigne l'ÉQUATION 2.5, où le temps de génération est implémenté directement.

Pour l'immunité, il faut commencer par distinguer les deux types d'immunité mentionnés dans le CHAPITRE 5, avant de parler des implémentations avec des EDO ou des EDP. L'immunité de type *all-or-nothing*, avec un retour dans le compartiment S , est facilement implémentable avec des EDP. En effet, le compartiment R est modélisé avec une équation du type McKendrick–von Foerster et le taux de départ du compartiment pour un retour en S dépend de l'âge de l'immunité et peut correspondre à tout type de distribution pour le temps de résidence dans le compartiment R . Avec des EDO, il n'y a pas d'autres choix que de recourir à une distribution hypoexponentielle en enchaînant les compartiments $R_1 \rightarrow R_2 \rightarrow \dots \rightarrow R_n \rightarrow S$.

L'immunité de type *leaky* s'implémente aussi de manière directe avec les EDP. Avec les EDO, l'implémentation est ici beaucoup moins directe. Réduire de $x\%$ l'efficacité de l'immunité τ jours après la clairance suggérerait de connaître dans quelle proportion l'individu se trouve dans chacun des compartiments R_i , de pouvoir associer un coefficient de réduction de l'immunité ε_i à chaque compartiment R_i pour retomber sur la fonction d'efficacité de l'immunité voulue. Il faudrait potentiellement un nombre suffisant de compartiments R_i (chacun associé à un taux de départ σ_i) et puis minimiser une distance entre l'efficacité voulue et celle implémentée, à une marge d'erreur près, qui dépendrait de σ_i et ε_i .

Sur des fonctions de réduction de l'efficacité de l'immunité les plus simples, l'approche EDO peut s'envisager. Sur des cas moins régulier, l'approche EDP présente l'avantage indéniable d'être plus directe, dans la mesure où la fonction $\xi(\tau)$ peut être spécifiée directement dans le modèle.

Que ce soit pour le temps de génération, l'immunité, et de manière plus générale les temps de résidences dans les différents compartiments, les EDP présentent un avantage certain de clarté pour la traduction d'un phénomène biologique en un formalisme mathématique. Le souci principal des EDP se situe au niveau de l'implémentation qui n'a rien d'automatique

et se fait de manière manuelle pour chaque modèle. Sur ce point-là, les EDO sont bien plus présentes dans le champ de la modélisation en épidémiologie et représentent le formalisme le plus utilisé et le plus compréhensible de tous, à défaut d'avoir de la clarté dans la distribution biologique implémentée. Les EDP présentent des problèmes principalement techniques alors que les EDO présentent des difficultés d'interprétation biologique.

Peut-être que la question de l'utilisation des EDO ou des EDP n'est plus très pertinente aujourd'hui. Le caractère non-markovien est devenu tacitement la norme. L'enjeu serait peut-être plus de clarifier les distributions biologiques cibles des processus et d'indiquer la distribution ou les distributions utilisées pour les modéliser. Par exemple, [SALJE et al. \[2020\]](#) introduisent un modèle où les compartiments infectieux sont présentés comme suit :

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Susceptible} & \rightarrow & \text{Incubation} & \rightarrow & \text{Asymptomatique} & \rightarrow & \text{Symptomatique} & \rightarrow & \dots \\ & & \varepsilon = 1 & & \underbrace{\sigma = 1/4 \quad \quad \quad \gamma = 1/3}_{\text{contagieux}} & & & & \end{array}$$

Quel est le temps de génération de ce modèle? Difficile à dire à première vue. Pourtant, l'information est probablement plus importante d'un point de vue biologique que la valeur des paramètres pour y parvenir. Certes, les informations ne sont pas contradictoires, bien au contraire, mais mettre en avant les distributions biologiques permettrait de mieux souligner les phénomènes modélisés plus que les modèles utilisés pour y parvenir.

Du point de vue de la modélisation EDO, il pourrait être tentant d'affirmer que moins un modèle possède de compartiments, plus il est parcimonieux. Pourtant, à partir du moment où l'on estime nécessaire d'implémenter un processus biologique, implémenter le processus avec deux ou quatre compartiments ne revêt pas une importance immense d'un point de vue computationnel. Mettre en avant les distributions biologiques importantes et penser la parcimonie en termes du nombre et du degré de précision des processus biologiques permettrait sûrement une meilleure compréhension et communication des résultats issus de travaux de modélisation. Une solution serait alors de mieux explorer les propriétés des distributions hypoexponentielles et de chercher à approcher les distributions biologiques avec ces distributions.

Annexe A

Principes de la modélisation compartimentale

Ceci est un édito expliquant le principe de la modélisation. Initialement paru dans *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, cette courte introduction à la discipline s'adresse principalement aux personnes déjà en prise avec la méthode scientifique, mais peu rompus aux méthodes quantitatives. Cette note a été rédigée dans un esprit de vulgarisation.

Principles of mathematical epidemiology and compartmental modelling application to COVID-19

 Bastien Reyne^{1*}, Nicolas Saby²,  Mircea T. Sofonea¹

1 MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD — Montpellier, France

2 IMAG, Univ. Montpellier, CNRS — Montpellier, France

* corresponding author : bastien.reyne@ird.fr

Keywords : infectious diseases modelling, epidemiology, ordinary differential equations, basic reproduction number, hospital dynamics

Along with the start of the SARS-CoV-2 pandemic, mathematical epidemiology quickly reached a new and broader audience in early 2020 [ADAM 2020]. If epidemiological models were sometimes recognised as useful tools for decision support, their relevance was also challenged, notably among decision-makers, but also by health workers and the public. While their scope and their limitations must be acknowledged [SIEGENFELD, TALEB et BAR-YAM 2020], the understanding of the modelling principles and main assumptions by non-specialists appears essential for both transdisciplinary improvement and better use of their results.

Modelling is a rational simplification of a phenomenon, a formalisation that focuses on the parts considered to be essential to generate the observed patterns. In the case of infectious diseases, the mathematical equations on which the models of their spread are based share a common backbone corresponding to transmission and recovery events, while the vast diversity of details depends on the pathogen, host population, prevention, and treatments considered [KEELING et ROHANI 2008].

The choice of the starting assumptions and the formalism will essentially depend on the initial question but might as well be oriented by the kind of data available to calibrate the parameters.

Most models designed to capture the spread of an epidemic in a given population are said compartmental. These models are related to the seminal work of Kermack and McKendrick known as the *SIR* model, where the population is divided into three compartments : susceptible (*S*), infected (*I*), and removed (*R*) [KERMACK et MCKENDRICK 1927]. The model follows the change in the proportion of the population belonging to each compartment through time, by reproducing numerically the course of infectious diseases epidemics : an infectious individual transmits the disease to a susceptible individual, who becomes infectious and then transmits the disease at his turn (perpetuating the epidemic), before recovering (or dying) from the disease, assuming no further contribution to the spread of the disease.

Advanced and current models are designed with a higher number of connected compartments to better reflect the clinical and epidemiological features and outcomes of the disease, as well as to match a particular question and the data on which dynamical inference can be done. For instance, one of the main questions addressed by models during the first wave of the SARS-CoV-2 epidemic in France (in March 2020) was how many people at most would be simultaneously hospitalised due to COVID-19, to prevent or at least anticipate a hospital overload. In such a case, a compartment for hospitalised infected individuals is then introduced. On a first approach, we could imagine a model with a compartment for infected individuals who will develop a mild or asymptomatic form of the disease and another compartment for infected individuals who will develop a severe form of the disease and will require a later hospitalisation before recovery or death, as represented by the illustrative model presented on Figure A.1. This simple model can be further improved by adding new compartments and be

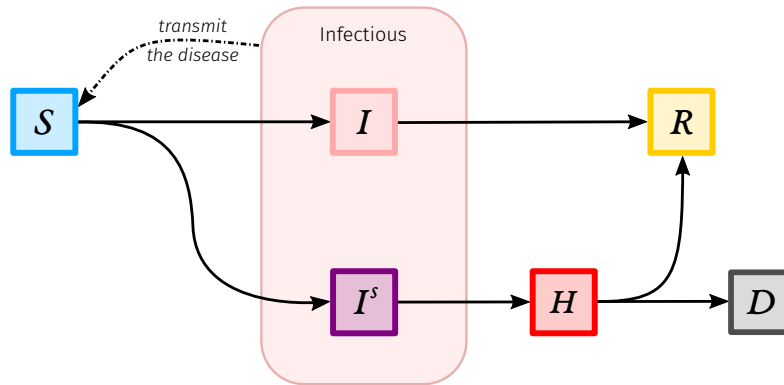


FIGURE A.1 – Illustrative compartmental model to estimate hospital occupancy. Susceptible individuals (S compartment) become infected after being in contact with infected individuals. They can develop an asymptomatic or mild version of the disease (I) before recovering (R), or they can become severely infected (I^s). In the latter, they will transmit the disease as the other infected individuals then end up in the hospital (H) before recovery or death (D).

amended on a second approach provided new knowledge or data (*e.g.* specifying an incubation period).

There also exist different mathematical formalisms such as discrete-time modelling (see [SOFONEA, REYNÉ *et al.* \[2021\]](#)), based on a system of partial differential equations (*e.g.* [RICHARD, ALIZON *et al.* \[2021\]](#)) or even individual-based stochastic simulations [[THOMINE *et al.* 2021](#)], but the most common remains the use of a system of ordinary differential equations (ODE) [[KEELING *et ROHANI* 2008](#)], that is a set of conditions on the derivatives of unknown functions. These functions are simply the number of individuals in each compartment through time.

Instead of trying to estimate at each time step the proportion of the population in each compartment, which would be somehow very tedious, we simply estimate the number of individuals who move from one compartment to another.

Thus, we need to know only two things :

1. the state of the epidemic at a given time t ;
2. what happens during the following small-time interval Δt .

The first step is usually straightforward since we might just consider the beginning of the epidemic where every individual but one is susceptible. The second step however represents the mathematical translation of disease dynamics. For instance, if we consider the model presented beforehand, the number of susceptible S individuals at time $t + \Delta t$ is given by the number of susceptible individuals at time, minus the individuals that got infected between t and $t + \Delta t$. Assuming that the probability of infection is proportional to the current number of

contagious individuals :

$$S(t + \Delta t) = S(t) - \beta S(t) I_{\text{tot}}(t) \Delta t,$$

where β is the transmission rate, which represents, for each susceptible individual, the probability of being infected per unit of time and per capita of currently contagious individuals in the population. Hence, we need to know the transmission rate, which is often estimated on incidence data using external statistical procedures (e.g. reproduction number estimation as in THOMPSON *et al.* [2019]). We also need to know the current total number of individuals infected ($I_{\text{tot}}(t) = I(t) + I'(t)$), which implies the different compartments must be followed simultaneously.

This idea is generalised for each compartment : we determine at each time step the inflows and outflows related to each compartment. Within a compartment, inflows correspond to a certain number of individuals per time unit leaving other compartments, and departures are done with a constant rate — meaning at each time step a constant proportion of the individuals in the compartment leaves the compartment. Note that in the simplest models, the force of infection (the rate at which susceptible individuals become infected) is the only time-varying rate (as a function of the prevalence) and therefore captures the whole non-linearity of the dynamics. In more sophisticated models (e.g., weather effect, variant replacement, public health interventions such as transient social distancing or vaccination program, immune waning), otherwise constant rates would explicitly depend on time, therefore greatly increasing the richness of the dynamics.

As for any quantitative approach, such models rely on simplifying assumptions which constitute inherent limitations. The main ones are the lack of spatial structure (all encounters have the same probability to occur) and host heterogeneity (inter-individual differences are smoothed out). Despite their unrealistic nature, these assumptions have proved to provide robust and conservative estimates in the early stages of an epidemic [TRAPMAN *et al.* 2016]. On a longer timescale, however, increasing the number of compartments to introduce a form of spatial structure and/or individual heterogeneity is both common and straightforward [KEELING *et ROHANI* 2008]. This might be e.g., an age structure to take into account age-differentiated severity as for COVID-19 or add gender structure for modelling sexually-transmitted infections. However, adding a structure needs further knowledge (literature, expertise, and data) to be implemented.

Another caveat, specific to the ODE formalism presented here, concerns the rate-based departures of the compartments. It indeed implies the time spent for an individual in a compartment does not depend on the time already spent in the compartment (which is rarely true). A workaround consists in chaining many compartments of a given clinical-epidemiological stage to shape the probability for an individual to go to the next stage

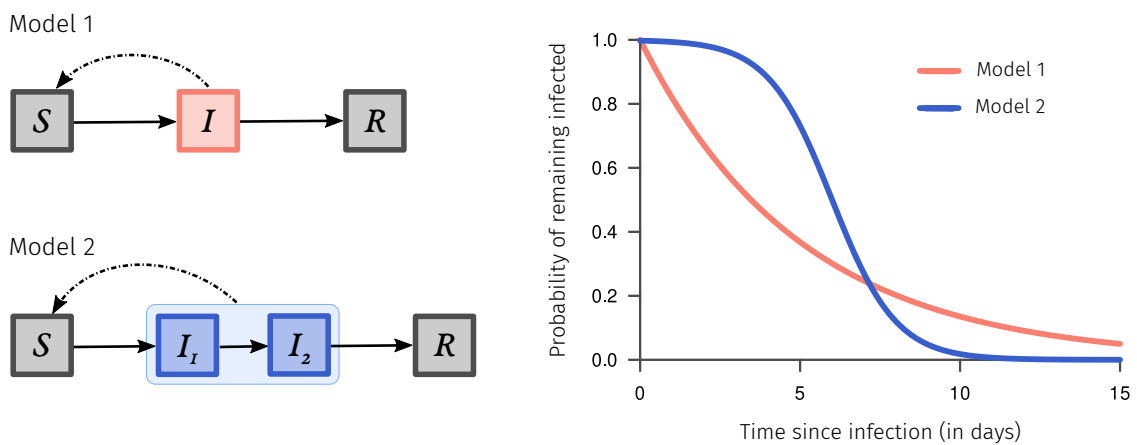


FIGURE A.2 – The probability for a given individual of remaining in a specific compartment in a classical and simple SIR model, like the infected compartment (I) in Model 1 follows an exponential distribution which is memoryless — meaning the time spent in the compartment does not depend on the time already spent in the compartment, which is unrealistic. A workaround consists of chaining compartments as I_1 and I_2 in Model 2, thus creating some heterogeneity and adding memory. For instance, to specify that an individual who just entered a compartment has a very low probability to clear the disease instantly, and on the contrary if she/he spent already some significant time infected, she/he has a higher probability to clear the disease.

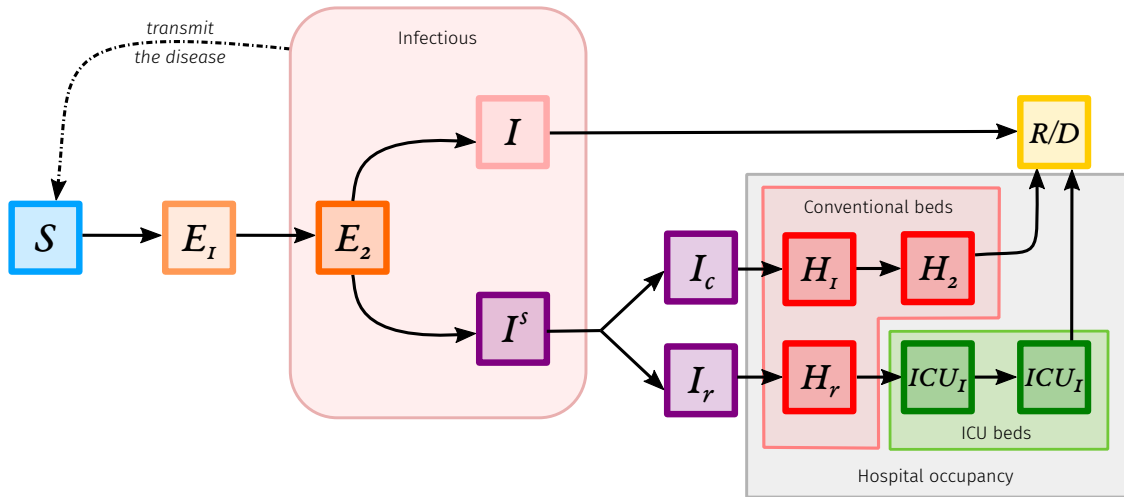


FIGURE A.3 – The model used by [SALJE *et al.* \[2020\]](#) to estimate the hospital conventional beds occupancy and ICU beds occupancy. In this model, individuals can be either susceptible (S), exposed (E), infected but not hospitalised (I), hospitalised in conventional beds (H), hospitalised in ICU (ICU) or removed (R/D).

according to the time already spent, as explained in Figure A.2. For instance, [SALJE *et al.* \[2020\]](#) developed a model to estimate hospital occupancy in France in 2020. This model is shown in Figure A.3, it is structured by the age of the individuals. The difference in the number of compartments between Figure A.1 and Figure A.3 is mainly due to correcting the residency time memory problem mentioned beforehand.

From models, we can also retrieve the basic reproduction number, \mathcal{R}_0 , that is the average number of secondary infections caused by an index case [[R. M. ANDERSON et MAY 1992](#)]. This key epidemiological descriptor quantifies not only the contagiousness of the disease but also relates to the epidemic risk (what is the probability for an outbreak to occur?), the herd immunity (what is the minimum vaccine coverage to prevent any further outbreak?) threshold and the attack rate (what is the proportion of individuals eventually infected in absence of intervention?). This might be intuitively seen as

$$\mathcal{R}_0 = \text{number of contacts per day} \times \\ \text{probability of transmission per contact} \times \\ \text{infection duration (in days)}.$$

Its precise derivation however depends on the considered model. In a simple SIR model, the I compartment satisfies

$$I(t + \Delta t) - I(t) = \beta S(t) I(t) \Delta t - \gamma I(t) \Delta t,$$

where β is the transmission rate and γ is the recovery rate. In this setting, an outbreak

occurs whenever there is an initial increase of the number of infected individuals. From a mathematical point of view, this corresponds to a positive derivative of prevalence at $t = 0$, $[I(\Delta t) - I(0)]/\Delta t > 0$, which, using the previous equation, can be rewritten as

$$1 < \frac{\beta S(0)}{\gamma} = \mathcal{R}_0.$$

As immunity builds up in the population (and assuming no immune waning nor variant), the average number of secondary infections per case eventually decreases to lower values and the epidemic dynamics are then described by its real-time analog, namely the temporal reproduction number \mathcal{R}_t .

One of the major criticisms against those models is that predictions would be wrong. It is worth to note such mechanistic models usually are not (and should not) aimed to predict the future, but simulate the most likely trends given a set of assumptions like a pre-established contact rate among the population. In a one-year retrospective analysis, [SOFONEA et ALIZON \[2021\]](#) showed that such projections can help anticipate COVID-19 critical care bed occupancy for more than a month, on average. However, mechanistic models perform poorly within two weeks that follows a steep change in the transmission pattern in the absence of previous analogous period, *e.g.*, in the case of the first implementation of a national curfew for which the efficiency is yet unknown and requires consolidated testing data to be assessed.

Given their simplifying nature and elementary mathematical formulation, compartmental models thus represent a trade-off between flexibility, robustness, and accuracy, which explain their central role in the monitoring and control of epidemics.

Competing interests

The authors declare no competing interest.

Acknowledgments

We thank the ETE modelling team for discussion, as well as the University of Montpellier, the CNRS, and the IRD for their logistical support. BR is funded by the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation.







Annexe B

Exemple d'étude basée sur des approches statistiques et probabilistes

Cette étude réalisée au début de cette thèse a été effectuée en collaboration avec les services de gériatrie et de virologie du CHU de Montpellier. Durant la première vague de COVID-19 en France, le service de gériatrie avait émis des consignes pour la gestion dans les EHPAD de l'Hérault. Le service virologie y a effectué des tests sérologiques à l'issue du déconfinement. On avait ainsi des informations sur la temporalité des mesures mises en place ainsi que le nombre de résidents infectés. Cela a permis de quantifier l'effet des mesures mises en place sur la propagation de l'épidémie dans les EHPAD de l'Hérault.

L'étude a été publiée dans *International Journal of Epidemiology*.

Analysing different exposures identifies that wearing masks and establishing COVID-19 areas reduce secondary-attack risk in aged-care facilities

 Bastien Reyné¹,  Christian Selinger¹,  Mircea T. Sofonea¹ Stéphanie Miot²,
 Amandine Pisoni³,  Edouard Tuillon³, Jean Bousquet^{4,5,6}, Hubert Blain²⁼,  Samuel Alizon^{1=*}

1 MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD — Montpellier, France

2 Department of Geriatrics, Montpellier University Hospital, Montpellier University, — France

3 Pathogenesis & Control of Chronic Infections, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1058, Établissement Français du Sang (EFS), Montpellier

University and Laboratory of Virology, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier — France

4 Charité, Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität Berlin — Berlin, Germany,

5 Department of Dermatology and Allergy, Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center — Berlin, Germany

6 Combattre les Maladies Chroniques Pour un Vieillissement Actif (MACVIA)-France — Montpellier, France

* corresponding author : samuel.alizon@cnrs.fr

= equal contribution

Abstract

Background : The COVID-19 epidemic has spread rapidly within aged-care facilities (ACFs), where the infection-fatality ratio is high. It is therefore urgent to evaluate the efficiency of infection prevention and control (IPC) measures in reducing SARS-CoV-2 transmission.

Methods : We analysed the COVID-19 outbreaks that took place between March and May 2020 in 12 ACFs using reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) and serological tests for SARS-CoV-2 infection. Using maximum-likelihood approaches and generalized linear mixed models, we analysed the proportion of infected residents in ACFs and identified covariates associated with the proportion of infected residents.

Results : The secondary-attack risk was estimated at 4.1%, suggesting a high efficiency of the IPC measures implemented in the region. Mask wearing and the establishment of COVID-19 zones for infected residents were the two main covariates associated with lower secondary-attack risks.

Conclusions : Wearing masks and isolating potentially infected residents appear to be associated with a more limited spread of SARS-CoV-2 in ACFs.

Keywords : COVID-19, aged-care facilities, mask wearing, generalized linear mixed models, secondary-attack risk

Introduction

COVID-19 spreads rapidly within aged-care facilities (ACFs) [BLAIN, ROLLAND, TUAILLON *et al.* 2020; BOUZA *et al.* 2020; McMICHAEL *et al.* 2020] and recommendations have been issued to reduce new cases once an outbreak has been identified [CDC 2020]. Guidelines from the European Geriatric Medicine Society (EuGMS) mention a variety of interventions based on testing, mask wearing or the isolation of people with established or suspected infection (as well as their contacts) [BLAIN, ROLLAND, SCHOLS *et al.* 2020]. The relative impact of the different interventions on the magnitude of potential COVID-19 outbreaks in ACFs remains unclear and requires testing. In France, the first COVID-19 epidemic wave is estimated to have started in mid-January 2020 [SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2021]. The first COVID-19 cases in a French ACF were detected in the Hérault department (France) on 10 March. This first outbreak triggered an immediate response from the Regional Health Authority (ARS Occitanie). Infection prevention and control (IPC) guidelines were implemented and included *(i)* mask wearing, *(ii)* the establishment of ‘COVID-19 units’ to isolate exposed or infected residents (Table 1) and *(iii)* repeated testing for SARS-CoV-2. Several studies have assessed the secondary-attack risk of SARS-CoV-2, showing, for instance, that mask wearing reduces virus transmission in households [JING *et al.* 2020; LIU, EGGO *et al.* 2020; Y. WANG *et al.* 2020]. However, we are not aware of similar studies in ACFs. These are all the more necessary, given *(i)* that ACFs have very specific features regarding the average infection-fatality ratio [VERITY *et al.* 2020b], *(ii)* the variety of SARS-CoV-2 symptoms exhibited by the residents [BLAIN, ROLLAND, BENETOS *et al.* 2020] and *(iii)* the difficulty in implementing certain IPC measures such as mask wearing [CDC 2020]. Furthermore, in France, during the early stages of the epidemic, the wearing of surgical masks was still associated with clinical settings. Since ACF management and staff insist on not being seen as a hospital setting, this may have limited the implementation of mask wearing in these facilities, despite its strong potential to decrease epidemic spread [MITZE *et al.* 2020]. The need for more data is also illustrated by a recent review on the clinical-practice guidelines of various agencies, associations and organizations to control COVID-19 epidemics in ACFs and these guidelines do not include mask wearing [RIOS *et al.* 2020]. The goal of this study was to investigate the efficiency of the IPC measures implemented in the Hérault department (Occitanie region, France) in reducing the spread of SARS-CoV-2 in ACFs when a patient tested positive. We first estimated the secondary-attack risk, defined as the proportion of residents infected [positive reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR)] in an ACF after an outbreak [BAILEY 1975; HALLORAN 2014]. We further analysed the data using maximum-likelihood and generalized linear models to better understand the relative role of specific exposures among ACF residents on the total outbreak size.

Methods

Survey

In the Hérault department (France), an observational retrospective longitudinal study was carried out in 12 public and private ACFs that experienced a COVID-19 outbreak between March and May 2020. The exposure period lasted from early March to the end of April. Epidemic spread was monitored in each ACF by RT-PCR testing on a weekly basis. The follow-up of an ACF ended when there was a full week without any of the residents testing positive for SARS-CoV-2, which was interpreted as the end of the outbreak. The primary endpoint was the number of infected residents in the ACF at the end of an outbreak. After the clinical identification of a COVID-19 case in any ACF, all residents and staff were tested weekly via RT-PCR on nasopharyngeal swabs. COVID-19 IPC measures were applied to all residents who were clinically followed up for 6 weeks and who underwent repeated RT-PCR testing. Contact patients were treated as positive patients but were not moved to COVID units. Positive or contact patients were considered as uninfected only after a full week of negative testing. After the end of the last infection in an ACF, serum antibodies were assessed by two clinical laboratories that performed the analyses. Blood testing for IgG antibodies directed against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein used an enzyme-linked immunosorbent assay CE-IVD marked kit (ID screen SARS-CoV-2-N IgG indirect from IDvet, Montpellier, France). In the following analyses, positivity was based on RT-PCR tests. As reported earlier, there was a 95% match between RT-PCR and the serological result [BLAIN, ROLLAND, TUAILLON *et al.* 2020]. When a COVID-19 outbreak was detected in an ACF, all residents and/or their relatives were informed that the residents' anonymized clinical and biological data would be used for research purposes. None of them disagreed. In the present analysis, the data were further anonymized by being aggregated at the facility floor level. This observational study was approved by the Institutional Review Board of the Montpellier University Hospital (IRB- MTP_2020_06_202000534). Seven main exposures associated with each ACF were extracted from a survey carried out among the directors of the 12 ACFs :

- number of floors;
- number of days between the first COVID-19 case and the generalization of mask wearing;
- number of medical staff per resident;
- presence or not of a 'COVID unit', *i.e.* isolation of infected patients;
- ACF director reporting sufficient or lack of mask availability after the detection of the first case;

- proportion of single rooms;
- presence or not of temporary agency workers before the detection of the first case.

The masks used were all surgical facial masks (NF EN 14683 norm) and were worn by all people entering the ACF (residents, staff and potential visitors). Floors refer to the actual physical floor in the facility, which may overlap with the ‘COVID unit’ exposure in some of the establishments. The medical staff includes nurses, nursing assistants and hospital service agents (Table 1). All exposures were defined at the facility level and were reported by ACF directors. The data were aggregated by ACF floor and are provided in Supplementary data file, along with the Supplementary R-code file, available as Supplementary data at [IJE online](#).

Statistical analyses

The response variable in our analyses was the number of residents infected during each outbreak. We first estimated the secondary-attack risk of the selected outcomes using a model-based approach described by [BAILEY \[1975\]](#). Formally, the probability π_{jn}^a that j persons have been infected among n susceptible persons, knowing there were a introduction events in the household during the outbreak, is given by the formula :

$$\begin{aligned} \pi_{jn}^a &= \binom{n-a}{j-a} \pi_{jj}^a (1 - \text{SAR})^{j(n-j)} & \text{if } a \leq j < n, \\ \pi_{nn}^a &= 1 - \sum_{j=a}^{n-1} \pi_{jn}^a, \end{aligned} \tag{B.1}$$

where SAR denotes the secondary attack risk. Here, the ‘household’ is assumed to be the floor of an ACF. The value of the secondary-attack risk was estimated using a maximum-likelihood approach. By treating the proportion of infected residents in each ACF after the outbreak (f) as a final epidemic size, we estimated the basic reproduction number (denoted \mathcal{R}_0) in these ACFs by solving the following classical equation [[HETHCOTE 2000](#)] :

$$\mathcal{R}_0 = -\frac{\log(1-f)}{f}. \tag{B.2}$$

To study the effect of the seven main exposures on the proportion of infected residents, we used generalized linear models (GLMs) with a binomial distribution for the response variable weighted by the total number of residents. In these models, the unit of analysis (the ‘household’ in the secondary-attack-risk model) is the ACF. To avoid arbitrarily selecting some of the exposures or using only univariate models, we performed GLMs with all possible combinations of our seven covariates (*i.e.* $2^7 = 128$ models) and performed model selection using the Akaike Information Criterion (AIC). An AIC difference of 2 between models was considered to be significant following classical statistical practice [[BURNHAM et D. R.](#)].

[ANDERSON 2002](#)]. This means that the models eventually selected may only include some of the exposures. To improve the statistical power, we also performed the analysis at the level of the ACF floors. The rationale for accounting for such a structure within ACFs is that activities between groups of residents were cancelled and that French national guidelines incited ACFs to separate different structures and staff. To partly correct for non-independence issues, we used a nested structure with the floors being associated with an ACF, which was itself treated as a random effect in the model. This was done using generalized linear mixed models (GLMMs) with a binomial distribution for the response variable and a normal distribution for the random effect [[CNAAN, LAIRD et SLASOR 1997](#)]. As for GLMs, the model comparison was performed using the AIC. Analyses were performed using the `lme4` package (`glmer` function) in R version 4.0.2.

Results

The study involved 930 residents and 360 medical staff spread over 40 floors from 12 ACFs, with an average of 3.3 floors per ACF. Details regarding the ACF and the number of infected residents can be found in Table 1. The first RT-PCR-positive cases were detected on 10 March 2020, whereas the last ACF of the area to be affected by the first wave reported its first case on 21 April 2020. Assuming a single virus introduction per ACF floor and independence between floors, we estimated a secondary-attack risk of 0.041 [95% confidence interval (CI) : 0.036, 0.047] among the residents. Assuming two virus introductions instead of one per ACF floor decreased the estimate to 0.033 (95% CI : 0.028, 0.038). Based on the final outbreak size, *i.e.* the total number of residents infected per ACF floor, we found that the estimate for the basic reproduction number (\mathcal{R}_0), assuming a single introduction per ACF, was 1.021 (95% CI : 1.018, 1.024). We then used GLMMs to identify the covariates associated with ACF outbreak size. The GLMM with the lowest AIC, shown in Supplementary Table S1, available as Supplementary data at [IJE online](#), contained two covariates : the delay in mask wearing (in days) and the reported mask availability. These exposures were both significantly associated with larger outbreaks, as shown in Figure B.1. When analysing the 11 GLMMs that were comparable from a statistical point of view (their difference in AIC with the best model was <2), we found consistent results. Table 2 shows that the two covariates identified in the best model were often the most significant in the 11 models. Another significant covariate was the presence of a ‘COVID unit’, which decreases the outbreak size. Finally, in some of the models, the presence of temporary agency workers before the first case was associated with larger outbreaks. In terms of associations between covariates, we have identified two classes of models. In the first class, the significant covariates are the two related to mask wearing. In the second class, the significant covariates are the presence of a COVID unit and the presence of

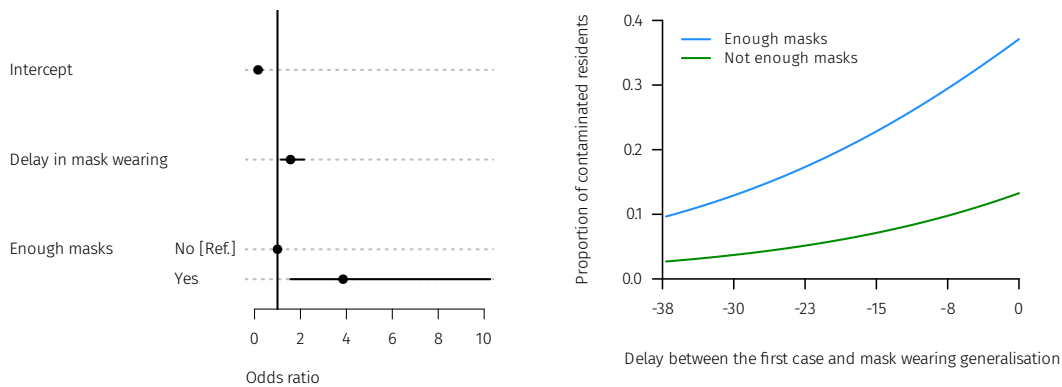


FIGURE B.1 – Effect of delay in mask wearing and mask availability on the risk of infection of aged-care facility (ACF) residents. (A) Odds ratio from the generalized linear mixed model shown in Supplementary Table S1, available as Supplementary data at [IJE online](#). (B) Predicted proportion of infected residents in ACFs that reported an adequate supply of masks are in blue (darker colour) and the others are in green (lighter colour) based on the same model.

temporary agency workers.

When assuming a less detailed model without any structure at the floor level, we identified 11 generalized GLMs that performed comparatively well from a statistical point of view (their AIC difference with the best model was <2). The presence of a COVID unit had a significant effect in all 11 models. The next significant effects were (i) the presence of temporary agency workers before the first case (10 models out of 11), (ii) the delay in mask wearing (6 models out of 11) and, for 2 of the models, (iii) the number of floors in the ACF. The effect of the covariates on outbreak size was the same as for the GLMMs.

Discussion

First, we estimated the secondary-attack risk of COVID-19 outbreaks in ACFs. We found values of $<5\%$, which is much lower than the earlier estimates that ranged from 13.8% to 19.3% [JING *et al.* 2020], 23% [Y. WANG *et al.* 2020] or even 35% [LIU, EGGO *et al.* KUCHARSKI 2020]. This is consistent with the strict IPC measures implemented after the first outbreak that was detected on 10 March 2020. These were also most likely helped by the implementation of the national lockdown in France, which began on 17 March 2020. However, by the end of June 2020, $<34\,370$ of the 726 410 residents in French ACFs had been infected by SARS-CoV-2 [SPF 2020a], *i.e.* $<4.8\%$. Since our secondary-attack risk by definition only includes facilities that suffered an outbreak, its magnitude is low compared with the national average. This is consistent with other analyses that underline the importance of virus testing and

cooperation from all stakeholders [BLAIN, TUAILLON *et al.* 2021]. Second, we conducted statistical modelling analyses to identify the relevant exposures that best explain the observed heterogeneity in COVID-19 transmission. GLMs were used because the response variable was not continuous (number of infected residents per ACF), making classic linear regression—such as analysis of variance (ANOVA) or analysis of covariance (ANCOVA)—inadequate. The structure of the data allowed us to gain even more insight by working at the floor level. However, this raises non-independence issues between the same floor of an ACF. To address this, we used GLMMs, also known as hierarchical generalized linear models, which are commonly used in clinical research [CNAAN, LAIRD *et al.* 1997]. In these models, the ACF had a ‘random’ effect, thereby partly correcting for the non-independence issue. However, care had to be taken in model interpretation [BOLKER *et al.* 2009]. Our main approach was to analyse epidemics at the level of an ACF floor using GLMMs. This was motivated by the fact that early guidelines led to limiting contacts in ACFs (*e.g.* cancelling group events or assigning staff members to specific floors). We found that two exposures affected the epidemic spread within the ACFs : the delay in mask wearing and the reported mask availability. The earlier the mask wearing was generalized in the ACF, the smaller the outbreak. Unexpectedly, models where this covariate was significant also found that reporting a lower mask availability was associated with fewer outbreaks. Whereas this effect should be handled with care—due to the subjective dimension of the covariate—an explanation could be that a (reported) shortage of masks occurred in the ACFs that were using more masks. Indeed, there was a national shortage of mask availability in France and regional health authorities (the ARS) constituted a stock of masks in order to ensure a fair distribution between facilities. Therefore, it is possible that variations in adherence to the ARS guidelines (which are known to occur given the variations in the date of generalization of mask wearing) could have affected mask availability in the facility, especially since masks were supposed to be worn by residents, staff and potential visitors. Another hypothesis to explain the lower secondary-attack risk of ACFs reporting insufficient masks could be that the shortage of masks led to the local implementation of stricter guidelines that help control the outbreaks. It is important to stress that ACFs differ from hospitals, especially in the context of an epidemic. For instance, training on how to use personal protective equipment is important and studies have shown that in hospitals, the workers who were not assigned to the care of COVID-19 patients were those most affected by the virus [THIBON *et al.* 2021]. Furthermore, residents may display a variety of symptoms in response to SARS-CoV-2 infection [BLAIN, ROLLAND, SCHOLS *et al.* 2020] and can also refuse to wear masks. Interestingly, when using less detailed statistical models that ignored the floor structure (*i.e.* GLMs), therefore assuming that cases occurred homogeneously within the ACF, the main effect we found was the setting-up of a ‘COVID unit’, which was associated with smaller outbreaks. This further strengthens our choice to use

a detailed GLMM model to analyse the data. The presence of temporary agency workers before the first case was also associated with larger outbreaks in some of the GLMs. Although this study includes 12 ACFs, which makes it one of the largest conducted to date, the statistical power is still limited. However, increasing the number of facilities could introduce additional biases, especially if they depend on different regional health authorities that may implement different guidelines. From a statistical standpoint, the potential presence of overdispersion in the data deserves further investigation. When correcting for this potential bias, only 9 of the 127 potential GLMMs had a significant covariate : the presence of a COVID unit in the ACF. Unfortunately, correcting for overdispersion requires the use of quasi-likelihoods, therefore precluding AIC-based model comparison. Another major limitation of this study is that it was conducted retrospectively, which constrained the design and variable choices. In particular, some of the exposures are subjective, which can generate unexpected correlations. However, this work can be considered as a pilot and will help to design further prospective studies with improved statistical power and the possibility to potentially include additional covariates. For instance, understanding the origin of the introduction of the virus into the facilities as well as the potential superspreading events could help to prevent such outbreaks [LEMIEUX *et al.* 2021]. Overall, these results confirm the efficiency of the measures implemented in the south of France to prevent SARS-CoV-2 epidemics in ACFs. They reveal the importance of the within-ACF structure. They also show that delays in the generalization of mask wearing before the first case are strongly associated with the magnitude of the outbreaks. Finally, they support the USA's Centers for Disease Control and European guidelines, which both recommend that ACFs facing a COVID-19 outbreak should dedicate an area of the facility — with specific staffing and IPC measures — for the care of residents with suspected or confirmed COVID-19 infection [BLAIN, ROLLAND, TUAILLON *et al.* 2020; CDC 2020].

Supplementary data

Supplementary data are available at [IJE online](#).

Ethics approval

This observational study was approved by the Institutional Review Board of the Montpellier University Hospital (IRB-MTP_2020_06_202000534).

Data availability

The data used for the analysis are available in the Appendix.

Acknowledgements

The authors would like to thank *(i)* the residents and their families for participating in the study, *(ii)* all of the ACF staff who found time to answer a survey whilst helping their residents during the crisis, *(iii)* IDvet for providing serological tests and *(iv)* Anna Bedbrook for her help in improving the writing.

Author contributions

S.A., M.T.S., C.S., H.B. and J.B. conceived of the study; H.B. and S.M. collected the data from the ACFs; E.T. and A.P. performed the biological analyses; B.R. performed the statistical analyses; S.A. wrote the first version of the manuscript, which was greatly improved by J.B.'s edits. All authors contributed to the final version of the manuscript.

Conflict of interest





None declared.

Annexe C

Rt2 : computing and visualising COVID-19 epidemics temporal reproduction number

Le travail réalisé ici met en avant une application permettant de calculer le nombre de reproduction temporel dans plusieurs pays et sur plusieurs séries d'incidences. Pour la France, les estimations peuvent se faire aux niveaux régionaux et départementaux. Cette application s'est inscrite dans la logique de *nowcasting* qui consistait à produire des estimations en temps réels pour suivre au plus près l'épidémie. Elle repose sur les paquets R `EpiEstim` et `R0`.

Rt2 : computing and visualising COVID-19 epidemics temporal reproduction number

 Bastien Reyné¹,  Gonché Danesh¹,  Samuel Alizon¹  Mircea T. Sofonea¹

¹ MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD — Montpellier, France

* corresponding author : ---

= equal contribution

Abstract

Analysing the spread of COVID-19 epidemics in a timely manner is essential for national public health authorities, but also at a more regional or even local level in large hospitals. However, raw numbers may be misleading because of spatial and temporal variations. We developed [Rt2](#), an R-program with a shiny online interface, which shows incidence data and the associated temporal reproduction number (\mathcal{R}_t). This number corresponds to the average number of secondary infections caused by an infected person. These values can be shown for COVID-19 cases, deaths, and, for France, hospitalisations, and ICU admissions. Each of these types of data has advantages and weaknesses in terms of sampling and reflecting the current state of the epidemic. Finally, values can be displayed for a variety of countries but also, for France, at the regional and departmental level. Overall, [Rt2](#) provides an accurate and timely overview of the state and speed of spread of COVID-19 epidemics at different geographic scales.

Keywords : reproduction number, incidence, software, serial interval

Introduction

Monitoring the state and speed of spread of COVID-19 epidemics at the national and regional levels is crucial to implement non-pharmaceutical interventions [FLAXMAN *et al.* 2020].

Every day, public health agencies communicate key figures to monitor the epidemic, especially incidences, which correspond to the number of new cases detected. These typically relate to four variables : PCR-based detection tests, deaths, hospitalisations, and ICU admissions. The statistical analysis of time variations in these time series can inform us about epidemiological dynamics.

The variation in incidence, *i.e.* the slope of the curve, can inform us on whether the epidemic is increasing or decreasing. However, directly focusing on this slope can be misleading since several factors needs to be taken into account. First, there is always a delay between the current state of the epidemic and its manifestation. For instance, it is estimated that the median time between infection and ICU admission is close to 14 days [SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2020]. Second, not all individuals transmit on the same day of the infection.

As further described in the methods, the reproduction number, denoted \mathcal{R}_t represents a useful and informative metric. It has an intuitive and practical interpretation since it is equal to the average number of secondary cases caused by an infected individual over the course of her/his infection. It has also solid mathematical definitions [R. M. ANDERSON *et* MAY 1992]. Finally, many statistics have been developed to calculate it while minimising the biases mentioned above.

The purpose of the **Rt2** application is to visualize the trends present in COVID-19 data through the temporal reproduction number, noted $\mathcal{R}(t)$ [WALLINGA *et* LIPSITCH 2007]. This is done at different levels (country and, for France, region, and department) using different types of data (incidence in number of cases detected, in number of deaths and, for France, in number of hospitalisations, and ICU admissions).

The first use of **Rt2** is to allow for a rapid assessment of reproduction number variations on the field, especially to small structures that might not have local modelling teams. Its second use is to visualise past trends, which can be used to explore the effect of past interventions. We present the theoretical foundations of the tools used, before presenting the numerical implementation itself. Finally, we discuss some potential limitations and future implementations of this approach.

Methods

Overview

At the beginning of an epidemic, when the whole population is susceptible (*i.e.* not immune) and no interventions are implemented, the reproduction number has a particular value noted \mathcal{R}_0 and is called the basic reproduction number. During the course of the epidemic, when the proportion of immunized people becomes large enough to slow the transmission of the virus (by an effect comparable to a dilution of the individuals still susceptible), this number is called the effective, or temporal reproduction number, and denoted $\mathcal{R}(t)$.

Intuitively, if $\mathcal{R}(t) > 1$, then one person is infecting more than one person on average and the epidemic is growing [R. M. ANDERSON et MAY 1992]. As the epidemic spreads, $\mathcal{R}(t)$ decreases because an increasing proportion of the population becomes immune. When the group immunity threshold is exceeded, $\mathcal{R}(t)$ falls below the threshold of 1, an epidemic peak is reached, and the epidemic declines. Public health interventions can also decrease $\mathcal{R}(t)$ implying that an epidemic peak can be reached before the threshold for herd immunity is.

At a given point in time t , knowing the value of $\mathcal{R}(t)$ is therefore essential to determine the status of the epidemic.

Formal definitions

In practice, as discussed by WALLINGA et LIPSITCH [2007], we need two pieces of information to calculate the reproduction number :

1. the growth rate of the epidemic at a given time, $r(t)$, which can be easily calculated from an incidence time series (daily number of new cases detected, new hospitalizations, new deaths...),
2. the time during which a person is contagious, D .

A well-known and intuitive relationship between all these terms is as follows :

$$\mathcal{R}(t) = D r(t) + 1 \tag{C.1}$$

However, this apparent simplicity masks significant problems.

First, even if we assume a Markovian setting, *i.e.* in the absence of memory discussed for COVID-19 epidemics by SOFONEA, REYNÉ *et al.* [2020], this equation remains an approximation : the $\mathcal{R}(t)$ from equation C.1 is underestimated by a quantity $\mathcal{R}_0 p(t)$, where $p(t)$ refers to the proportion of cases at time t , a quantity that is not always negligible, especially near the epidemic peak.

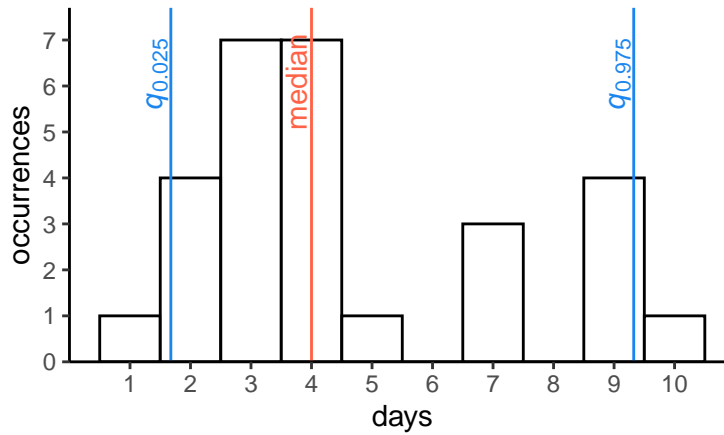


FIGURE C.1 – Serial interval for COVID-19 epidemics computed by NISHIURA, LINTON et AKHMETZHANOV [2020]. The blue lines show the 95% confidence interval and the red line shows the median.

Second, the duration of contagiousness D is difficult to capture. It is tempting to use a fixed duration but this implicitly assumes that individuals become contagious immediately after infection and lose contagiousness at a constant rate (Markovian regime); two conditions that are rarely satisfied. On the one hand, there is often a latency period during which the individual is not infectious (in the case of COVID-19, this latency is less than the incubation period, hence the difficulty of measurement, as shown by HE *et al.* [2020]). This imposes a positive corrective term to the estimated growth rate. On the other hand, the loss of contagiousness seems to show a non-Markovian pattern [HE *et al.* 2020].

In practice, we rarely ignore dates of infection and usually approximate infection durations via the serial interval, which is the time between the date of infection of an ‘infector’ and that of an ‘infectee’. The, neither exponential nor uniform, aspect of the distribution of contagiousness over time, is illustrate by the COVID-19 serial interval compiled from 28 infector-infectee pairs by NISHIURA, LINTON et AKHMETZHANOV [2020] in Figure C.1. Clearly, the median (in red) and even 95% confidence interval (between the blue bounds) are both not very representative of the totality of the values.

To circumvent the contagiousness duration problem and its modelling in a classical Susceptible-Infected-Recovered (SIR) model, while relying on the empirical distribution, an elegant solution is provided by the Euler-Lotka equation. As detailed by WALLINGA et LIPSITCH [2007], provided that the epidemic growth is exponential, we can write

$$\mathcal{R}(t) = \left(\int_{a=0}^{\infty} e^{-r a} g(a) da \right)^{-1}, \quad (\text{C.2})$$

where a is the ‘age’ of an infection, $g(a)$ is the distribution of contagiousness durations, and r is the growth rate, assumed to be constant over the time interval. In practice, $g(a)$ is approxi-

mated by the serial interval, noted here as $w(a)$, described above and which corresponds to the time between the onset of symptoms in an infection pair.

Outside the exponential regime and, in particular, in the vicinity of an epidemic peak, the continuous formulation in equation C.2 does not apply. However, we can use a general formula introduced by [WALLINGA et LIPSITCH \[2007\]](#) that directly involves incidence data (y_1, \dots, y_n) , where y_k represents the number of new cases detected on day k :

$$\mathcal{R}(t) = \frac{y_t}{\sum_{a \geq 0} y_{t-a} g(a)}. \quad (\text{C.3})$$

The latter expression has the advantage to work in discrete time, which is more natural with incidence data.

Implementation

Building on existing *R*-packages, we developed a *shiny* interface to show the temporal reproduction number and the incidence for a variety of data at different scales. We briefly present the data and the packages used, as well as the shiny implementation itself.

Data processing

Data is collected from two repositories : that from [MAX ROSER et HASELL \[2020\]](#), which itself mainly uses the data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), and, for France, the national public health agency Santé Publique France. Both sources provide a daily-updated CSV file.

Since the packages used to compute an estimation of the temporal reproduction number require a two-columns data frame as an input (date and incidence data), raw data were pre-processed using *dplyr* and *tidyr* packages. More specifically, we created a function returning the desired data frame given the type of data and the location wanted.

It also might worth to note the incidence data were smoothed using a 7-days rolling mean, in order to compensate the incidence reporting delays happening on week-ends. We used the `rollmean` function from the *zoo* package.

R0

The *R0* *R*-package [[OBADIA, HANEEF et BOËLLE 2012](#)] implements maximum likelihood estimation methods for the basic reproduction number \mathcal{R}_0 using the approach from [L. F. WHITE et PAGANO \[2008\]](#).

It can also compute temporal reproduction numbers $\mathcal{R}(t)$ using a procedure introduced by WALLINGA et TEUNIS [2004], which works in the following way. We assume an epidemic curve is a time series of incidences (y_1, \dots, y_n) , where y_k represents the number of new cases detected on day k . Note that in the original model, detection corresponds to the onset of symptoms.

This time series is the result of a set of transmission events between all cases detected since the beginning of the epidemic. If the proportion of undetected cases remains constant over the time window studied, the estimate is not biased; otherwise, pre-processing of the data is necessary, as in L. F. WHITE, WALLINGA *et al.* [2009]. The structure of this set of events is seen as a tree (more precisely a related acyclic oriented graph) whose probability of underlying data (*i.e.* the likelihood) is decomposed into infector/infected pairs (transmissions are assumed to be independent).

If $p_{i,j}$ denotes the probability that an individual I_d detected on day t_d is the infector of an individual I_i detected on the day t_i , then, by definition of the serial interval whose law is characterized thereafter $(w_k)_k \geq 0$, we have

$$p_{i,j} \propto w_{t_i-t_j} \quad (\text{C.4})$$

Therefore, the relative likelihood $\ell_{i,j}$ of the pair (i, j) to be a transmission pair is given by the expression

$$\ell_{i,j} = \frac{p_{i,j}}{\sum_{k \neq i} p_{i,k}} \quad (\text{C.5})$$

The individual reproduction number of case j (denoted R_j) is therefore the sum of all cases i it may have infected, weighted by the relative likelihood of each pair :

$$R_j = \sum_i \ell_{i,j} \quad (\text{C.6})$$

The temporal reproduction number is obtained by averaging the individual reproduction number over all cases detected on the same day j , where $t_j = t$:

$$\mathcal{R}(t) = \frac{1}{y_{t_j}} \sum_{j:t_j=t} R_j \quad (\text{C.7})$$

Note that *R0* allows the user to enter raw values for the serial interval (which we implement in one of the options of [Rt2](#)).

EpiEstim

The *EpiEstim* software package [CORI *et al.* 2013; THOMPSON *et al.* 2019] is motivated by the fact that, in situations where the studied epidemic is still ongoing, the total number of

infections caused by the last detected cases is not yet known. This issue is particularly acute when it comes to evaluating the effectiveness of control measures rapidly.

In the approach used by WALLINGA et TEUNIS [2004] and OBADIA, HANEEF et BOËLLE [2012] (in the *R0* package), the reproduction number of cases (or of cohorts), is retrospective : its calculation is based on the number of secondary cases actually caused by a cohort of detected infectors from the date on which they were detected.

Conversely, the method used by CORI et al. [2013] and THOMPSON et al. [2019] in the *EpiEstim* package computes the instantaneous reproduction number in a prospective manner : its calculation is based on the potential number of secondary infections that a cohort of cases could have caused if the conditions of transmissibility had remained the same as at the time of their detection.

Formally *EpiEstim* maximizes the likelihood of incidence data (viewed as a Poisson count) observed over a time window in which the reproduction number is assumed to be constant. By noting y_k and y_k^+ respectively the numbers of new indigenous and total (i.e. local + imported) cases, and w_s the probability corresponding to a serial interval s , the temporal (instantaneous) reproduction number for the interval $[t; t - \tau]$ verifies

$$\mathcal{R}_\tau(t) = \operatorname{argmax}_R \left\{ \prod_{k=t-\tau}^t y_k!^{-1} e^{-R \sum_{s=1}^k w_s y_{k-s}^+} \left(R \sum_{s=1}^k w_s y_{k-s}^+ \right)^{y_k} \right\} \quad (\text{C.8})$$

Quoting CORI et al. [2013], this distinction is equivalent to that between the (retrospective) life expectancy of a cohort of individuals, calculated once they have all died, and the (prospective) life expectancy of the same cohort, estimated under the assumption that mortality will remain the same as that known at birth. Note that the additional calculations required by the *EpiEstim* software package to make inferences tend to increase the computation time.

Interface

We used the *shiny* package in order to present the results through an interactive web app allowing users to choose key parameters. Unfortunately, the *EpiEstim* package proved to be too slow for such an interactive setting. To overcome this issue, we first generate a CSV file that contains every single parameter combination and can be read by the app. The CSV file is routinely updated on a day-to-day basis.

Visualisation

The visualisation was performed using the *dygraphs* library, integrated to the shiny app through the *htmltools* package. The *dygraphs* package allows for interactions, mainly zooming-in on the time axis (x -axis) and displaying the value of any mouse-selected day.

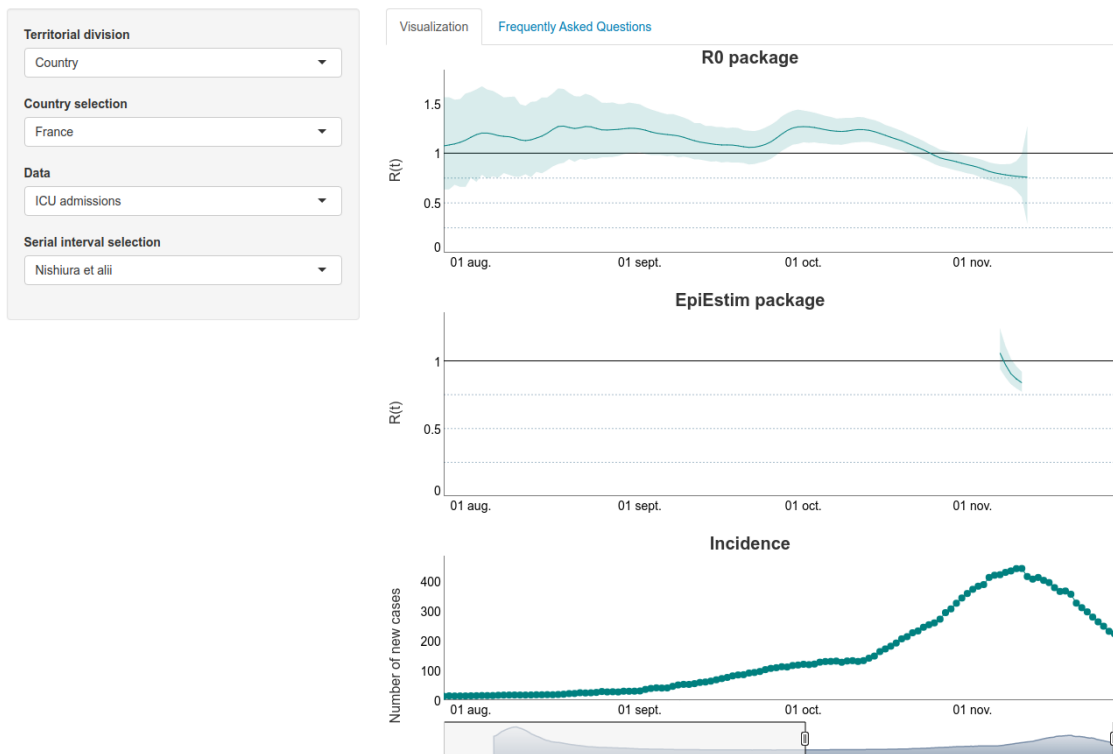


FIGURE C.2 – Screenshot of the $Rt2$ for ICU admissions incidence data from France.

Figure C.2 shows a typical screenshot of the visual interface.

Results and Discussion

There are a series of limitations inherent to the estimation of the temporal reproduction number (\mathcal{R}_t), which we attempted to address in the development of [Rt2](#) to limit misinterpretation risks.

Time delays

While the reproduction number quantifies a potential for the spread of the epidemic at a given date, its estimate is based on data that reflect the state of the epidemic several days earlier. Indeed, from the moment a person is infected, it takes a few days before the virus can be detected, and then usually another week before a potential hospitalization, with a possible admission in an intensive care unit (ICU) after another delay. Death can occur several days or weeks after ICU admission. In addition, time must be allowed for the case/admission/death to be identified and reported.

To account for this, and based on estimations of the COVID-19 epidemics in France [[SOFONEA, REYNÉ *et al.* 2020](#)], we impose a shift of 10, 12, 14, and 28 days between $\mathcal{R}(t)$ and the case, hospitalisation, ICU admission, and death daily incidence data respectively.

Sampling effort variations

While it is not necessary for all cases to be recorded for the methods in *R0* and *EpiEstim* to work properly, it is necessary for the sampling rate to be as constant as possible over time. Indeed, an intensification of screening effort mechanically amplifies the number of cases detected, therefore mimicking a growing epidemic. In France, case incidence in can be particularly misleading because screening intensity was initially very low (limited to severe cases), but increased a lot during the epidemic. Furthermore, there are known weekly variations with lower incidences during week-ends for instance.

To limit variations in sampling efforts, we use a 7-days sliding average in our calculations and when plotting the incidence data.

Serial interval

As explained above, a key input for estimating the reproduction number is the number of days during which a person is contagious. In practice, this ‘generation time’ is estimated by tracking contacts (*i.e.* infector-infectee pairs) and counting the number of days between the dates of onset of symptoms in the infecting and infected individuals respectively. This approximation via the symptom onset dates corresponds to the the serial interval.

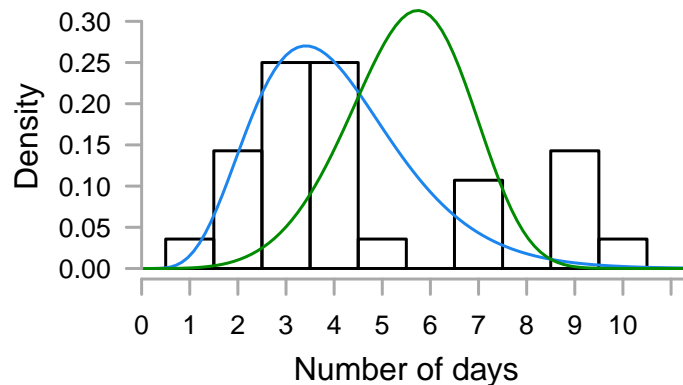


FIGURE C.3 – **Serial intervals available in the Rt2 package.** The blue curve is a Gamma distribution, $\text{Gamma}(6.5, 0.62)$, the green curve is a Weibull distribution, $\text{Weibull}(5, 6)$, and the histogram shows the raw data from [NISHIURA, LINTON et AKHMETZHANOV \[2020\]](#).

Data for this serial interval in France and in Europe was initially (and still largely is) very limited. To account for this, our application allows the user to choose between several data sets for the serial interval in order to better understand the effect of this parameter on the results shown in Figure C.3. Note that one of the distributions available corresponds to the raw data from [NISHIURA, LINTON et AKHMETZHANOV \[2020\]](#).

Summary

We developed an R-program with a shiny interface, which shows variation in incidence data and in the temporal reproduction numbers (\mathcal{R}_t). The originality is that we use different methods to compute the reproduction number, and allow the use to select incidence data from various geographical locations (country, region, department) or from different types (infections, deaths, hospitalisations, ICU admissions). Furthermore, the [Rt2](#) interface is built to minimise the risk of misinterpretation related to variations in sampling effort, delays between incidence data and epidemic state, and serial interval. This tool can directly be used by public health authorities or the general public.

Funding

This project has not received any specific funding. The authors acknowledge support from the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Institute de Recherche pour le Développement (IRD), and the University of Montpellier.

Acknowledgements

We are very grateful to the the itrop HPC (South Green Platform) of IRD Montpellier for hosting this application (more details on <https://bioinfo.ird.fr/>).

Annexe D

Annexes CHAPITRE 3

Supplementary figures and table

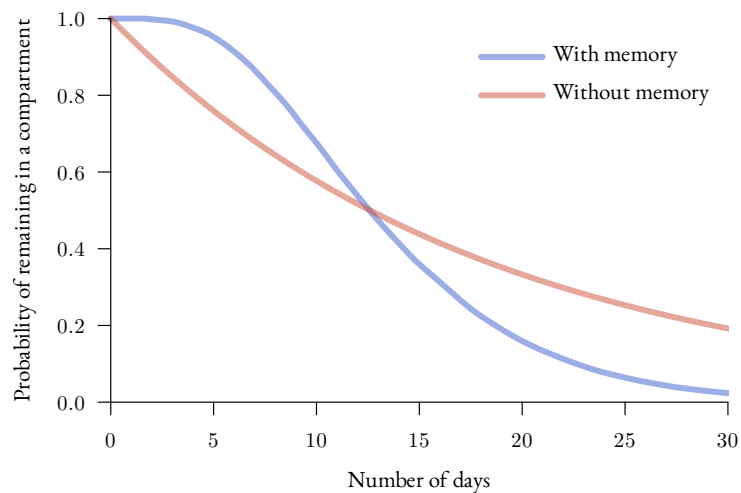


FIGURE D.1 – Illustrating the impact of memory on the time spent in a compartment. Providing memory to any compartment might yield different results in terms of epidemic dynamics. As illustrated here, in both cases half of the people leave the compartment at approximately twelve days. However, the number of people still in the compartment at 5 or 30 days might be radically different, given the initial population, whether memory is provided or not.

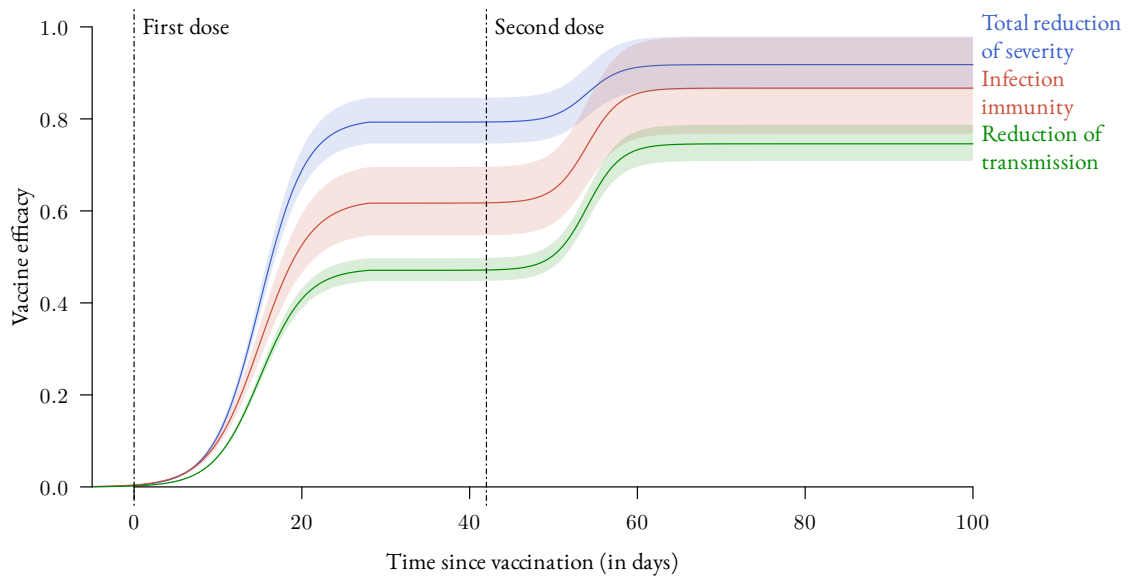


FIGURE D.2 – **Temporal dynamics of vaccine efficacy.** The double sigmoid is intended to reflect a two-doses vaccination schedule. The colors show the different types of protection conferred by the vaccine. The different efficacy levels remain constant over time after the second dose (no immune waning). Data used to calibrate these curves originate from the analyses of the Pfizer-BioNTech vaccine by [PUBLIC HEALTH ENGLAND \[2021\]](#). Note that the “Total reduction of severity also accounts for infection immunity.

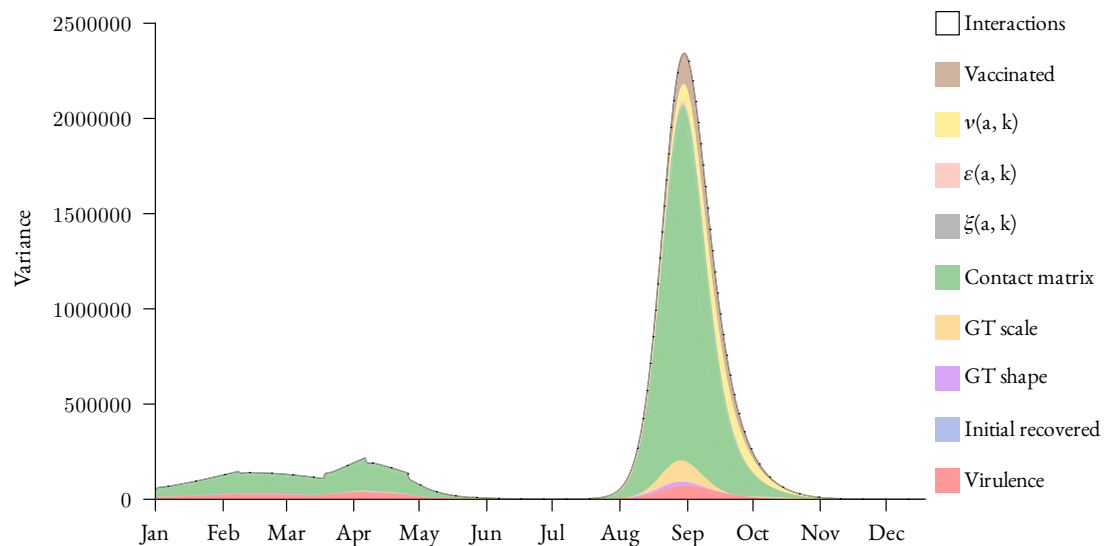


FIGURE D.3 – **Non-normalised sensitivity analysis results.** The output is similar to that in Figure 3.4 but we show, for each time step, the raw variance originating from the different parameters instead of the relative variance.

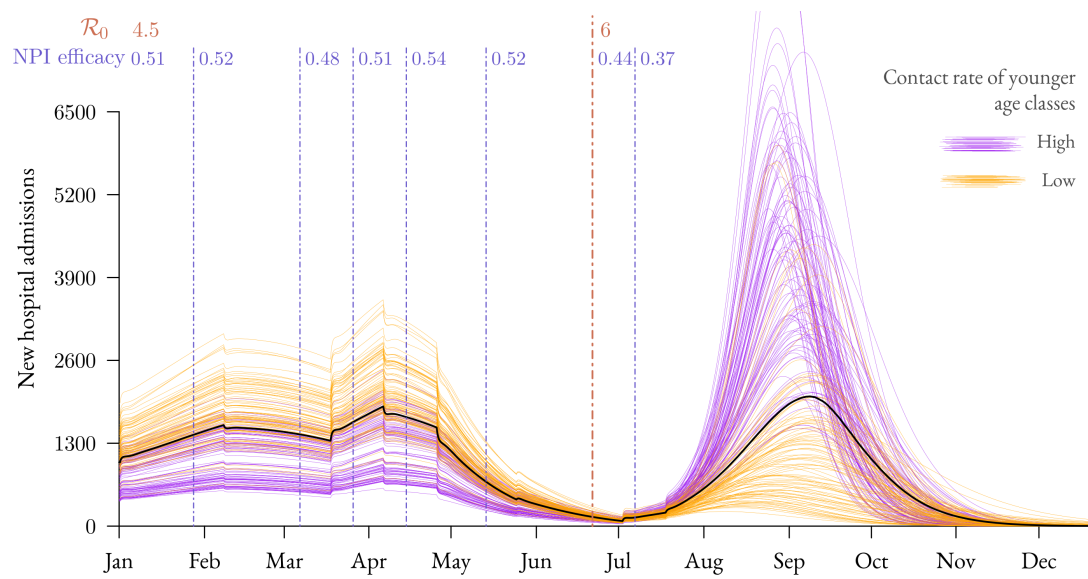


FIGURE D.4 – **Younger age classes contact rates effect on hospital admission dynamics.** We show 100 randomly selected trajectories among runs made with younger age-classes having the lowest (resp. highest) contact rates. We selected 50 trajectories among runs made with the 3 contacts matrices having the lowest (resp. highest) contact rates among $[0 - 9]$ y.o., plus 50 for the $[10 - 19]$ y.o.

TABLE D.1 – **Parameters range used in the sensitivity analysis.** Further explanations are provided in Supplementary Methods D, especially when assumptions are made.

Parameter	Interval	References
Virulence increase (κ) due to α VOC	[1.37 – 1.93]	CHALLEN <i>et al.</i> 2021 ; DAVIES, JARVIS <i>et al.</i> 2021
Initial proportion of recovered	[0.137 – 0.169]	HOZÉ <i>et al.</i> 2021
Scale parameter generation time	[1.75 – 4.7]	FERRETTI <i>et al.</i> 2020
Shape parameter generation time	[4.7 – 6.9]	FERRETTI <i>et al.</i> 2020
Contact matrix	Columns randomly drawn	See Section 3
Final transmission reduction	[0.71 – 0.79]	By assumption
Final infection immunity	[0.78 – 0.99]	PUBLIC HEALTH ENGLAND 2021
Final total reduction of severity	[0.87 – 0.99]	PUBLIC HEALTH ENGLAND 2021
Final number of vaccinated people	$[5 – 5.5] \cdot 10^7$	By assumption

Model

System (3.1)–(3.16) is considered under the following general assumption

- Assumption D.0.1**
1. $p_a \in [0, 1]$, and $\text{ifr}_a \in [0, p_a]$ for all $a \in \mathbb{R}_+$;
 2. $\rho \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+)$, with $0 \leq \rho(t, a) \leq 1$, for all $(t, a) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$;
 3. $\varepsilon(a, \cdot), \xi(a, \cdot), \nu(a, \cdot) \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, for all $a \in \mathbb{R}_+$, and $0 \leq \varepsilon(a, \cdot), \xi(a, \cdot), \nu(a, \cdot) \leq 1$;
 4. $\sigma(a, \cdot), \mu(a, \cdot), \gamma^m(a, \cdot), \gamma^s(a, \cdot), \gamma^{mv}(a, \cdot), \omega(a, \cdot) \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, for all $a \in \mathbb{R}_+$;
 5. $K \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+)$;
 6. Transmission rates satisfy $\beta^\ell \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+)$ for each $\ell \in \{m, s, mv\}$.

Implementation

The model was implemented in R [R CORE TEAM 2021], using Rcpp [EDELBUETTEL et FRANÇOIS 2011] to maximize computational efficiency.

The PDE system was implemented using an Euler explicit scheme.

Well-posedness

Let us introduce the Banach space

$$X = L^1(\mathbb{R}_+) \times L^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^3) \times L^1(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}^3) \times L^1(\mathbb{R}_+^2) \times L^1(\mathbb{R}_+^3) \times L^1(\mathbb{R}_+) \times L^1(\mathbb{R}_+^2) \times L^1(\mathbb{R}_+) \times L^1(\mathbb{R}_+^2),$$

as well as its positive cone

$$X_+ = L_+^1(\mathbb{R}_+) \times L_+^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^3) \times L_+^1(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}^3) \times L_+^1(\mathbb{R}_+^2) \times L_+^1(\mathbb{R}_+^3) \times L_+^1(\mathbb{R}_+) \times L_+^1(\mathbb{R}_+^2) \times L_+^1(\mathbb{R}_+) \times L_+^1(\mathbb{R}_+^2).$$

Now, we define the subspaces $Y_1 \subset L^1(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}^3)$, $Y_2 \subset L^1(\mathbb{R}_+^3)$, $Y_3, Y_4 \subset L^1(\mathbb{R}_+^2)$ by :

$$Y_1 = \left\{ \varphi : (a, i) \mapsto \varphi(a, i), \varphi \in L^1(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}^3) : \frac{\partial \varphi}{\partial i} \in L^1(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}^3) \right\}$$

$$Y_2 = \left\{ \varphi : (a, i, k) \mapsto \varphi(a, i, k), \varphi \in L^1(\mathbb{R}_+^3) : \frac{\partial \varphi}{\partial i} \in L^1(\mathbb{R}_+^3), \frac{\partial \varphi}{\partial k} \in L^1(\mathbb{R}_+^3) \right\}.$$

$$Y_3 = \left\{ \varphi : (a, j) \mapsto \varphi(a, j), \varphi \in L^1(\mathbb{R}_+^2) : \frac{\partial \varphi}{\partial j} \in L^1(\mathbb{R}_+^2) \right\}$$

$$Y_4 = \left\{ \varphi : (a, k) \mapsto \varphi(a, k), \varphi \in L^1(\mathbb{R}_+^2) : \frac{\partial \varphi}{\partial k} \in L^1(\mathbb{R}_+^2) \right\}.$$

It follows that there exists a unique linear operator $\Pi_\ell \in \mathcal{L}(Y_2, L^1(\mathbb{R}_+^2))$ for each $\ell \in \{1, 2\}$ such that $\Pi_1\psi = \psi(\cdot, 0, \cdot)$ and $\Pi_2\psi = \psi(\cdot, \cdot, 0)$ for all $\psi \in Y_2$. Next, let $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ be the linear operator on the domain

$$D(A) = L^1(\mathbb{R}_+) \times \{0_{L^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^3)}\} \times Y_1 \times \{0_{L^1(\mathbb{R}_+^2)}\} \times (Y_2 \cap \ker(\Pi_2)) \times (W^{1,1}(\mathbb{R}_+^2, \mathbb{R}) \cap \ker(\Pi_2)) \\ \times \{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times Y_3 \times \{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times Y_4,$$

and defined by

$$A \begin{pmatrix} S \\ 0_{L^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^3)} \\ \varphi^i \\ 0_{L^1(\mathbb{R}_+^2)} \\ \psi \\ 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \varphi^j \\ 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \varphi^k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ -\varphi^i(\cdot, 0) \\ -\partial_i \varphi^i - \text{diag}[\gamma^m, \gamma^s, \mu] \varphi^i \\ -\Pi_1 \psi \\ -\partial_i \psi - \partial_k \psi - \gamma^{mv} \psi \\ -\varphi^j(\cdot, 0) \\ -\partial_j \varphi^j - \sigma \varphi^j \\ -\varphi^k(\cdot, 0) \\ -\partial_k \varphi^k - \sigma^v \varphi^k \end{pmatrix}.$$

Finally, let us introduce the following nonlinear map $F : \overline{D(A)} \rightarrow X$:

$$F(t, \phi(t, a)) = \begin{pmatrix} -\lambda(t, a)S(t, a) - \rho(t, a)S(t, a) + \int_0^{j_{\max}} \sigma(a, j)R(t, a, j)dj + \int_0^{k_{\max}} \sigma^v(a, k)V(t, a, k)dk \\ (1 - p_a)\lambda(t, a)S(t, a) \\ p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} (1 - \varepsilon(a, k))(1 - \nu(a, k))V(t, a, k)dk \right] \\ \text{ifr}_a \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} (1 - \varepsilon(a, k))(1 - \nu(a, k))V(t, a, k)dk \right] \\ 0 \\ [1 - \varepsilon(a, k)] [1 - (1 - \nu(a, k))p_a] \lambda(t, a)V(t, a, k) \\ 0 \\ \int_0^{i_{\max}} [\gamma^s(a, i)I^s(t, a, i) + \gamma^m(a, i)I^m(t, a, i)]di \\ -\rho(t, a)R(t, a, j) \\ \rho(t, a)S(t, a) + \rho(t, a) \int_0^{j_{\max}} R(t, a, j)dj \\ -(1 - \varepsilon(a, k))\lambda(t, a)V(t, a, k) + \int_0^{i_{\max}} \gamma^{mv}(a, i)I^{mv}(t, a, i, k)di \end{pmatrix}.$$

wherein $\phi(t)$ is the function :

$$\phi(t) = (S(t, \cdot), 0, I^m(t, \cdot, \cdot), I^s(t, \cdot, \cdot), I^d(t, \cdot, \cdot), 0, I^{mv}(t, \cdot, \cdot, \cdot), 0, R(t, \cdot, \cdot), 0, V(t, \cdot, \cdot)) \in D(A).$$

From here, System (3.1)–(3.16) rewrites as the following nondensely defined Cauchy problem :

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = A\phi(t) + F(t, \phi(t)), \quad t > 0, \tag{D.1}$$

$$\phi(0) = (S_0, 0, I_0^m, I_0^s, I_0^d, 0, I_0^{mv}, 0, R_0, 0, V_0) \in \overline{D(A)} \cap X_+.$$

Therefore, under Assumption D.0.1, we have the well-posedness of System (D.1); that is, the Cauchy problem (D.1) generates a unique globally defined, positive and bounded non-autonomous semiflow.

The proof of this result is based on a rather standard methodology combining an integrated semigroup approach and Volterra integral formulation in the context of multiple structured variables (*e.g.*, [RICHARD, CHOISY *et al.* \[2022\]](#) and the references therein) and existence of the semiflow for non-autonomous systems (*e.g.*, [MAGAL \[2001\]](#) et [PAZY \[2012\]](#)).

Basic reproduction number and NPI policies

We consider that there are no vaccinated, *i.e.* $\rho(t, a) \equiv 0$ and $V(t, a, k) \equiv 0$, nor recovered people, *i.e.* $R(t, a, j) \equiv 0$, and that the number of susceptible individuals is very close to the total population size. For simplicity, we first introduce the “survival” probability (*i.e.* the probability to remain in the compartment) of infected individuals of, respectively, the I^m , I^s , and I^d compartments :

$$\pi_m(a, i) = \exp\left(-\int_0^i \gamma^m(a, r) dr\right), \quad (\text{D.2})$$

$$\pi_s(a, i) = \exp\left(-\int_0^i \gamma^s(a, r) dr\right), \quad (\text{D.3})$$

$$\pi_d(a, i) = \exp\left(-\int_0^i \mu(a, r) dr\right). \quad (\text{D.4})$$

By linearizing System (3.1)–(3.16), we obtain the following Volterra formulation for I^m , I^s , and I^d compartments :

$$I^m(t, a, i) = \begin{cases} I_0^m(a, i-t) \frac{\pi_m(a, i)}{\pi_m(a, i-t)} & \text{for } t \in [0, i[, \\ (1-p_a)\lambda_0(t-i, a)S_0(a)\pi_m(a, i) & \text{for } t \geq i, \end{cases} \quad (\text{D.5})$$

$$I^s(t, a, i) = \begin{cases} I_0^s(a, i-t) \frac{\pi_s(a, i)}{\pi_s(a, i-t)} & \text{for } t \in [0, i[, \\ p_a\left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right)\lambda_0(t-i, a)S_0(a)\pi_s(a, i) & \text{for } t \geq i, \end{cases} \quad (\text{D.6})$$

$$I^d(t, a, i) = \begin{cases} I_0^d(a, i-t) \frac{\pi_d(a, i)}{\pi_d(a, i-t)} & \text{for } t \in [0, i[, \\ \text{ifr}_a\lambda_0(t-i, a)S_0(a)\pi_d(a, i) & \text{for } t \geq i, \end{cases} \quad (\text{D.7})$$

with $\lambda_0(t, a)$ defined as $\lambda(t, a)$ with no control policies ($c = 0$),

$$\lambda_0(t, a) = \int_0^{a_{\max}} K(a, a') \int_0^{i_{\max}} \left[\beta^m(a', i)I^m(t, a', i) + \beta^s(a', i)I^s(t, a', i) + \beta^d(a', i)I^d(t, a', i) \right] di da'.$$

Let $I_N(t, a) = \lambda_0(t, a)S(0, a)$ be the density of newly infected of age a at time t . Then, by (D.5)–(D.7) it comes

$$I_N(t, a) = S_0(a) \int_0^t \int_0^{a_{\max}} K(a, a') \Omega(a', i) I_N(t - i, a') da' di + f(t, a), \quad (\text{D.8})$$

where

$$\Omega(a, i) = \beta^m(a, i)(1 - p_a)\pi_m(i) + \beta^s(a, i)p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \pi_s(i) + \beta^d(a, i) \text{ifr}_a \pi_d(i),$$

and $f(t, a)$ is accounting for the initial population.

The basic reproduction number \mathcal{R}_0 is then the spectral radius, denoted by $r(U)$, of the next generation operator U defined from $L_+^1([0, a_{\max}], \mathbb{R})$ into itself by

$$U : v \mapsto S_0(\cdot) \int_0^{i_{\max}} \int_0^{a_{\max}} K(\cdot, a') \Omega(a', i) v(a') da' di.$$

For parametrization purpose, we assume that the contact matrix $K(\cdot, \cdot)$ is given up to a positive constant β (to be determined), such that $K(\cdot, \cdot) = \beta \bar{K}(\cdot, \cdot)$, and \bar{K} satisfies $\sum_i \sum_j \bar{K}(a_i, a_j) = 1$. Consequently, we find that β is given by

$$\beta = \frac{\mathcal{R}_0}{r(\bar{U})}, \quad (\text{D.9})$$

where \bar{U} is the operator defined from $L_+^1([0, a_{\max}], \mathbb{R})$ into itself by

$$\bar{U} : v \mapsto S_0(\cdot) \int_0^{a_{\max}} \bar{K}(\cdot, a') \bar{\Omega}(a') v(a') da',$$

with

$$\bar{\Omega}(a) = \int_0^{i_{\max}} \left[(1 - p_a) \beta^m(a, i) \pi_m(i) + p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \beta^s(a, i) \pi_s(i) + \text{ifr}_a \beta^d(a, i) \pi_d(i) \right] di.$$

Note that, within this paper, we scale $K(\cdot, \cdot)$ by

$$\beta^* := (1 - c)^2 \beta = \frac{(1 - c)^2 \mathcal{R}_0}{r(\bar{U})}$$

rather than β since the NPI level efficacy was fitted beforehand on real data.

To go further steps in the computation of $r(\bar{U})$, in addition to the general Assumption D.0.1, we also assume that

Assumption D.0.2 *Functions $S_0, K, \bar{\Omega}$ are positive almost everywhere.*

Then, we can show that $r(\bar{U})$ is given by the spectral radius of the following linear operator, defined from $L^1_+([0, a_{\max}], \mathbb{R})$ into itself :

$$v \mapsto \int_0^{a_{\max}} \bar{K}(\cdot, a') \bar{\Omega}(a') S_0(a') v(a') da'.$$

The spectral radius of this later operator is computed easily since the age a is numerically divided into $n \in \mathbb{N}^*$ classes so that the term inside the integral of the latter equation is a $n \times n$ matrix. Finally, the scaling parameter β is obtain from (D.9).

Importantly, the symmetric property of the contact matrix K is not strictly necessary for the computation of $r(\bar{U})$. However, in addition to Assumptions D.0.1 and D.0.2, if K is a symmetric function, then the Rayleigh quotient formulation leads to (see Proposition F.2 in [RICHARD, ALIZON *et al.* 2021](#))

$$r(\bar{U}) = \sup_{\substack{v \in L^2([0, a_{\max}], \mathbb{R}) \\ \|v\|_{L^2([0, a_{\max}], \mathbb{R})} = 1}} \int_0^{a_{\max}} \int_0^{a_{\max}} \bar{K}(a, a') \sqrt{S_0(a') \bar{\Omega}(a')} \sqrt{S_0(a) \bar{\Omega}(a)} v(a') v(a) da' da. \quad (\text{D.10})$$

Model parametrization

In this section, we describe the parametrization and the assumptions made in the main text. The uncertainty ranges retained for each parameter are displayed in Table D.1.

Proportion of severe cases, IFR and increase in virulence

The proportion of severe cases corresponds here to the fraction of the population who will be hospitalized following a SARS-CoV-2 infection. This parameter is age-dependent and follows the infection fatality rate (IFR) by [VERITY *et al.* 2020a](#).

However, studies show that the virulence of the infection increased (taken into account by the κ parameter) by more than 60% with the α VOC [CHALLEN *et al.* 2021](#); [DAVIES, JARVIS *et al.* 2021](#). Estimation for the δ VOC are still at an early stage, so we used the virulence from the α VOC, even if the former seems more virulent [SHEIKH *et al.* 2021](#).

Generation time and transmission rates

For the underlying generation time, we use that provided by [FERRETTI *et al.* 2020](#), which follows a Weibull distribution, with a shape parameter of 2.826 (95% CI [1.75 – 4.7]) and scale parameter of 5.665 (95% CI [4.7 – 6.9]). We assume that the transmission rates from mild infections $\beta^m(a, i)$ and severe cases $\beta^{i+d}(a, i)$ are equal to the generation time corrected by the probability for individuals to leave their infected compartment.

Recovery rates

From the data shown in [SALJE *et al.* 2020](#), we retrieve the time severely-infected individuals spend as infected, whether they required ICU admission or not, by adding up the different exponential distributions of the different infected compartments of their model (which will be denoted $E_1, E_2, I^{\text{hosp}}, I^{\text{non ICU}}, I^{\text{ICU}}, H_1, H_2, H_{\text{ICU}}, \text{ICU}_1, \text{ICU}_2$ in a later study by [KIEM *et al.* 2021](#)). This gives us the probability of remaining in the infected compartment over time, thereby allowing us to infer the recovery rates. We also know from [LEFRANCQ *et al.* 2021](#) the probability for hospitalized individuals to require ICU admission, which provides us with appropriate recovery rates weighting for severe cases.

We apply the same method for mildly-infected individuals.

Initial conditions

For this PDE model, the initialization is not as straightforward as for ODE models since within a compartment individuals do not have the same age of infection (for infected individuals) or time since clearance (for recovered individuals). Initialising over all the domain of definition of each compartment is difficult since a uniform initialization would almost immediately be counterbalanced by a higher probability to leave the compartment for higher ages (*i.e.* $i > 0$ and $j > 0$). Put differently, this would produce distributions different from what we might expect with a constant inflow in the compartments. To overcome this issue, we start the different runs with a 45 days delay (not shown) to let the different compartments stabilise around a distribution.

[HOZÉ *et al.* 2021](#) estimate that the proportion of recovered adults in France was of 0.149 (95% CI [0.132 – 0.169]) on January 15th, 2021. For simplicity, and in absence of more detailed data, we assumed this proportion to be constant across age classes, including the younger age groups.

For infected individuals, we initialize the density with a qualitative value. The β coefficient associated to the \mathcal{R}_0 and the NPI were fitted such that the number of daily hospital admissions was close to the real data. The overall number of infected individuals in the model on January 1st was around 267,000 [170,000 – 310,000].

Vaccine properties

We assume that the three types of vaccine efficacies (against infection, severe forms, and transmission) follow a double-sigmoid temporal pattern starting from the day of injections (Figure D.2). The reduction in transmission rate corresponds to function $\xi(a, k)$ in our model, the infection immunity corresponds to function $\varepsilon(a, k)$. The total reduction of virulence

corresponds to the cumulative effects of $\varepsilon(a, k)$ and $\nu(a, k)$.

The order of magnitude of the final (full) efficacy levels is based on that from the Pfizer-BioNTech vaccine after two doses provided by [PUBLIC HEALTH ENGLAND 2021](#). However, note that the outcomes referenced in the report were used as overall proxy in this study (“symptomatic disease” and “infection” for $\varepsilon(a, k)$, “hospitalisation” and “mortality” for $\nu(a, k)$ and “transmission” for $\xi(a, k)$) as they do not exactly match our implementation. The reduction of transmission estimation 14 days after the second dose was not available, so we applied a rule of thumb in order the increase between the two injections was similar to the other vaccine properties. Hence, we assume a 75% efficacy for transmission reduction 14 days after the second dose.

We also assume there was no difference in efficacy between age classes, and that the different efficacy levels remain constant 14 days after the second dose until the end of our projections (*i.e.* no immune waning).

Vaccination rate

We model the vaccination rate using a sigmoid function,

$$f(t; \theta_1, \theta_2, v_{\text{tot}}) = \frac{v_{\text{tot}}}{1 + \exp\left(\frac{\theta_1 - t}{\theta_2}\right)},$$

where v_{tot} denotes the total number of vaccinated individuals at the end of the year (which is a model input), and θ_1 and θ_2 are the sigmoid curve parameters fitted to the observed data. This gives us the number of newly vaccinated people at each time step.

The number of doses attributed to each age-group at each time step depends on initial weights ($\omega_a(t_0)$), which can be interpreted as the age-based strategy vaccination prioritization, the proportion of the age group targeted (t_a), assuming that the total number of vaccinated in each age class may vary and is lower than 100%, and the proportion of individuals already vaccinated within each age-group at time t ($p_v(t, a)$).

Therefore, at time $t + \Delta t$, the splitting of the number of doses is given by $\omega_a(t + \Delta t)$ which is defined by

$$\omega_a(t + \Delta t) = \frac{\bar{\omega}_a(t + \Delta t)}{\sum_a \bar{\omega}_a(t + \Delta t)} \quad \text{with} \quad \bar{\omega}_a(t + \Delta t) = \omega_a(t_0) \cdot (t_a - p_v(t, a)).$$

Finally, we have

$$\rho(t, a) \cdot [S(t, a) + R(t, a)] = \omega_a(t) \cdot f(t; \theta_1, \theta_2, v_{\text{tot}}).$$

The initial weights, $\omega_a(t_0)$, and t_a is fitted on an ordinary least squares metric to reproduce at best the real vaccination rate.

Vaccination is assumed to start on January, 1st, 2021.

Age groups

The different data sources we used had non-homogeneous age groups, and these groups sometimes overlapped. For instance, the contact matrices were provided by 5 years bins, while the parameters related to the disease severity were provided by 10 years bins. On another hand, vaccination data were provided with age groups better reflecting the French society structure (0-4, 5-11, 12-18, 18-24...).

We decided to use 10 years bins age groups since it was the option that required less data transformation.

Sensitivity analysis

To perform the sensitivity analysis, we use the `lhs` package [CARNELL 2020] to generate a Latin Hypercube Sample (LHS). The parameters were drawn in a uniform distribution within the confidence interval specified for each parameter and shown in Table D.1.

For each parameter combination, a model run was computed. In total, 30,400 model runs were performed. Then, for each time step, we used the `multisensi` package [BIDOT, LAMBONI et MONOD 2018] to compute the Sobol main indices, given by

$$S_i = \frac{\text{Var}(\mathbf{E}[Y|X_i])}{\text{Var}(Y)},$$

as implemented in the `sensitivity` package [IOOSS et al. 2021]. The difference between the sum of all the main indices and 1 corresponds to the effect of interactions between parameters. More explanations are available in SALTELLI et al. [2008].

Due to numerical approximations, some indices may sometimes be negative (the lowest was -0.004). These were rounded to 0.

Annexe E

Annexes CHAPITRE 4

Supplementary figures

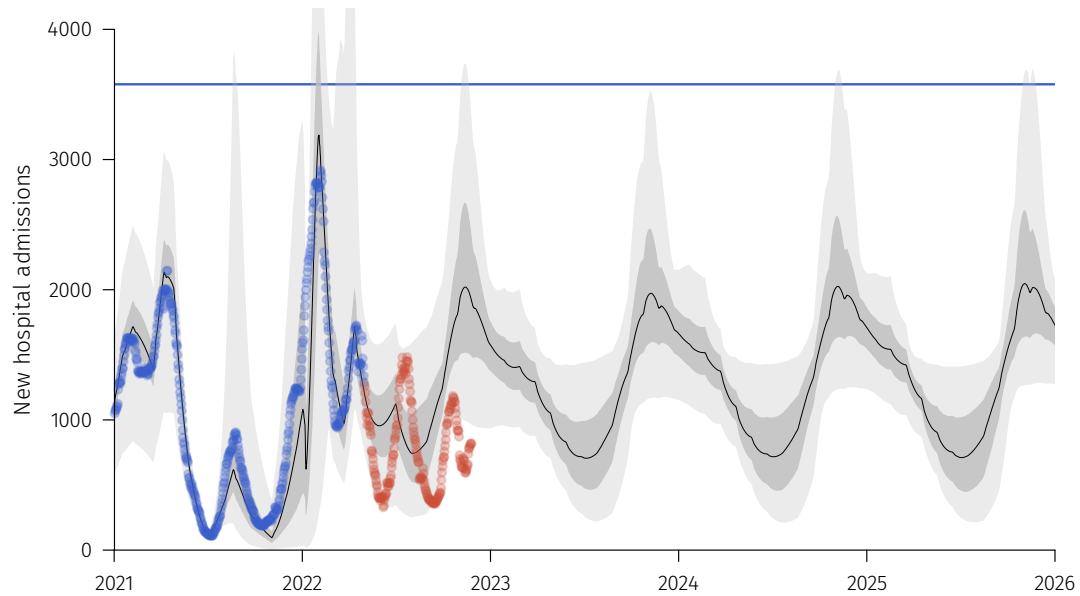


FIGURE E.1 – **Detailed output of Scenario A (no additional vaccination)**. Blue dots correspond to real data on which the model contact rate was fitted, and red dots show what happened since the fit. The black line correspond to the median trajectory. Lighter shaded area correspond to the 95% confidence interval while the darker area correspond to the interquartile range. The horizontal blue line indicates the highest national incidence in hospital admissions reached during the first COVID-19 wave in France.

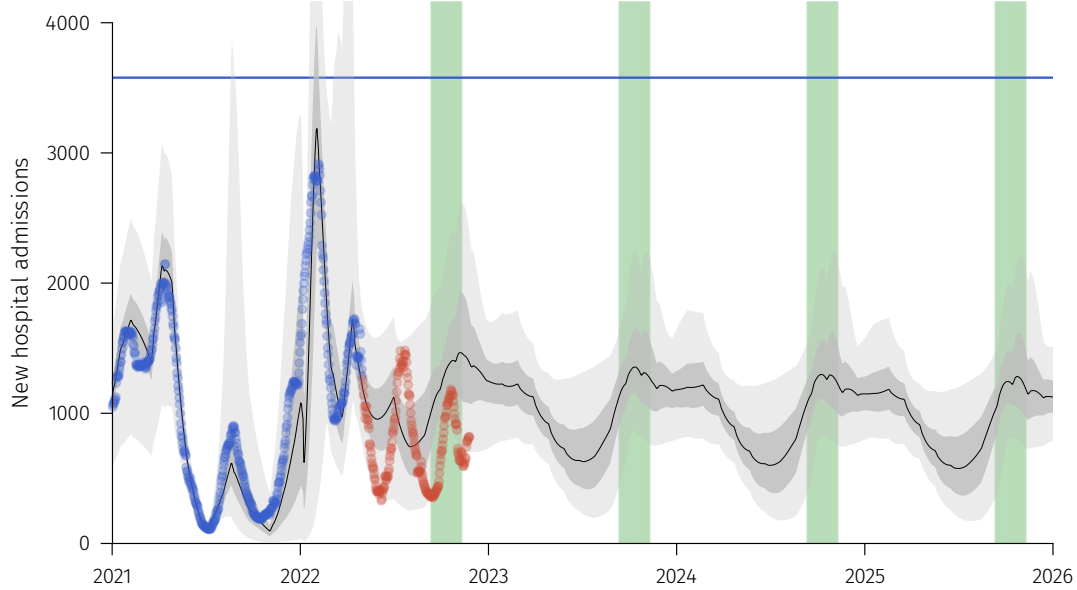


FIGURE E.2 – Detailed output of Scenario B (yearly vaccination of individuals of more than 60 years old). Green shaded areas correspond to vaccination campaigns periods for individuals above 60 y.o. See Figure E.1 for additional details.

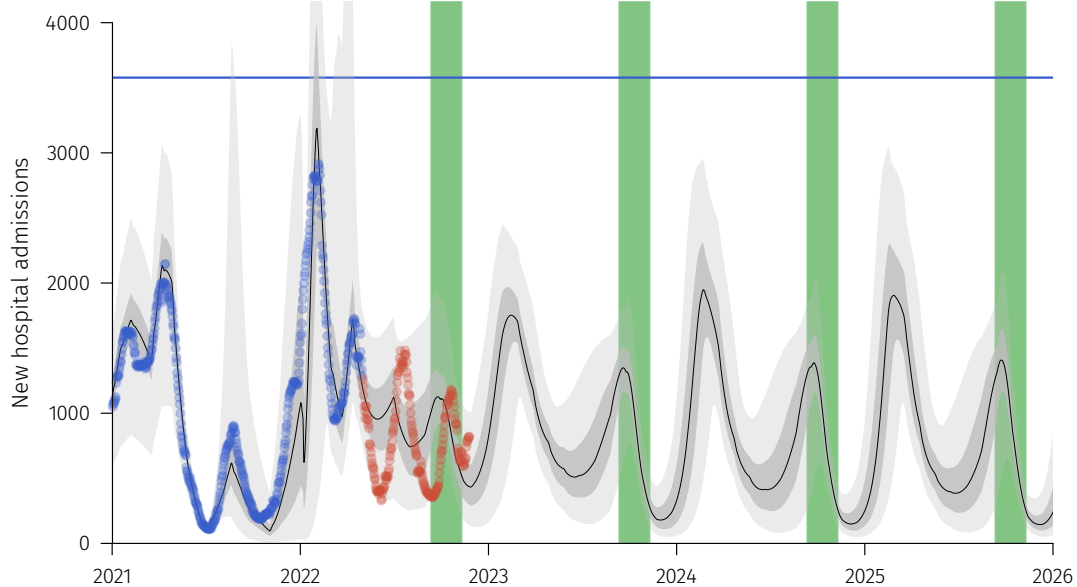


FIGURE E.3 – Detailed output of Scenario C (yearly vaccination of all the population). See Figure E.2 for additional details.

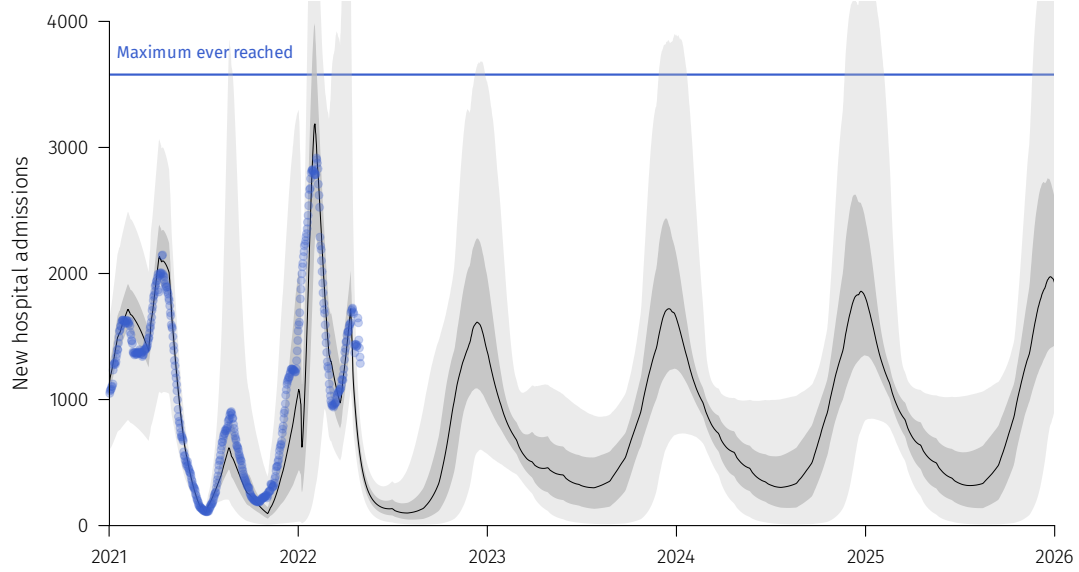


FIGURE E.4 – Detailed output of Scenario A (yearly vaccination of all the population) with a 20% reduction of the transmission rate. See Figure E.2 for additional details.

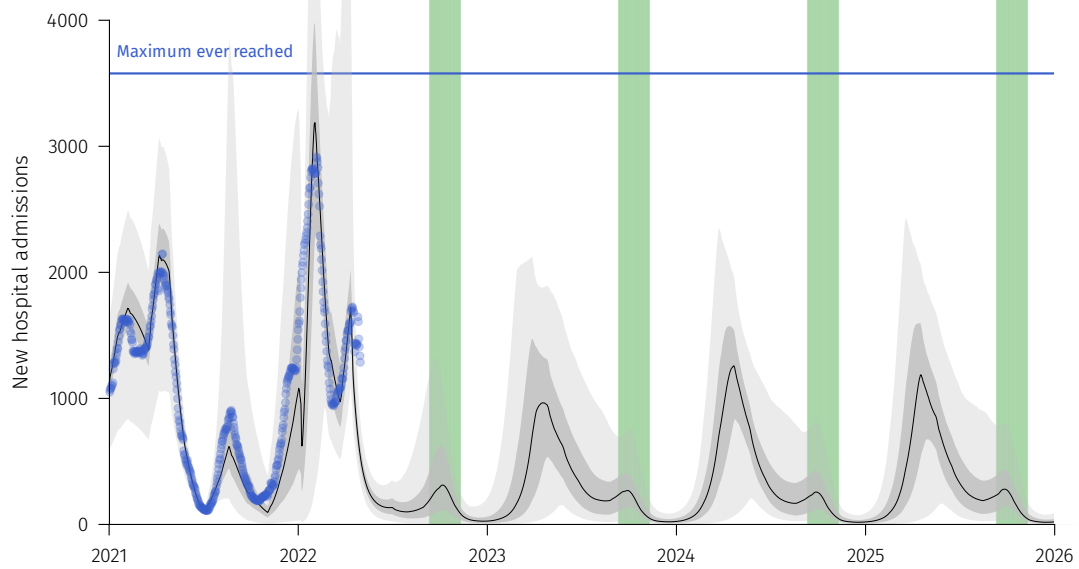


FIGURE E.5 – Detailed output of Scenario C (yearly vaccination of all the population) with a 20% reduction of the transmission rate. See Figure E.2 for additional details.

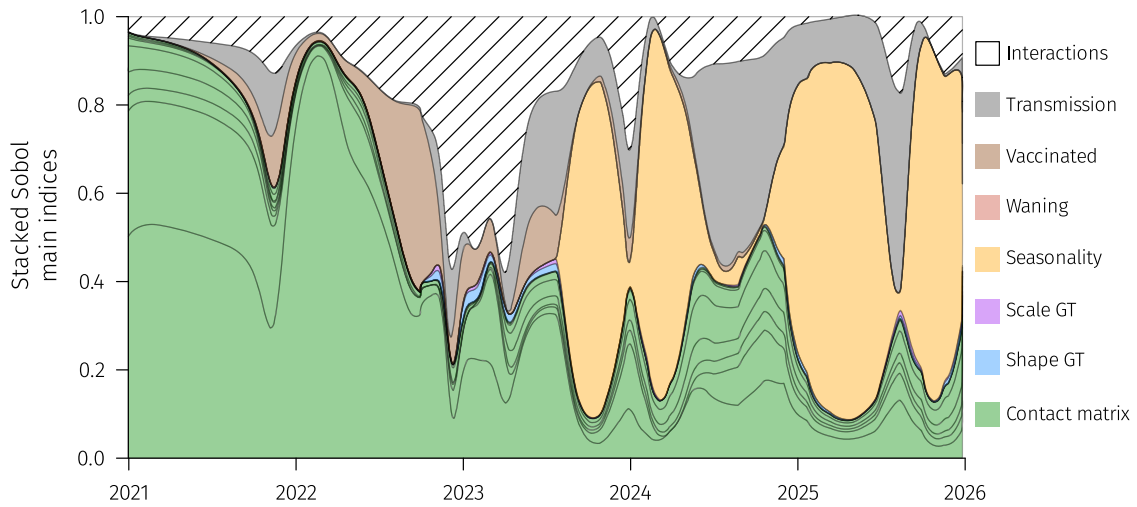


FIGURE E.6 – **Global sensitivity analysis for Scenario A.** The graphs shows the origin of the variance captured by each model parameter using Sobol indices (see [REYNÉ, RICHARD *et al.* 2022] for methodological details). A large part of the variations originates from the unknowns in the contact matrix between ages, as in [REYNÉ, RICHARD *et al.* 2022]. The magnitude of seasonality also matters for the long-term trends, as well as the transmission rate (i.e. the intensity of the NPIs).

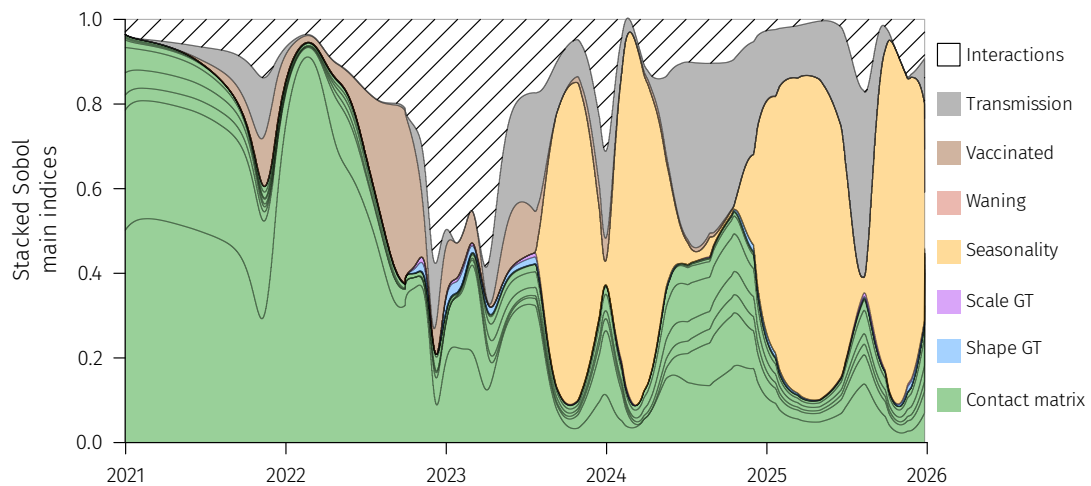


FIGURE E.7 – **Global sensitivity analysis for Scenario B.** See E.6 for details.

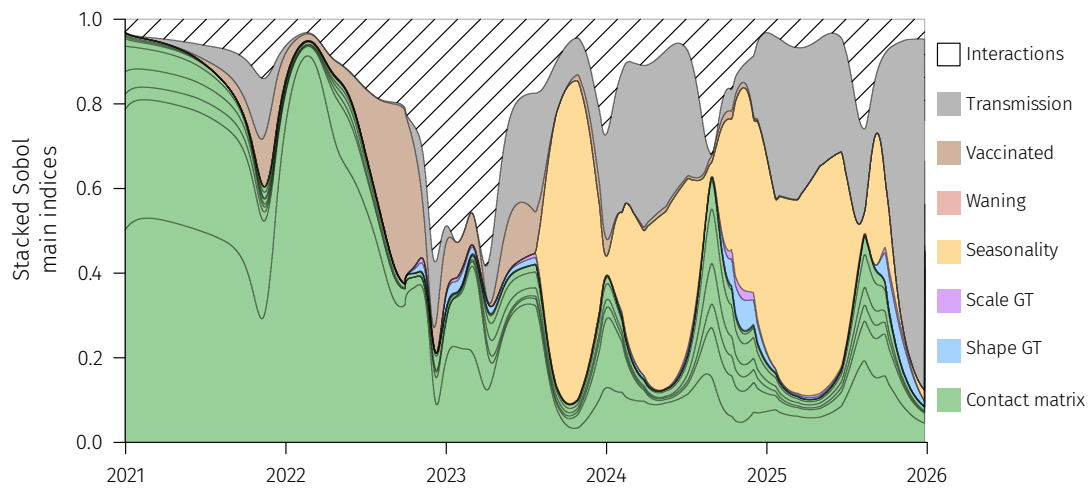


FIGURE E.8 – Global sensitivity analysis for Scenario C. See E.6 for details.

Model equations

The model partial differential equations system is given by :

$$\frac{S(t, a)}{\partial t} = -\lambda(t, a)S(t, a) - \rho(t, a)S(t, a) \quad (\text{E.1})$$

$$\left(\frac{I^m(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^m(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\gamma^m(a, i)I^m(t, a, i), \quad (\text{E.2})$$

$$\left(\frac{I^s(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^s(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\gamma^s(a, i)I^s(t, a, i), \quad (\text{E.3})$$

$$\left(\frac{I^d(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^d(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\mu(a, i)I^d(t, a, i), \quad (\text{E.4})$$

$$\left(\frac{R(t, a, j)}{\partial t} + \frac{\partial R(t, a, j)}{\partial j} \right) = -\rho(t, a)R(t, a, j) - [1 - \varepsilon^R(a, j)]\lambda(t, a)R(t, a, j) \quad (\text{E.5})$$

$$\left(\frac{V(t, a, k)}{\partial t} + \frac{\partial V(t, a, k)}{\partial k} \right) = -[1 - \varepsilon^V(a, k)]\lambda(t, a)V(t, a, k) - \rho^V(t, k)V(t, a, k) \quad (\text{E.6})$$

$$\left(\frac{I^{mv}(t, a, i)}{\partial t} + \frac{\partial I^{mv}(t, a, i)}{\partial i} \right) = -\gamma^{mv}(a, i)I^{mv}(t, a, i), \quad (\text{E.7})$$

$$\left(\frac{B(t, a, \ell)}{\partial t} + \frac{\partial B(t, a, \ell)}{\partial \ell} \right) = -[1 - \varepsilon^B(a, \ell)]\lambda(t, a)B(t, a, \ell) - \rho^B(t, \ell)B(t, a, \ell) \quad (\text{E.8})$$

with

$$\lambda(t, a) = \int_0^{a_{\max}} \beta(t)K(a, a') \int_0^{i_{\max}} \left[\beta^m(a', i)I^m(t, a', i) + \beta^s(a', i)I^s(t, a', i) + \beta^d(a', i)I^d(t, a', i) + \beta^{mv}(a', i)(1 - \xi(a'))I^{mv}(t, a', i) \right] di da', \quad (\text{E.9})$$

for any $(t, a, i, j, k) \in \mathbb{R}^+ \times [0, a_{\max}] \times [0, i_{\max}] \times [0, j_{\max}] \times [0, k_{\max}]$.

The parameter notations are the following :

- ρ is the initial vaccination rate,
- ρ^V is the first booster dose vaccination campaign,
- ρ^B is the re-vaccination rate of prospective vaccination campaigns,
- $\gamma^{m,s}$ the recovery rates for respectively mildly and severely infected individuals,
- μ is the death rate,
- $\varepsilon^{R,V,B}$ the immunity-induced reduction of risk of infection for individuals respectively in the R , V and B compartments,
- $\beta(t)$ transmission rate, accounting for NPIs policies,
- $K(a, a')$ the contact matrix coefficient between age groups a and a' ,
- $\beta^{m,s,d,mv}$ the generation time distributions, and
- ξ the immunity-induced reduction in transmission (for 'breakthrough' infections).

The previous system is coupled with the following boundary conditions :

$$R(t, a, 0) = \int_0^{i_{\max}} \gamma^m(a, i) I^m(t, a, i) di, \quad (\text{E.10})$$

$$V(t, a, 0) = \rho(t, a) S(t, a), \quad (\text{E.11})$$

$$B(t, a, 0) = \rho(t, a) \int_0^{j_{\max}} R(t, a, j) dj + \int_0^{k_{\max}} \rho^V(t, k) V(t, a, k) dk + \int_0^{k_{\max}} \rho^B(t, \ell) B(t, a, \ell) d\ell + \int_0^{i_{\max}} [\gamma^{mv}(a, i) I^{mv}(t, a, i) + \gamma^m(a, i) I^m(t, a, i)] di, \quad (\text{E.12})$$

$$I^m(t, a, 0) = (1 - p_a) \lambda(t, a) S(t, a), \quad (\text{E.13})$$

$$I^s(t, a, 0) = p_a \left(1 - \frac{\text{ifr}_a}{p_a}\right) \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} [1 - \varepsilon^V(a, k)] [1 - \nu^V(a, k)] V(t, a, k) dk + \int_0^{j_{\max}} [1 - \varepsilon^R(a, j)] [1 - \nu^R(a, j)] R(t, a, j) dj + \int_0^{\ell_{\max}} [1 - \varepsilon^B(a, \ell)] [1 - \nu^B(a, \ell)] B(t, a, \ell) d\ell \right], \quad (\text{E.14})$$

$$I^d(t, a, 0) = \text{ifr}_a \lambda(t, a) \left[S(t, a) + \int_0^{k_{\max}} [1 - \varepsilon^V(a, k)] [1 - \nu^V(a, k)] V(t, a, k) dk + \int_0^{j_{\max}} [1 - \varepsilon^R(a, j)] [1 - \nu^R(a, j)] R(t, a, j) dj + \int_0^{\ell_{\max}} [1 - \varepsilon^B(a, \ell)] [1 - \nu^B(a, \ell)] B(t, a, \ell) d\ell \right], \quad (\text{E.15})$$

$$I^{mv}(t, a, 0) = \lambda(t, a) \left[\int_0^{k_{\max}} [1 - \varepsilon^V(a, k)] [1 - \nu^V(a, k)] V(t, a, k) dk + \int_0^{j_{\max}} [1 - \varepsilon^R(a, j)] [1 - \nu^R(a, j)] R(t, a, j) dj + \int_0^{\ell_{\max}} [1 - \varepsilon^B(a, \ell)] [1 - \nu^B(a, \ell)] B(t, a, \ell) d\ell \right], \quad (\text{E.16})$$

where

- p_a is the probability of developing a severe form,
- ifr_a is the infection fatality rate, and
- $\nu^{V,R,B}$ is the immunity-induced reduction of virulence for individuals respectively in the R , V , and B compartments.

Model parameters

For the other model parameters, they are identical to [REYNÉ, RICHARD *et al.* \[2022\]](#). We sum up here the different parameters used in the model. However, we encourage readers to check [REYNÉ, RICHARD *et al.* \[2022\]](#) for the details regarding the contact matrixes, that will not be described in detail here. Long story short, we use 39 different France-specific contact matrixes corresponding to diverse NPIs implementation that happened in France.

For the others parameters, you can refer to the Table E.1.

TABLE E.1 – **Model parameters.** For each parameter, we indicate the default value used and the references used.

Parameter	Value retained	Range for SA	Reference
Alpha/Delta generation time	Weibull(2.83, 5.67)	Not included	FERRETTI <i>et al.</i> [2020]
Proportion of severe cases (p_a), IFR (ifr_a)	0.0113 (mean), 0.0022 (mean)	Not included	VERITY <i>et al.</i> [2020a]
α VOC increase in virulence	1.65	Not included	CHALLEN <i>et al.</i> [2021] et DAVIES, JARVIS <i>et al.</i> [2021]
δ VOC increase in virulence	2.08	Not included	FISMAN et TUITTE [2021]
Seasonality	0.1	[0 – 0.2]	
Mild recovery rate	Adapted	Not included	REYNÉ, RICHARD <i>et al.</i> [2022] et SALJE <i>et al.</i> [2020]
Severe recovery rate	Adapted	Not included	LEFRANCQ <i>et al.</i> [2021], REYNÉ, RICHARD <i>et al.</i> [2022] et SALJE <i>et al.</i> [2020]
Vaccination rate	Fitted	—	See REYNÉ, RICHARD <i>et al.</i> [2022]
Total number of vaccinated (initial two doses)	$5.21 \cdot 10^7$	$[5 \cdot 10^7 - 5.42 \cdot 10^7]$	French Minister of Health website (visited on 2021-10-28)
Total reduction in virulence	See Appendix E	+/- 5%	UKHSA [2022]
Infection immunity	See Appendix E		UKHSA [2022]
Transmission reduction	0.5	[0.45 – 0.55]	BOSETTI, KIEM <i>et al.</i> [2022]
Initial proportion of recovered	0.149	Not included	HOZÉ <i>et al.</i> [2021]
Age structure	Real data	—	https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474
Contact matrix	—	See REYNÉ, RICHARD <i>et al.</i> [2022]	BÉRAUD <i>et al.</i> [2015] et REYNÉ, RICHARD <i>et al.</i> [2022]

Omicron related parameters

Regarding the omicron generation interval, we used the data provided by UKSHA [2022]. In particular, we fitted different Gamma distributions on the non-parametric data available. We tested different parameter combinations for the Gamma distribution to explore a range of generation time distributions that reflect the epidemiology of both BA.1 and BA.2 variants. In Figure E.9, we show a subset of these Gamma distributions explored within the sensitivity analysis. The selected baseline is Gamma distribution with a 1.84 shape parameter and a 0.53 rate parameter.

Note also that the intrinsic virulence of Omicron is assumed to be divided by 3 (parameter p_a in the model) compared to Delta following UK data. This is mostly qualitative and was not age-differentiated [NYBERG *et al.* 2022].

Finally, note that we did not set up an intrinsic basic reproduction number (\mathcal{R}_0) for the Omicron VOC. While it was still possible for the Alpha VOC and arguably for the Delta VOC to have some estimates, the \mathcal{R}_0 only refers to a completely naive population. Hence, when the transmission advantage of a VOC is partly due to an escape of the already built population immunity, it becomes hazardous to retrieve ‘the true \mathcal{R}_0 ’ for such a VOC. This is the case for the Omicron VOC. Therefore, we only fit the transmission rate on hospital admissions time series, rendering it difficult to dissociate the temporal reproduction number and the NPIs/changes in the behaviour of the population.

A summary is available on Table E.2.

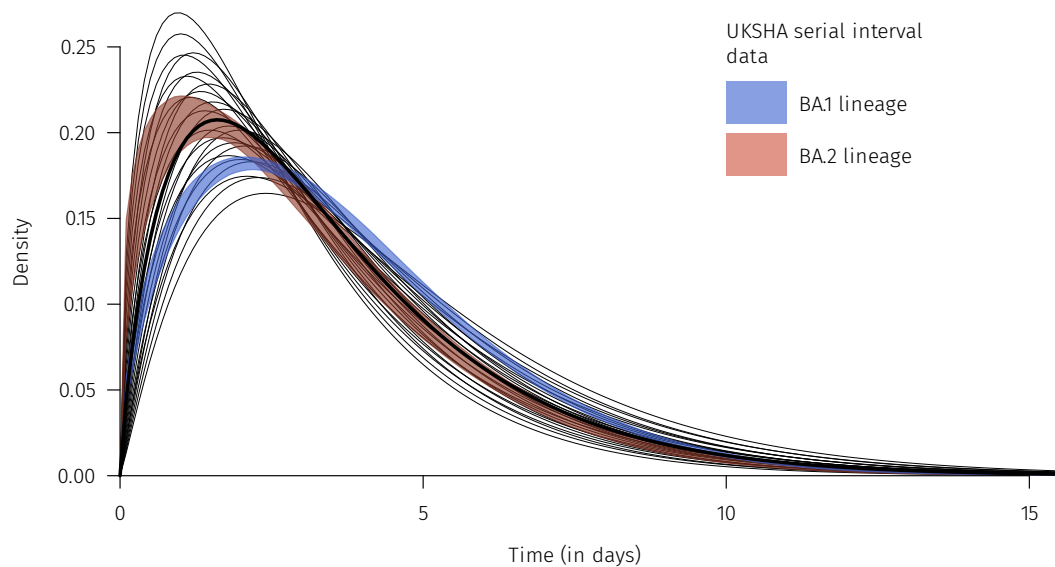


FIGURE E.9 – **Omicron generation time.** Shaded areas data originate from the [UKSHA \[2022\]](#) report. The lines correspond to a subset of the Gamma distributions used in the sensitivity analysis. The thicker line corresponds to the baseline Gamma distribution.

TABLE E.2 – **Description of the Omicron-related model parameters and their default value.** For each parameter, we indicate the default value used, the range in the sensitivity analyses, and the references.

Parameter	Value retained	Range for SA	Reference
Omicron generation time	Gamma(shape=1.84, rate=0.53)	See Appendix E	UKSHA [2022]
Omicron VOC decrease in virulence	0.33	Not included	NYBERG <i>et al.</i> [2022]
Intrinsic transmissibility	Fitted on data		
Transmission reduction	0.5	[0.45 – 0.55]	BOSETTI, KIEM <i>et al.</i> [2022]

Vaccine efficacy

The vaccine acts in three different ways in this model.

First, the vaccine protects against infection. (This corresponds to the $\varepsilon^{V/R/B}$ parameters in the model, and accounts for the time since the entry in the compartments.) We used data provided by the UKHSA [2022] report. The raw data was not available so we used the online tool WebPlot Digitalizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) to retrieve the values. For simplicity, we assumed that individuals received the Pfizer/BioNTech (BNT162b2) vaccine, which was the most widespread in France. On each time series (protection against Delta or Omicron, whether the individual received two-dose or a supplementary booster dose), we fitted a linear model (cf. Figure E.10).

Second, the vaccine protects also against severe forms if individuals are nonetheless infected. (In the model, the probability of developing a severe case p_a is decreased by $(1 - \nu^{V/R/B})$, which also accounts for the entry in the $V/R/B$ compartments.) The same methodology is done as previously, with the difference that UKHSA data show the total protection against virulence, *i.e.* $[1 - \varepsilon^{V/R/B}(\cdot)] [1 - \nu^{V/R/B}(\cdot)]$. Another difference is that we distinguish between individuals above and below 60 y.o. as shown in Figure E.11. One last thing to note is that we assumed that the last data point for individuals below 60 y.o. that received a booster was the upper limit provided and not the baseline value since the baseline for boosted individuals was below the one with two-doses only.

In the sensitivity analysis, we included variations in the total protection against virulence (cumulative effect of ε and ν). The variations correspond to add to the intercept of the linear model a coefficient between -0.05 and +0.05.

Finally, the vaccine reduces the infectiousness of infected individuals. The reduction of transmission (in so-called ‘breakthrough’ infections) was assumed to be 50% for vaccinated individuals, as in other modelling works [BOSETTI, KIEM *et al.* 2022]. This reduction in transmission was also applied to recovered people that got reinfected. Note that other studies tend to find different estimates [PRUNAS *et al.* 2022].

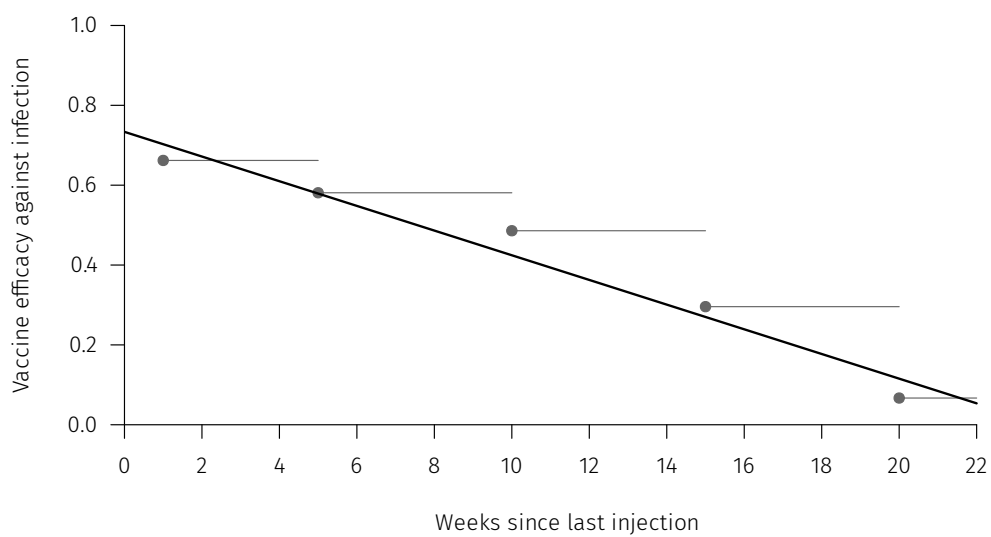


FIGURE E.10 – **Model implementation of the decrease in immunity following booster vaccination.** This is the vaccine efficacy against an Omicron infection after receiving a booster dose compared to fully susceptible individuals. Dots corresponds to real data from [UKHSA \[2022\]](#) for the Pfizer/BioNTech vaccine (BNT162b2) after a booster dose. The line correspond to the baseline of the immunity decrease model implementation.

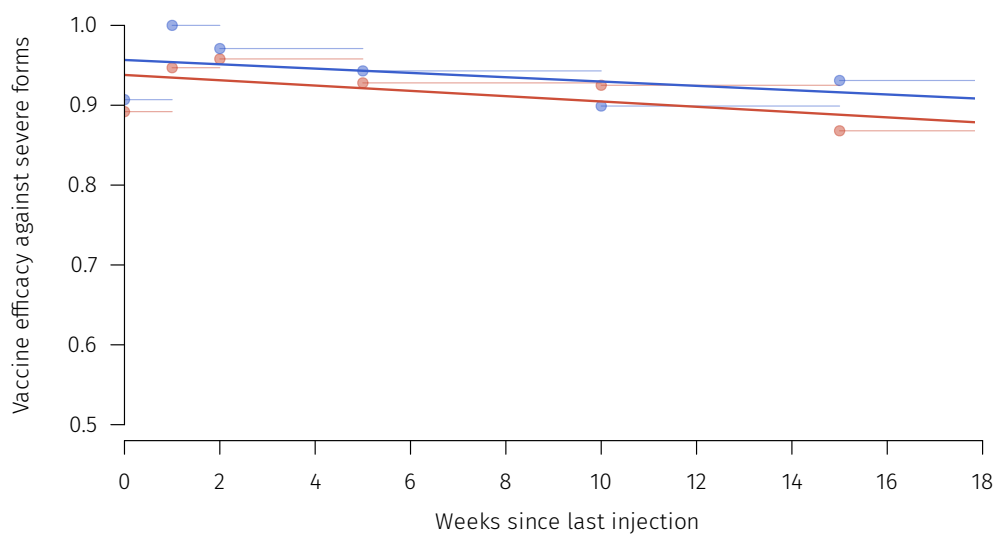


FIGURE E.11 – Model implementation of the decrease in immunity following booster vaccination. This is the vaccine efficacy against an Omicron severe case after receiving a booster dose compared to fully susceptible individuals. Dots corresponds to real data from [UKHSA \[2022\]](#) for the Pfizer/BioNTech vaccine (BNT162b2) after a booster dose. Blue color is for individuals below 60 y.o. and red for older people. The lines correspond to the baseline of the immunity decrease model implementation.

Annexe F

Annexes CHAPITRE 5

Supplementary figures

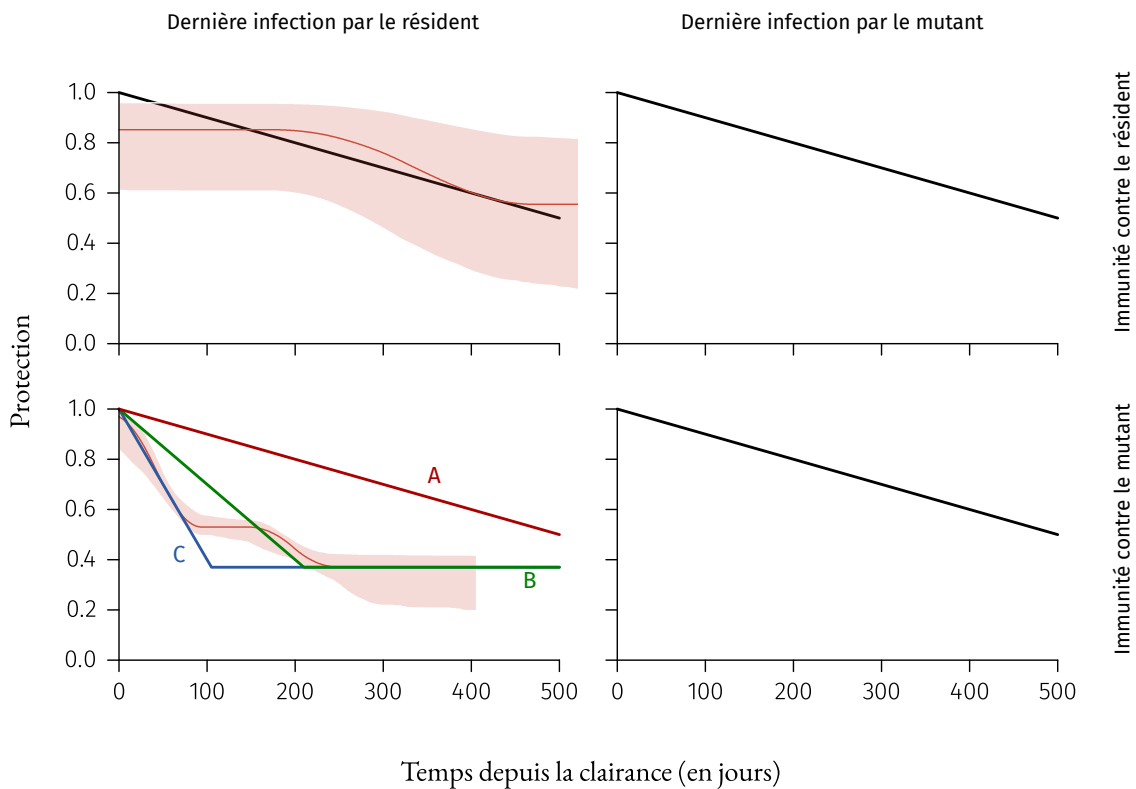


FIGURE F.1 – **Paramétrisation de l'immunité.** La première ligne correspond à l'immunité contre le résident, et la seconde contre le mutant. La première (resp. deuxième) colonne correspond à l'immunité conféré si le résident (resp. mutant) est la dernière souche à avoir infecté l'hôte. Les lignes noires correspondent à l'immunité telle qu'implémentée. Le panel en bas à droite présente les trois scénarios qui ont été testés pour l'immunité conféré par le résident contre le mutant. En rouge figure l'immunité naturelle telle que décrite par [STEIN *et al.* \[2023\]](#) : en haut correspond l'immunité naturelle contre les souches ayant déjà circulé dans la population au moment de l'étude (wildtype, Alpha et Delta); en bas se trouve la protection contre Omicron BA.2 à son arrivée dans la population. La différence entre la courbe rouge du haut et la courbe rouge du bas correspond à l'échappement immunitaire dont a bénéficié Omicron BA.2.

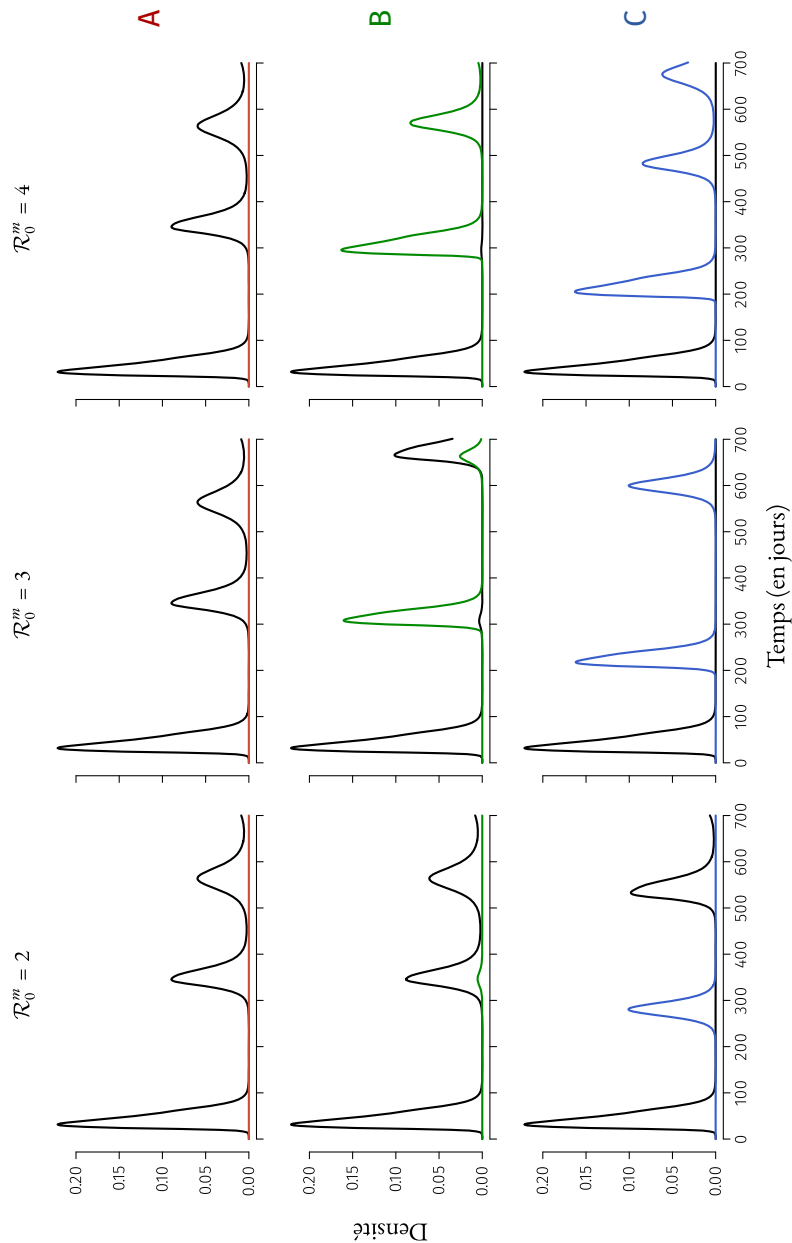


FIGURE F.2 – **Différents scénarios d'introduction du mutant.** Le résident est toujours visible en noir et le mutant en couleur. Les colonnes correspondent à différents nombre de production pour la souche mutante. Les lignes correspondent au scénarios d'échappement immunitaire présentés dans la FIGURE 6.6A. Le mutant est introduit au temps 300 pour le Scénario A (ligne 1), 260 pour le Scénario B, et 170 pour le Scénario C; ces dates correspondent au dates les plus propices pour l'invasion du mutant comme illustré sur la FIGURE 6.6B. Ce sont les mêmes résultats que sur la FIGURE 6.7 à une différence près : le temps de génération du mutant suit ici une loi Gamma($sh : 1.67 \times 0.7, sc : 1.94$) en lieu et place d'une loi Gamma($sh : 1.67, sc : 1.94$).

Bibliographie

- ADAM, D. (2020). « Special report : The simulations driving the world's response to COVID-19 ». *Nature*. DOI : [10.1038/d41586-020-01003-6](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01003-6).
- ALIZON, S., HAIM-BOUKOBZA, S. *et al.* (2021a). « Rapid spread of the SARS-CoV-2 Delta variant in some French regions, June 2021 ». *Eurosurveillance*. DOI : [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100573](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100573).
- (2021b). « Rapid spread of the SARS-CoV-2 Delta variant in some French regions, June 2021 ». *Eurosurveillance*. DOI : [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100573](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100573).
- ALIZON, S. et SOFONEA, M. T. (2021). « SARS-CoV-2 virulence evolution : Avirulence theory, immunity and trade-offs ». *Journal of Evolutionary Biology*. DOI : [10.1111/jeb.13896](https://doi.org/10.1111/jeb.13896).
- ALTHAUS, C. L. *et al.* (2021). « A tale of two variants : Spread of SARS-CoV-2 variants Alpha in Geneva, Switzerland, and Beta in South Africa ». *medRxiv*. DOI : [10.1101/2021.06.10.21258468](https://doi.org/10.1101/2021.06.10.21258468).
- ANDERSON, R. M. et MAY, R. M. (1982). « Coevolution of hosts and parasites ». *Parasitology*. DOI : [10.1017/S0031182000055360](https://doi.org/10.1017/S0031182000055360).
- ANDERSON, R. M. et MAY, R. M. (1992). *Infectious diseases of humans : dynamics and control*. Oxford university press.
- ARINO, J. *et al.* (2004). « An epidemiology model that includes a leaky vaccine with a general waning function ». *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B*. DOI : [10.3934/dcdsb.2004.4.479](https://doi.org/10.3934/dcdsb.2004.4.479).
- BACAËR, N. (2009). *Histoires de mathématiques et de populations*. Cassini.
- BAILEY, N. T. J. (1975). *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. High Wycombe, Bucks : Charles Griffin & Company Ltd.
- BALLOUX, F. *et al.* (2022). « The past, current and future epidemiological dynamic of SARS-CoV-2 ». *Oxford Open Immunology*. DOI : [10.1093/oxfimm/iqac003](https://doi.org/10.1093/oxfimm/iqac003).
- BARCLAY, V. C. *et al.* (2014). « Positive Network Assortativity of Influenza Vaccination at a High School : Implications for Outbreak Risk and Herd Immunity ». *PLOS ONE*. DOI : [10.1371/journal.pone.0087042](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087042).
- BARNARD, R. C. *et al.* (2022). « Modelling the medium-term dynamics of SARS-CoV-2 transmission in England in the Omicron era ». *Nature Communications*. DOI : [10.1038/s41467-022-32404-y](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32404-y).

- BAYES, T. et PRICE (1763). « LII. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, A. M. F. R. S » . *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. DOI : [10.1098/rstl.1763.0053](https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0053).
- BENETEAU, T. *et al.* (2021). « Estimating dates of origin and end of COVID-19 epidemics ». *Peer Community Journal*. DOI : [10.24072/pcjournal.63](https://doi.org/10.24072/pcjournal.63).
- BÉRAUD, G. *et al.* (2015). « The French Connection : The First Large Population-Based Contact Survey in France Relevant for the Spread of Infectious Diseases ». *PLOS ONE*. DOI : [10.1371/journal.pone.0133203](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133203).
- BERNOULLI, D. (1760). « Sur une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, & des avantages de l'inoculation pour la prévenir ». *Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires de mathématique, de physique*.
- BHATIA, S. *et al.* (2021). « Global predictions of short- to medium-term COVID-19 transmission trends : a retrospective assessment ». *medRxiv*. DOI : [10.1101/2021.07.19.21260746](https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260746).
- BIDOT, C., LAMBONI, M. et MONOD, H. (2018). *multisensi : Multivariate Sensitivity Analysis*.
- BLAIN, H., ROLLAND, Y., BENETOS, A. *et al.* (2020). « Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility ». *European Geriatric Medicine*. DOI : [10.1007/s41999-020-00352-9](https://doi.org/10.1007/s41999-020-00352-9).
- BLAIN, H., ROLLAND, Y., SCHOLS, J. M. G. A. *et al.* (2020). « August 2020 Interim EuGMS guidance to prepare European Long-Term Care Facilities for COVID-19 ». *European Geriatric Medicine*. DOI : [10.1007/s41999-020-00405-z](https://doi.org/10.1007/s41999-020-00405-z).
- BLAIN, H., ROLLAND, Y., TUAILLON, E. *et al.* (2020). « Efficacy of a Test-Retest Strategy in Residents and Health Care Personnel of a Nursing Home Facing a COVID-19 Outbreak ». *Journal of the American Medical Directors Association*. DOI : [10.1016/j.jamda.2020.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.013).
- BLAIN, H., TUAILLON, E. *et al.* (2021). « Atypical symptoms, SARS-CoV-2 test results, and immunization rates in 456 residents from eight nursing homes facing a COVID-19 outbreak ». *Age and Ageing*. DOI : [10.1007/s41999-020-00352-9](https://doi.org/10.1007/s41999-020-00352-9).
- BLANQUART, F., ABAD, C. *et al.* (2023). « Temporal, age, and geographical variation in vaccine efficacy against infection by the Delta and Omicron variants in the community in France, December 2021 to March 2022 ». *International Journal of Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/j.ijid.2023.04.410](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.410).
- BLANQUART, F., HOZÉ, N. *et al.* (2022). « Selection for infectivity profiles in slow and fast epidemics, and the rise of SARS-CoV-2 variants ». *eLife*. Sous la dir. de COOPER. DOI : [10.7554/eLife.75791](https://doi.org/10.7554/eLife.75791).
- BLYTHE, S. P. et ANDERSON, R. M. (1988). « Distributed Incubation and Infectious Periods in Models of the Transmission Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) ». *Mathematical Medicine and Biology*. DOI : [10.1093/imammb/5.1.1](https://doi.org/10.1093/imammb/5.1.1).
- BODAS, M. *et al.* (2022). « Overcoming the effect of pandemic fatigue on vaccine hesitancy—Will belief in science triumph ? » *Journal of Nursing Scholarship* (). DOI : [10.1111/jnu.12778](https://doi.org/10.1111/jnu.12778).

- BOLKER, B. M. *et al.* (2009). « Generalized linear mixed models : a practical guide for ecology and evolution ». *Trends in Ecology & Evolution*. DOI : [10.1016/j.tree.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.10.008).
- BOSETTI, P., KIEM, C. T. *et al.* (2022). « Impact of booster vaccination on the control of COVID-19 Delta wave in the context of waning immunity : application to France in the winter 2021/22 ». *Eurosurveillance*. DOI : [10.2807/1560-7917.ES.2022.27.1.2101125](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.1.2101125).
- BOSETTI, P., TRAN KIEM, C. *et al.* (2022). « Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations : a modeling study applied to France ». *BMC Medicine*. DOI : [10.1186/s12916-022-02235-1](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02235-1).
- BOUZA, E. *et al.* (2020). « Outbreak of COVID-19 in a nursing home in Madrid ». *Journal of Infection*. DOI : [10.1016/j.jinf.2020.06.055](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.055).
- BRAUER, F., CASTILLO-CHAVEZ, C. et FENG, Z. (2019). *Mathematical models in epidemiology*. Springer.
- BURNHAM, K. P. et ANDERSON, D. R. (2002). *A practical information-theoretic approach*. Model selection et multimodel inference, 2nd ed. Springer, New York.
- BUSHMAN, M. *et al.* (2021). « Population impact of SARS-CoV-2 variants with enhanced transmissibility and/or partial immune escape ». *Cell*. DOI : [10.1016/j.cell.2021.11.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.026).
- CALLOW, K. A. *et al.* (1990). « The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man ». *Epidemiology & Infection*. DOI : [10.1017/S0950268800048019](https://doi.org/10.1017/S0950268800048019).
- CARNELL, R. (2020). *lbs : Latin Hypercube Samples*.
- CAUCHEMEZ, S. *et al.* (2009). « Closure of schools during an influenza pandemic ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(09\)70176-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70176-8).
- CDC (2020). *Preparing for COVID-19 in Nursing Homes*.
- CHALLEN, R. *et al.* (2021). « Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1 : matched cohort study ». *BMJ*. DOI : [10.1136/bmj.n579](https://doi.org/10.1136/bmj.n579).
- CNAAN, A., LAIRD, N. M. et SLASOR, P. (1997). « Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data ». *Statistics in Medicine*. DOI : [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19971030\)16:20<2349::AID-SIM667>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19971030)16:20<2349::AID-SIM667>3.0.CO;2-E).
- CORI, A. (2021). *EpiEstim : Estimate Time Varying Reproduction Numbers from Epidemic Curves*.
- CORI, A. *et al.* (2013). « A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics ». *American Journal of Epidemiology*. DOI : [10.1093/aje/kwt133](https://doi.org/10.1093/aje/kwt133).
- COX, D. R. (2006). « Principles of Statistical Inference ».
- DANESH, G. et ALIZON, S. (2020). *Estimation du nombre de reproduction de l'épidémie de COVID-19 en France*. Research Report. Centre national de la recherche scientifique (CNRS); Institut de recherche pour le développement (IRD); Université de Montpellier (UM), FRA.
- DAUTEL, K. A., AGYINGI, E. et PATHMANATHAN, P. (2023). « Validation framework for epidemiological models with application to COVID-19 models ». *PLOS Computational Biology*. DOI : [10.1371/journal.pcbi.1010968](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010968).

- DAVIES, N. G., ABBOTT, S. *et al.* (2021). « Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abg3055](https://doi.org/10.1126/science.abg3055).
- DAVIES, N. G., JARVIS, C. I. *et al.* (2021). « Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 ». *Nature*. DOI : [10.1038/s41586-021-03426-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1).
- DAVIES, N. G., KLEPAC, P. *et al.* (2020). « Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics ». *Nature Medicine*. DOI : [10.1038/s41591-020-0962-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9).
- DAY, T., GANDON, S. *et al.* (2020). « On the evolutionary epidemiology of SARS-CoV-2 ». *Current Biology*.
- DAY, T., KENNEDY, D. A. *et al.* (2022). « Pathogen evolution during vaccination campaigns ». *PLOS Biology*. DOI : [10.1371/journal.pbio.3001804](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001804).
- DECKERT, A., BÄRNIGHAUSEN, T. et KYEI, N. N. (2020). « Simulation of pooled-sample analysis strategies for COVID-19 mass testing ». *Bulletin of the World Health Organization*. DOI : [10.2471/BLT.20.257188](https://doi.org/10.2471/BLT.20.257188).
- DEJNIRATTISAI, W. *et al.* (2022). « Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 omicron B.1.1.529 variant by post-immunisation serum ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(21\)02844-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02844-0).
- DI DOMENICO, L., PULLANO, G. *et al.* (2021). « Modelling safe protocols for reopening schools during the COVID-19 pandemic in France ». *Nature Communications*. DOI : [10.1038/s41467-021-21249-6](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21249-6).
- DI DOMENICO, L., SABBATINI, C. E. *et al.* (2021). « Adherence and sustainability of interventions informing optimal control against the COVID-19 pandemic ». *Communications Medicine*. DOI : [10.1038/s43856-021-00057-5](https://doi.org/10.1038/s43856-021-00057-5).
- DIECKMANN, U. (1996). « Can adaptive dynamics invade ? »
- (2002). « Adaptive dynamics of pathogen-host interactions ».
- DIECKMANN, U. et FERRIÈRE, R. (2004). « Adaptive dynamics and evolving biodiversity ».
- DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J. A. et METZ, J. A. (1990). « 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*. DOI : [10.1007/BF00178324](https://doi.org/10.1007/BF00178324).
- DIEKMANN, O., OTHMER, H. G. *et al.* (2021). « The discrete-time Kermack–McKendrick model : A versatile and computationally attractive framework for modeling epidemics ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.2106332118](https://doi.org/10.1073/pnas.2106332118).
- DIETZ, K. (1993). « The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases ». *Statistical Methods in Medical Research*. DOI : [10.1177/096228029300200103](https://doi.org/10.1177/096228029300200103).
- DJIDJOU-DEMASSE, R., MICHALAKIS, Y. *et al.* (2020). « Optimal COVID-19 epidemic control until vaccine deployment ». DOI : [10.1101/2020.04.02.20049189](https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20049189).
- DJIDJOU-DEMASSE, R., SELINGER, C. et SOFONEA, M. T. (2020). « Épidémiologie mathématique et modélisation de la pandémie de Covid-19 : enjeux et diversité ». *Revue Francophone des Laboratoires*. DOI : [10.1016/S1773-035X\(20\)30315-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30315-4).
- EDDELBUETTEL, D. et FRANÇOIS, R. (2011). « Rcpp : Seamless R and C++ Integration ». *Journal of Statistical Software*. DOI : [10.18637/jss.v040.i08](https://doi.org/10.18637/jss.v040.i08).

- EDRIDGE, A. W. D. *et al.* (2020). « Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting ». *Nature Medicine*. DOI : [10.1038/s41591-020-1083-1](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1).
- EHRHARDT, M., GAŠPER, J. et KILIANOVÁ, S. (2019). « SIR-based mathematical modeling of infectious diseases with vaccination and waning immunity ». *Journal of Computational Science*. DOI : [10.1016/j.jocs.2019.101027](https://doi.org/10.1016/j.jocs.2019.101027).
- FARIA, N. R. *et al.* (2021). « Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abb2644](https://doi.org/10.1126/science.abb2644).
- FERGUSON, N. M. *et al.* (2020). « Report 9 : Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand ».
- FERRETTI, L. *et al.* (2020). « Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abb6936](https://doi.org/10.1126/science.abb6936).
- FISMAN, D. N. et TUIITE, A. R. (2021). « Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants : a retrospective cohort study in Ontario, Canada ». *CMAJ*. DOI : [10.1503/cmaj.211248](https://doi.org/10.1503/cmaj.211248).
- FLAXMAN, S. *et al.* (2020). « Report 13 : Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries ».
- GHOSH, S., BANERJEE, M. et VOLPERT, V. (2022). « Immuno-Epidemiological Model-Based Prediction of Further Covid-19 Epidemic Outbreaks Due to Immunity Waning ». *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. DOI : [10.1051/mmnp/2022017](https://doi.org/10.1051/mmnp/2022017).
- GILLESPIE, D. T. (1976). « A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions ». *Journal of Computational Physics*. DOI : [10.1016/0021-9991\(76\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0021-9991(76)90041-3).
- GOG, J. R. et GRENFELL, B. T. (2002). « Dynamics and selection of many-strain pathogens ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.252512799](https://doi.org/10.1073/pnas.252512799).
- GOLDBERG, Y. *et al.* (2022). « Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2 ». *New England Journal of Medicine*. DOI : [10.1056/NEJMoa2118946](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118946).
- GOMES, M. G. M., WHITE, L. J. et MEDLEY, G. F. (2004). « Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection : epidemiological perspectives ». *Journal of Theoretical Biology*. DOI : [10.1016/j.jtbi.2004.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.02.015).
- (2005). « The reinfection threshold ». *Journal of Theoretical Biology*. DOI : [10.1016/j.jtbi.2005.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.03.001).
- GOSTIC, K. M. *et al.* (2020). « Practical considerations for measuring the effective reproductive number, R_t ». *PLOS Computational Biology*. DOI : [10.1371/journal.pcbi.1008409](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008409).
- HAGENAARS, T. J., DONNELLY, C. A. et FERGUSON, N. M. (2004). « Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases ». *Journal of Theoretical Biology*. DOI : [10.1016/j.jtbi.2004.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.04.002).
- HAIM-BOUKOBZA, S. *et al.* (2021). « Detecting Rapid Spread of SARS-CoV-2 Variants, France, January 26–February 16, 2021 - Volume 27, Number 5—May 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC ». *Emerging Infectious Diseases*. DOI : [10.3201/eid2705.210397](https://doi.org/10.3201/eid2705.210397).

- HALL, V. J. *et al.* (2021). « SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England : a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN) ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(21\)00675-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00675-9).
- HALLORAN, M. E. (2014). « Secondary Attack Rate ». *Wiley StatsRef : Statistics Reference Online*. American Cancer Society. DOI : [10.1002/9781118445112.stat05259](https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat05259).
- HALLORAN, M. E., LONGINI JR., I. M. *et al.* (1994). « Exposure efficacy and change in contact rates in evaluating prophylactic HIV vaccines in the field ». *Statistics in Medicine*. DOI : [10.1002/sim.4780130404](https://doi.org/10.1002/sim.4780130404).
- HALLORAN, M. E., WATELET, L. *et* STRUCHINER, C. J. (1994). « Epidemiologic effects of vaccines with complex direct effects in an age-structured population ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/0025-5564\(94\)90070-1](https://doi.org/10.1016/0025-5564(94)90070-1).
- HARAGUCHI, Y. *et* SASAKI, A. (1997). « Evolutionary pattern of intra-host pathogen antigenic drift : effect of cross-reactivity in immune response ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*. DOI : [10.1098/rstb.1997.0002](https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0002).
- HART, W. S. *et al.* (2022). « Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants : an epidemiological analysis ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(22\)00001-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00001-9).
- HE, X. *et al.* (2020). « Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 ». *Nature Medicine*. DOI : [10.1038/s41591-020-0869-5](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5).
- HELLEWELL, J. *et al.* (2020). « Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts ». *The Lancet Global Health*. DOI : [10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7).
- HETHCOTE, H. W. (2000). « The mathematics of infectious diseases ». *SIAM review*. DOI : [10.1137/S0036144500371907](https://doi.org/10.1137/S0036144500371907).
- (2008). « Age-structured epidemiology models and expressions for R_0 ». DOI : [10.1142/9789812834836_0003](https://doi.org/10.1142/9789812834836_0003).
- (1976). « Qualitative analyses of communicable disease models ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/0025-5564\(76\)90132-2](https://doi.org/10.1016/0025-5564(76)90132-2).
- (1994). *A Thousand and One Epidemic Models*. Sous la dir. de LEVIN *et* LEVIN. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. DOI : [10.1007/978-3-642-50124-1_29](https://doi.org/10.1007/978-3-642-50124-1_29).
- HETHCOTE, H. W., STECH, H. W. *et* VAN DEN DRIESSCHE, P. (1981). « Nonlinear Oscillations in Epidemic Models ». *SIAM Journal on Applied Mathematics*. DOI : [10.1137/0140001](https://doi.org/10.1137/0140001).
- HOPPENSTAEDT, F. (1975). *Mathematical theories of populations : demographics, genetics and epidemics*. SIAM.
- HOPPENSTAEDT, F. *et* WALTMAN, P. (1970). « A problem in the theory of epidemics ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/0025-5564\(70\)90094-5](https://doi.org/10.1016/0025-5564(70)90094-5).
- (1971). « A problem in the theory of epidemics, II ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/0025-5564\(71\)90078-2](https://doi.org/10.1016/0025-5564(71)90078-2).

- HOZÉ, N. *et al.* (2021). « Monitoring the proportion of the population infected by SARS-CoV-2 using age-stratified hospitalisation and serological data : a modelling study ». *The Lancet Public Health*. DOI : [10.1016/S2468-2667\(21\)00064-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00064-5).
- HU, J. *et al.* (2022). « Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron ». *Cellular & Molecular Immunology*. DOI : [10.1038/s41423-021-00836-z](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00836-z).
- HURFORD, A., COWNDEN, D. et DAY, T. (2010). « Next-generation tools for evolutionary invasion analyses ». *Journal of The Royal Society Interface*. DOI : [10.1098/rsif.2009.0448](https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0448).
- INABA, H. (2012). « On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments ». *Journal of Mathematical Biology*. DOI : [10.1007/s00285-011-0463-z](https://doi.org/10.1007/s00285-011-0463-z).
- (2017). *Age-structured population dynamics in demography and epidemiology*. Springer.
- IOOSS, B. *et al.* (2021). *sensitivity : Global Sensitivity Analysis of Model Outputs*.
- JING, Q.-L. *et al.* (2020). « Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China : a retrospective cohort study ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0).
- KATRIEL, G. (2010). « Epidemics with partial immunity to reinfection ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/j.mbs.2010.09.003](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2010.09.003).
- KEELING, M. J., HILL, E. M. *et al.* (2021). « Predictions of COVID-19 dynamics in the UK : Short-term forecasting and analysis of potential exit strategies ». *PLOS Computational Biology*. DOI : [10.1371/journal.pcbi.1008619](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008619).
- KEELING, M. J. et ROHANI, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press. DOI : [10.2307/j.ctvc4gk0](https://doi.org/10.2307/j.ctvc4gk0).
- KERMACK, W. O. et MCKENDRICK, A. G. (1927). « 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*. DOI : [10.1098/rspa.1927.0118](https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118).
- (1932). « Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. —The problem of endemicity ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. DOI : [10.1098/rspa.1932.0171](https://doi.org/10.1098/rspa.1932.0171).
- (1933). « Contributions to the mathematical theory of epidemics. III.—Further studies of the problem of endemicity ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. DOI : [10.1098/rspa.1933.0106](https://doi.org/10.1098/rspa.1933.0106).
- KIEM, C. T. *et al.* (2021). « A modelling study investigating short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination : From prioritisation to the relaxation of measures ». *EclinicalMedicine*. DOI : [10.1016/j.eclinm.2021.101001](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101001).
- KISSLER, S. M. *et al.* (2020). « Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abb5793](https://doi.org/10.1126/science.abb5793).
- KUCHARSKI, A. J. *et al.* (2020). « Early dynamics of transmission and control of COVID-19 : a mathematical modelling study ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(20\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30144-4).

- LE, A. *et al.* (2021). « The impact of infection-derived immunity on disease dynamics ». *Journal of Mathematical Biology*. DOI : [10.1007/s00285-021-01681-4](https://doi.org/10.1007/s00285-021-01681-4).
- LEECH, G. *et al.* (2022). « Mask wearing in community settings reduces SARS-CoV-2 transmission ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.2119266119](https://doi.org/10.1073/pnas.2119266119).
- LEFRANCQ, N. *et al.* (2021). « Evolution of outcomes for patients hospitalised during the first 9 months of the SARS-CoV-2 pandemic in France : A retrospective national surveillance data analysis ». *The Lancet Regional Health - Europe*. DOI : [10.1016/j.lanepe.2021.100087](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100087).
- LEHTINEN, S., ASHCROFT, P. et BONHOEFFER, S. (2021). « On the relationship between serial interval, infectiousness profile and generation time ». *Journal of The Royal Society Interface*. DOI : [10.1098/rsif.2020.0756](https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0756).
- LEMIEUX, J. E. *et al.* (2021). « Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abe3261](https://doi.org/10.1126/science.abe3261).
- LEMOINE, M. (2006). « La naissance du raisonnement épidémiologique : le XVIIIe siècle et la querelle de l'inoculation ». *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*. DOI : [10.3917/bhesv.132.0127](https://doi.org/10.3917/bhesv.132.0127).
- LEVIN, E. G. *et al.* (2021). « Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months ». *New England Journal of Medicine*. DOI : [10.1056/NEJMoa2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583).
- LI, Q. *et al.* (2020). « Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia ». *New England Journal of Medicine*. DOI : [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316).
- LIAO, C. (2022). « Importance of age structure on modeling COVID-19 epidemiological dynamics ». *Peer Community in Mathematical and Computational Biology*. DOI : [10.24072/pci.mcb.100008](https://doi.org/10.24072/pci.mcb.100008).
- LIND, M. L. *et al.* (2023). « Evidence of leaky protection following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection in an incarcerated population ». *Nature Communications*. DOI : [10.1038/s41467-023-40750-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-40750-8).
- LION, S. et METZ, J. A. J. (2018). « Beyond R0 Maximisation : On Pathogen Evolution and Environmental Dimensions ». *Trends in Ecology & Evolution*. DOI : [10.1016/j.tree.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.tree.2018.02.004).
- LIU, Y., EGGO, R. M. et KUCHARSKI, A. J. (2020). « Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2 ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)30462-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30462-1).
- LLOYD, A. L. (2001). « Destabilization of epidemic models with the inclusion of realistic distributions of infectious periods ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*. DOI : [10.1098/rspb.2001.1599](https://doi.org/10.1098/rspb.2001.1599).
- LLOYD, A. L. et MAY, R. M. (1996). « Spatial Heterogeneity in Epidemic Models ». *Journal of Theoretical Biology*. DOI : [10.1006/jtbi.1996.0042](https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0042).
- MA, Y. *et al.* (2021). « Role of meteorological factors in the transmission of SARS-CoV-2 in the United States ». *Nature Communications*. DOI : [10.1038/s41467-021-23866-7](https://doi.org/10.1038/s41467-021-23866-7).
- MAGAL, P. (2001). *Compact attractors for time-periodic age-structured population models*.
- MAGPANTAY, F. M. G. *et al.* (2014). « Epidemiological Consequences of Imperfect Vaccines for Immunizing Infections ». *SIAM Journal on Applied Mathematics*. DOI : [10.1137/140956695](https://doi.org/10.1137/140956695).

- MARKOV, A. (1954). *Theory of algorithms*.
- MASUDA, N. et ROCHA, L. E. C. (2018). « A Gillespie Algorithm for Non-Markovian Stochastic Processes ». *SIAM Review*. DOI : [10.1137/16M1055876](https://doi.org/10.1137/16M1055876).
- MATTHEWSON, J. (2011). « Trade-offs in model-building : A more target-oriented approach ». *Studies in History and Philosophy of Science Part A. Model-Based Representation in Scientific Practice*. DOI : [10.1016/j.shpsa.2010.11.040](https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2010.11.040).
- MAX ROSER Hannah Ritchie, E. O.-O. et HASELL, J. (2020). « Coronavirus Pandemic (COVID-19) ». *Our World in Data*.
- MAZZONI, A. *et al.* (2021). « First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19 ». *The Journal of Clinical Investigation*. DOI : [10.1172/JCI149150](https://doi.org/10.1172/JCI149150).
- McKENDRICK, A. G. (1940). « The Dynamics of Crowd Infection *A Honyman Gillespie Lecture, delivered Edinburgh, 27th July 1939. » *Edinburgh Medical Journal*.
- McLEAN, A. R. et BLOWER, S. M. (1995). « Modelling HIV vaccination ». *Trends in Microbiology*. DOI : [10.1016/S0966-842X\(00\)89010-1](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(00)89010-1).
- McMICHAEL, T. M. *et al.* (2020). « Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington ». *New England Journal of Medicine*. DOI : [10.1056/NEJMoa2005412](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412).
- MICHAELIS, L. et MENTEN, M. L. (1913). « Die kinetik der invertinwirkung ». *Biochem. z.*
- MITZE, T. *et al.* (2020). « Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.2015954117](https://doi.org/10.1073/pnas.2015954117).
- MOORE, S. *et al.* (2021). « Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19 : a mathematical modelling study ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(21\)00143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00143-2).
- MUNIZ-RODRIGUEZ, K. *et al.* (2023). « Doubling Time of the COVID-19 Epidemic by Province, China - Volume 26, Number 8—August 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC » (). DOI : [10.3201/eid2608.200219](https://doi.org/10.3201/eid2608.200219).
- NISHIURA, H. (2010). « Time variations in the generation time of an infectious disease : Implications for sampling to appropriately quantify transmission potential ». *Mathematical Biosciences and Engineering*. DOI : [10.3934/mbe.2010.7.851](https://doi.org/10.3934/mbe.2010.7.851).
- NISHIURA, H., LINTON, N. M. et AKHMETZHANOV, A. R. (2020). « Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections ». *International Journal of Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/j.ijid.2020.02.060](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060).
- NYBERG, T. *et al.* (2022). « Comparative Analysis of the Risks of Hospitalisation and Death Associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) Variants in England ». *SSRN Electronic Journal*. DOI : [10.2139/ssrn.4025932](https://doi.org/10.2139/ssrn.4025932).
- OBADIA, T., HANEEF, R. et BOËLLE, P.-Y. (2012). « The R0 package : a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks ». *BMC Medical Informatics and Decision Making*. DOI : [10.1186/1472-6947-12-147](https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-147).

- PARK, S. W. *et al.* (2022). « The importance of the generation interval in investigating dynamics and control of new SARS-CoV-2 variants ». *Journal of The Royal Society Interface* (). DOI : [10.1098/rsif.2022.0173](https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0173).
- PAZY, A. (2012). *Semigroups of linear operators and applications to partial differential equations*. Springer Science & Business Media.
- PENG, Q. *et al.* (2022). « Waning immune responses against SARS-CoV-2 variants of concern among vaccinees in Hong Kong ». *eBioMedicine*. DOI : [10.1016/j.ebiom.2022.103904](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103904).
- PÉREZ-ALÓS, L. *et al.* (2022). « Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors ». *Nature Communications*. DOI : [10.1038/s41467-022-29225-4](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29225-4).
- PHAN, T. (2020). « Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 ». *Infection, genetics and evolution*.
- POLACK, F. P. *et al.* (2020). « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine ». *New England Journal of Medicine*. DOI : [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577).
- POWELL, A. A. *et al.* (2022). « Protection against symptomatic infection with delta (B.1.617.2) and omicron (B.1.1.529) BA.1 and BA.2 SARS-CoV-2 variants after previous infection and vaccination in adolescents in England, August, 2021–March, 2022 : a national, observational, test-negative, case-control study ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(22\)00729-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00729-0).
- PRETE, C. A. *et al.* (2022). « Reinfection by the SARS-CoV-2 Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil ». *BMC Infectious Diseases*. DOI : [10.1186/s12879-022-07094-y](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07094-y).
- PRUNAS, O. *et al.* (2022). « Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abl4292](https://doi.org/10.1126/science.abl4292).
- PUBLIC HEALTH ENGLAND (2021). *COVID-19 vaccine surveillance report - week 23*. Rapp. tech. Public Health England.
- R CORE TEAM (2021). *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- REYNÉ, B., DANESH, G. *et al.* (2020). « Rt2 : computing and visualising COVID-19 epidemics temporal reproduction number ».
- REYNÉ, B., RICHARD, Q. *et al.* (2022). « Non-Markovian modelling highlights the importance of age structure on Covid-19 epidemiological dynamics ». *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. DOI : [10.1051/mmnp/2022008](https://doi.org/10.1051/mmnp/2022008).
- REYNÉ, B., SABY, N. et SOFONEA, M. T. (2022). « Principles of mathematical epidemiology and compartmental modelling application to COVID-19 ». *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. DOI : [10.1016/j.accpm.2021.101017](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.101017).
- REYNÉ, B., SELINGER, C. *et al.* (2021). « Analysing different exposures identifies that wearing masks and establishing COVID-19 areas reduce secondary-attack risk in aged-care facilities ». *International Journal of Epidemiology*. DOI : [10.1093/ije/dyab121](https://doi.org/10.1093/ije/dyab121).
- REYNÉ, B., SOFONEA, M. T. et ALIZON, S. (2022). « Modelling long-term COVID-19 hospital admission dynamics using empirical immune protection waning data ». *medRxiv*. DOI : [10.1101/2022.05.16.22275130](https://doi.org/10.1101/2022.05.16.22275130).

- REYNOLDS, C. J. *et al.* (2022). « Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abq1841](https://doi.org/10.1126/science.abq1841).
- RICHARD, Q., ALIZON, S. *et al.* (2021). « Age-structured non-pharmaceutical interventions for optimal control of COVID-19 epidemic ». *PLOS Computational Biology*. DOI : [10.1371/journal.pcbi.1008776](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008776).
- RICHARD, Q., CHOISY, M. *et al.* (2022). « Human-vector malaria transmission model structured by age, time since infection and waning immunity ». *Nonlinear Analysis : Real World Applications*. DOI : [10.1016/j.nonrwa.2021.103393](https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2021.103393).
- RIOS, P. *et al.* (2020). « Preventing the transmission of COVID-19 and other coronaviruses in older adults aged 60 years and above living in long-term care : a rapid review ». *Systematic Reviews*. DOI : [10.1186/s13643-020-01486-4](https://doi.org/10.1186/s13643-020-01486-4).
- ROFF, D. A. (2008). « Defining fitness in evolutionary models ». *Journal of Genetics*.
- ROSS, R. (1916). « An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—Part I ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. DOI : [10.1098/rspa.1916.0007](https://doi.org/10.1098/rspa.1916.0007).
- ROSS, R. et HUDSON, H. P. (1917). « An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—Part II ». *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. DOI : [10.1098/rspa.1917.0014](https://doi.org/10.1098/rspa.1917.0014).
- PICKETT, J., éd. (2021). *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Modelling that shaped the early COVID-19 pandemic response in the UK*.
- SAAD-ROY, C. M., MORRIS, S. E. *et al.* (2021). « Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimes ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abg8663](https://doi.org/10.1126/science.abg8663).
- SAAD-ROY, C. M., WAGNER, C. E. *et al.* (2020). « Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abd7343](https://doi.org/10.1126/science.abd7343).
- SALJE, H. *et al.* (2020). « Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France ».
- SALTELLI, A. *et al.* (2008). *Global Sensitivity Analysis : The Primer | Wiley*. Wiley.
- SASAKI, A., LION, S. et BOOTS, M. (2022). « Antigenic escape selects for the evolution of higher pathogen transmission and virulence ». *Nature Ecology & Evolution*. DOI : [10.1038/s41559-021-01603-z](https://doi.org/10.1038/s41559-021-01603-z).
- SERVELLITA, V. *et al.* (2022). « Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants ». *Cell*. DOI : [10.1016/j.cell.2022.03.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.019).
- SHEIKH, A. *et al.* (2021). « SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland : demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1).
- SIEGENFELD, A. F., TALEB, N. N. et BAR-YAM, Y. (2020). « Opinion : What models can and cannot tell us about COVID-19 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.2011542117](https://doi.org/10.1073/pnas.2011542117).
- SMITH, P. G., RODRIGUES, L. C. et FINE, P. E. M. (1984). « Assessment of the Protective Efficacy of Vaccines against Common Diseases Using Case-Control and Cohort Studies ». *International Journal of Epidemiology*. DOI : [10.1093/ije/13.1.87](https://doi.org/10.1093/ije/13.1.87).

- SOETAERT, K., PETZOLDT, T. et SETZER, R. W. (2010). « Solving Differential Equations in R : Package deSolve ». *Journal of Statistical Software*. DOI : [10.18637/jss.v033.i09](https://doi.org/10.18637/jss.v033.i09).
- SOFONEA, M. T. et ALIZON, S. (2021). « Anticipating COVID-19 intensive care unit capacity strain : A look back at epidemiological projections in France ». *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. DOI : [10.1016/j.accpm.2021.100943](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100943).
- SOFONEA, M. T., REYNÉ, B. *et al.* (2020). « Epidemiological monitoring and control perspectives : application of a parsimonious modelling framework to the COVID-19 dynamics in France ». *medRxiv*. DOI : [10.1101/2020.05.22.20110593](https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110593).
- (2021). « Memory is key in capturing COVID-19 epidemiological dynamics ». *Epidemics*. DOI : [10.1016/j.epidem.2021.100459](https://doi.org/10.1016/j.epidem.2021.100459).
- SONABEND, R. *et al.* (2021). « Non-pharmaceutical interventions, vaccination, and the SARS-CoV-2 delta variant in England : a mathematical modelling study ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(21\)02276-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02276-5).
- SPF (2020a). *COVID-19 : point épidémiologique du 2 juillet 2020*.
- (2020b). *COVID-19 : point épidémiologique du 27 août 2020*.
- STARR, T. N. *et al.* (2022). « Deep mutational scans for ACE2 binding, RBD expression, and antibody escape in the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 receptor-binding domains ». *PLoS Pathogens*. DOI : [10.1371/journal.ppat.1010951](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010951).
- STEARNS, S. C. (1992). *The evolution of life histories*. Oxford university press Oxford.
- STEIN, C. *et al.* (2023). « Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection : a systematic review and meta-analysis ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(22\)02465-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02465-5).
- SVENSSON, Å. (2007). « A note on generation times in epidemic models ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/j.mbs.2006.10.010](https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.10.010).
- TANG, X. *et al.* (2020). « On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 ». *National science review*.
- THIBON, P. *et al.* (2021). « Healthcare associated coronavirus disease 2019 among health care workers in Normandy, France : a multi-center study ». *Infection Prevention in Practice*. DOI : [10.1016/j.infpip.2020.100109](https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100109).
- THOMINE, O. *et al.* (2021). « Emerging dynamics from high-resolution spatial numerical epidemics ». *eLife*. Sous la dir. de MALAGÓN et FRANCO. DOI : [10.7554/eLife.71417](https://doi.org/10.7554/eLife.71417).
- THOMPSON, R. N. *et al.* (2019). « Improved inference of time-varying reproduction numbers during infectious disease outbreaks ». *Epidemics*. DOI : [10.1016/j.epidem.2019.100356](https://doi.org/10.1016/j.epidem.2019.100356).
- TRAPMAN, P. *et al.* (2016). « Inferring R0 in emerging epidemics—the effect of common population structure is small ». *Journal of The Royal Society Interface*. DOI : [10.1098/rsif.2016.0288](https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0288).
- UKHSA (2022). « COVID-19 vaccine surveillance report - week 16 ». *Report*.
- UKSHA (2022). « SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation ».
- VALLE, S. Y. D., HYMAN, J. M. et CHITNIS, N. (2013). « Mathematical models of contact patterns between age groups for predicting the spread of infectious diseases ». *Mathematical Biosciences & Engineering*. DOI : [10.3934/mbe.2013.10.1475](https://doi.org/10.3934/mbe.2013.10.1475).

- VERITY, R. *et al.* (2020a). « Estimates of the severity of coronavirus disease 2019 : a model-based analysis ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
- (2020b). « Estimates of the severity of coronavirus disease 2019 : a model-based analysis ». *The Lancet Infectious Diseases*. DOI : [10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
- VIGUERIE, A. *et al.* (2021). « Simulating the spread of COVID-19 via a spatially-resolved susceptible–exposed–infected–recovered–deceased (SEIRD) model with heterogeneous diffusion ». *Applied Mathematics Letters*. DOI : [10.1016/j.aml.2020.106617](https://doi.org/10.1016/j.aml.2020.106617).
- VOLZ, E., HILL, V. *et al.* (2021). « Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity ». *Cell*. DOI : [10.1016/j.cell.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020).
- VOLZ, E., MISHRA, S. *et al.* (2021). « Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England ». *Nature*. DOI : [10.1038/s41586-021-03470-x](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x).
- VOYSEY, M. *et al.* (2021). « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK ». *The Lancet*. DOI : [10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- WAAGE, P. et GULDBERG, C. (1864). « Studier over affiniteten ». *Forhandlinger i Videnskabs-selskabet i Christiania*.
- WALLINGA, J. et LIPSITCH, M. (2007). « How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers ». *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. DOI : [10.1098/rspb.2006.3754](https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754).
- WALLINGA, J. et TEUNIS, P. (2004). « Different Epidemic Curves for Severe Acute Respiratory Syndrome Reveal Similar Impacts of Control Measures ». *American Journal of Epidemiology*. DOI : [10.1093/aje/kwh255](https://doi.org/10.1093/aje/kwh255).
- WALLINGA, J., TEUNIS, P. et KRETZSCHMAR, M. (2006). « Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents ». *American Journal of Epidemiology*. DOI : [10.1093/aje/kwj317](https://doi.org/10.1093/aje/kwj317).
- WANG, H. *et al.* (2020). « Using a partial differential equation with Google Mobility data to predict COVID-19 in Arizona ». *Mathematical Biosciences and Engineering*. DOI : [10.3934/mbe.2020266](https://doi.org/10.3934/mbe.2020266).
- WANG, Y. *et al.* (2020). « Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing : a cohort study in Beijing, China ». *BMJ Global Health*. DOI : [10.1136/bmjgh-2020-002794](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794).
- WEISS, G. H. et DISHON, M. (1971). « On the asymptotic behavior of the stochastic and deterministic models of an epidemic ». *Mathematical Biosciences*. DOI : [10.1016/0025-5564\(71\)90087-3](https://doi.org/10.1016/0025-5564(71)90087-3).
- WEISS, P. (1907). « L'hypothèse du champ moléculaire et la propriété ferromagnétique ». *Journal de Physique Théorique et Appliquée*. DOI : [10.1051/jphys:019070060066100](https://doi.org/10.1051/jphys:019070060066100).
- WHITE, L. F. et PAGANO, M. (2008). « A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic ». *Statistics in Medicine*. DOI : [10.1002/sim.3136](https://doi.org/10.1002/sim.3136).

- WHITE, L. F., WALLINGA, J. *et al.* (2009). « Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA ». *Influenza and Other Respiratory Viruses*. DOI : [10.1111/j.1750-2659.2009.00106.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00106.x).
- WILSON, E. B. et BURKE, M. H. (1942). « The Epidemic Curve ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*. DOI : [10.1073/pnas.28.9.361](https://doi.org/10.1073/pnas.28.9.361).
- WOROBAY, M. *et al.* (2022). « The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic ». *Science*. DOI : [10.1126/science.abp8715](https://doi.org/10.1126/science.abp8715).
- WU, J. T. *et al.* (2022). « A global assessment of the impact of school closure in reducing COVID-19 spread ». *Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. DOI : [10.1098/rsta.2021.0124](https://doi.org/10.1098/rsta.2021.0124).
- YATES, A., ANTIA, R. et REGOES, R. R. (2006). « How do pathogen evolution and host heterogeneity interact in disease emergence? ». *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. DOI : [10.1098/rspb.2006.3681](https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3681).
- ZELLWEGER, R. M. *et al.* (2020). « Vaccination against SARS-CoV-2 and disease enhancement – knowns and unknowns ». *Expert Review of Vaccines*. DOI : [10.1080/14760584.2020.1800463](https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1800463).
- ZHANG, M. *et al.* (2021). « Transmission Dynamics of an Outbreak of the COVID-19 Delta Variant B.1.617.2 — Guangdong Province, China, May–June 2021 ». *China CDC Weekly*. DOI : [10.46234/ccdcw2021.148](https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.148).
- ZINKERNAGEL, R. M. (2000). « What is missing in immunology to understand immunity? ». *Nature Immunology*. DOI : [10.1038/79712](https://doi.org/10.1038/79712).