



HAL
open science

Hommage à Elisabeta Vergu

Vincent Bansaye, Pierre-Yves Boëlle, Simon Cauchemez, Bernard Cazelles,
Pascal Crepey, Lina Cristancho-Fajardo, Jean-Stéphane Dhersin, Sorin
Dumitrescu, Pauline Ezanno, Antoine Flahault, et al.

► **To cite this version:**

Vincent Bansaye, Pierre-Yves Boëlle, Simon Cauchemez, Bernard Cazelles, Pascal Crepey, et al..
Hommage à Elisabeta Vergu. 2023. hal-04230307v1

HAL Id: hal-04230307

<https://hal.science/hal-04230307v1>

Preprint submitted on 5 Oct 2023 (v1), last revised 5 May 2024 (v3)

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Hommage à Elisabeta Vergu

Vincent Bansaye¹, Pierre-Yves Boëlle², Simon Cauchemez³, Bernard Cazelles⁴, Pascal Crépey⁵, Lina Cristancho-Fajardo⁶, Jean-Stéphane Dhersin⁷, Sorin Dumitrescu⁸, Pauline Ezanno⁹, Antoine Flahault¹⁰, Jean-Louis Golmard¹¹, Patrick Hoscheit^{12,*}, Henri Mermoz Kouye¹³, Madeleine Kubasch¹⁴, Catherine Laredo¹⁵, Alain Mallet¹⁶, Lulla Opatowski¹⁷, Clémentine Prieur¹⁸, Amandine Véber^{19,*}

Ce texte rend hommage à Elisabeta Vergu, directrice de recherche INRAE au sein de l'unité MaIAGE du centre de Jouy en Josas, décédée en mai 2023 à l'âge de 49 ans. Née à Tulcea en Roumanie, elle est arrivée en France en 1992 grâce à une bourse lui permettant de se former à l'INSA de Lyon. Après avoir obtenu son diplôme d'ingénieur en 1997 puis un doctorat en biomathématiques de l'Université Pierre et Marie Curie en 2003, elle a été recrutée à l'INRAE en tant que chargée de recherche en 2005 et y sera promue directrice de recherche en 2018.

Le texte retrace ses nombreuses contributions au domaine des mathématiques appliquées à l'épidémiologie (sans prétention d'exhaustivité), tant du point de vue des résultats qu'elle a obtenus au travers d'une cinquantaine d'articles et qui s'inscrivent dans un spectre très large de questions théoriques et d'applications, que du point de vue de son engagement sans faille pour la communauté. Par son enthousiasme communicatif, elle aura permis le rapprochement de chercheuses et chercheurs d'horizons très divers pour répondre à des problématiques pluridisciplinaires d'une indéniable actualité.

1 Au carrefour entre épidémiologie, modélisation mathématique et statistiques

Les modèles compartimentaux sont les briques élémentaires des modèles en épidémiologie, où les individus changent d'état sanitaire à des taux qui peuvent dépendre de l'état de la population. L'un des points intéressants dans cette modélisation est la combinaison d'aspects aléatoires et déterministes [All08, KR08]. Au départ, le nombre d'infectés est faible et la dynamique très aléatoire. En particulier, la maladie peut s'éteindre rapidement avec une probabilité sensible aux lois impliquées dans le modèle et le temps d'atteinte d'un niveau critique a une variance importante. Durant cette phase très stochastique, la dynamique épidémique est bien approchée par un processus de branchement. Puis la dynamique devient déterministe à mesure que le nombre d'individus infectés augmente et on peut alors utiliser des principes généraux d'approximation par des équations différentielles ou aux dérivées partielles. Dans le cas où l'infection s'installe et atteint un régime d'équilibre, le caractère stochastique peut encore jouer sur de grandes échelles de temps, faisant fluctuer les tailles de population jusqu'à potentiellement les faire sortir de leur équilibre, un phénomène appelé *métastabilité*. Elisabeta était intéressée par ces aspects théoriques et motivée par des problématiques et maladies concrètes. Elle travaillait en gardant en tête les données disponibles et aspirait à une modélisation pertinente du problème, en cherchant un équilibre entre réalisme et faisabilité. Les applications visées l'amenaient à prendre en compte une structuration souvent complexe de la population, des contacts ou de la maladie : âge, répartition spatiale [VBE10a], variants [HVP⁺22], enjeux économiques [HGM⁺16], ... Elle cherchait à savoir comment cette complexité impactait les dynamiques épidémiques, notamment via des explorations numériques, et quelle était la bonne façon de la prendre en compte dans la modélisation de la structure de la population. Devant des modèles énoncés en grande dimension ou gourmands en paramètres, elle cherchait à savoir

*Auteurs de correspondance (patrick.hoscheit@inrae.fr, amandine.veber@parisdescartes.fr); ¹Ecole Polytechnique, ²Sorbonne Université, ³Institut Pasteur, ⁴ENS Paris, ⁵EHESP, ⁶Institut Pasteur, ⁷CNRS et Université Sorbonne Paris-Nord, ⁸Université Côte d'Azur, ⁹INRAE, ¹⁰Université de Genève, ¹¹Sorbonne Université, ¹²INRAE, ¹³INRIA, ¹⁴Ecole Polytechnique et INRAE, ¹⁵INRAE, ¹⁶Sorbonne Université, ¹⁷UVSQ, INSERM et Institut Pasteur, ¹⁸Université Grenoble Alpes, ¹⁹CNRS

comment réduire le problème, c'est-à-dire bien l'approcher par un modèle simplifié dans le régime d'intérêt. Elisabeta explorait aussi les questions d'inférence et de robustesse, en menant souvent une analyse de sensibilité pour cerner les portées applicatives des prédictions et des réductions de modèles. Par sa générosité et son engagement, Elisabeta a joué un rôle majeur dans la conception et le suivi de tous ces travaux, ainsi que dans l'encadrement des jeunes chercheurs qui y étaient impliqués.

1.1 Modélisation des dynamiques intra-hôte au cours de l'infection à VIH

De 1999 à 2003, Elisabeta a préparé sa thèse de doctorat [Ver03] sous la direction de Jean-Louis Golmard au sein l'unité de recherche « Modélisation Mathématique et Statistique en Biologie et Médecine » de l'INSERM, localisée à la faculté de médecine de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Cette unité a pour objectif l'amélioration, le développement et la diffusion des méthodes de recueil et d'analyse des informations biologiques et médicales, ces méthodes d'ordre mathématique et statistique reposant sur les théories de la modélisation auxquelles l'unité s'attache à contribuer.

Elisabeta travaillait au sein de l'équipe « Modélisation du suivi médical », qui développe des modèles permettant de représenter les évolutions spontanées ou sous traitement de patients. Son sujet de thèse était ambitieux, au coeur des objectifs de l'unité et des préoccupations médicales du moment : développer la modélisation de l'infection à VIH, son histoire naturelle et son évolution en prenant en compte les traitements et la variabilité virale. En effet, à l'automne 1999, les connaissances sur les mécanismes de l'infection par le VIH et sur ceux des traitements étaient nombreuses mais encore parcellaires. De premiers modèles dynamiques avaient montré le haut taux de réplication virale et certains sites de mutation du virus étaient connus, mais il restait à comprendre notamment la dynamique et les conditions d'émergence de souches mutantes conduisant à l'inefficacité des traitements, pourtant déjà de type HAART (highly active antiretroviral therapy) depuis quelques années, et/ou conduisant à la perte de contrôle de l'infection et au passage de la séropositivité simple au SIDA. Pour cela un modèle dit *de connaissance*, c'est-à-dire transposant au plus près les connaissances du domaine sous forme mathématique, semblait approprié. Elisabeta en était convaincue et acquit rapidement les connaissances biologiques qu'elle transcrivit dans un modèle complexe et très original. Techniquement, il s'agissait d'un modèle dynamique dont l'ordre (c'est-à-dire le nombre de variables d'état) croissait aléatoirement avec le temps, les nouvelles variables d'état correspondant à l'apparition de nouvelles souches virales mutantes, aux lymphocytes infectés par ces souches et aux lymphocytes spécifiquement dirigés contre celles-ci. Les capacités prédictives de ce modèle étaient importantes puisqu'aussi bien les effets des traitements que les caractéristiques virales et leurs interactions étaient décrits grâce à cette dimension probabiliste supplémentaire. Grâce à cette approche, Elisabeta a notamment montré que l'apparition de mutations, même de caractéristiques identiques à la souche initiale, joue un rôle péjoratif sur l'évolution de la maladie, toutes choses égales par ailleurs ; que plus les caractéristiques (virulence, immunogénicité) des souches mutantes sont variables, plus le passage au stade de SIDA est rapide ; et enfin, que les caractéristiques de résistance des souches virales présentes chez un patient à l'instauration du traitement conditionnent l'effet du traitement.

Elisabeta a publié trois articles scientifiques sur son travail [Ver04, VMG02, VMG05] et a soutenu sa thèse en décembre 2003. Elle aura laissé le souvenir d'une étudiante brillante et motivée ; la suite de sa carrière confirmera ces premières impressions.

1.2 Modélisation de la dynamique des épidémies grippales

Après avoir soutenu sa thèse, Elisabeta a rejoint le réseau Sentinelles pour deux années. Le thème de son post-doctorat était l'utilisation des données de ventes de médicaments comme prédicteurs de la dynamique des épidémies. En incluant le volume des ventes dans un modèle de régression, on cherchait à améliorer la prédiction à court terme, en faisant mieux que la méthode *des analogues* utilisée par le réseau qui n'incluait que les dynamiques passées. L'article [VGS+06] a montré l'utilité de ces données et a validé l'idée du « panier grippe », un ensemble de spécialités pharmaceutiques prescrites plus fréquemment lors des épisodes grippaux (pas obligatoirement à raison...) et qui permettraient au moins de compléter, et pourquoi pas de suppléer à la surveillance lorsque celle-ci n'est pas organisée.

Plusieurs travaux seront achevés après son départ du réseau vers l'INRAE : un papier sur la méthode

du screening pour estimer l'efficacité de la vaccination antigrippale en temps réel [LVF06], un autre sur des approches de réduction de la transmission de la grippe aviaire dans les élevages [LMVG⁺06], suivi d'une remise à jour d'un modèle historique de l'émergence d'une grippe pandémique au niveau mondial [FVCG06] qui conclut à l'importance d'une réaction rapide utilisant tous les moyens disponibles...

Elisabeta fut pionnière dans sa vision One Health avant même que l'on utilise ces termes, travaillant sur la grippe en recourant à des données de vente de médicaments, sur la transmission du Chikungunya dans l'océan Indien, la grippe aviaire dans les élevages de volailles. Elle su attirer dans l'équipe des doctorants vétérinaires, une première dans une équipe de l'INSERM. Passionnée, d'une très grande générosité, elle était toujours disponible pour contribuer aux activités quotidiennes de l'équipe qui avait en charge une partie de la veille sanitaire du pays en matière de maladies transmissibles humaines, mais également prompte à aider les doctorants grâce à ses compétences pointues en modélisation mathématique et en sciences des données. Les publications issues de son travail au sein du réseau Sentinelles illustrent parfaitement la grande curiosité et l'envie de collaboration qui nourrissait ses recherches.

1.3 Dynamiques épidémiques dans des populations structurées – des approches théoriques aux applications

Après avoir rejoint l'INRAE, Elisabeta a continué à élargir le spectre de ses intérêts scientifiques, créant des ponts essentiels entre des approches mathématiques parfois très théoriques et des applications à des systèmes réels visant à comprendre une dynamique d'infection dans un territoire donné et à évaluer des stratégies de maîtrise. Cette approche duale est bénéfique des deux points de vue : la diversité des applications met en exergue des questions génériques autour de verrous méthodologiques ; les travaux théoriques objectivent les choix de modélisation impactant les prédictions.

1.3.1 Mouvements d'animaux et dynamiques épidémiques sur des réseaux

En collaboration avec Pauline Ezanno, elle a travaillé dans un premier temps sur les hypothèses et méthodes de modélisation et d'analyse des modèles épidémiologiques, en se focalisant sur les populations structurées et les métapopulations [GLE⁺09, VBE10b]. A partir de 2012, ces travaux ont été appliqués aux maladies endémiques des bovins, avec pour zone d'étude la Bretagne qui leur avait donné accès à des données riches et diversifiées (détenion, mouvements commerciaux, données épidémiologiques, localisation des troupeaux, etc.). Elles ont alors travaillé à l'échelle de la métapopulation, explorant le lien entre dynamique épidémique et dynamique des mouvements des hôtes (qui forment un réseau de contact dynamique entre populations). L'efficacité des stratégies de maîtrise intra-troupeau étant contrainte par le niveau d'infection des troupeaux d'où sont issus les animaux déplacés, cela avait conduit à la mise en place de stratégies collectives [BKTT13, RAF10]. Le couplage des dynamiques intra- et inter-troupeaux dans les modèles devenait alors nécessaire car les dynamiques d'infection des troupeaux étaient trop variables pour définir a priori les statuts des troupeaux et les transitions entre statuts [TLB12]. Un tel couplage était jusqu'alors très peu fait. Dans une série de travaux, elles ont étudié les conditions de persistance et de maîtrise des maladies à large échelle, en considérant la diversité des voies de transmission (transmission aérienne, voisinage géographique, échanges commerciaux). Elles ont ainsi proposé des modèles épidémiologiques inter-troupeaux originaux pour trois maladies endémiques des bovins : la diarrhée virale bovine (BVD) [QBA⁺19, QVDE17], la paratuberculose bovine [Bea15] et la fièvre Q [Pan15]. Ces maladies circulent dans de nombreuses régions du monde possédant une production bovine, engendrant des pertes de production et un surcroît de travail pour les éleveurs. Les mouvements commerciaux de bovins entre troupeaux étant une voie majeure de transmission, elles ont analysé ce réseau de contacts dynamique, orienté et pondéré [Dut14, MLGM⁺16]. Le réseau a été intégré tel qu'observé dans les modèles épidémiologiques régionaux. Elles ont alors montré que l'endémicité des maladies étudiées était liée à leur circulation, et non à une durée longue d'infection des troupeaux : malgré des extinctions locales parfois rapides, la persistance à large échelle est possible, soulignant la nécessité d'une maîtrise coordonnée tenant compte des spécificités territoriales. Les modèles développés dans ce cadre contribuent toujours à adresser ce type de questions en hiérarchisant des stratégies complexes de maîtrise [BVJE17], et les résultats obtenus sont remobilisés par les groupe-

ments de défense sanitaire (GDS) de Bretagne (aujourd’hui intégrés à Innoval), organisme à vocation sanitaire en charge de la gestion régionale des maladies des bovins.

Ces différentes études ont mis en exergue le verrou que représente la modélisation mécaniste des mouvements entre troupeaux à large échelle, nécessaire pour utiliser les modèles au-delà des périodes historiques. Cela a donné lieu au projet CADENCE à visée plus méthodologique et coordonné par Elisabeta entre 2016 et 2022, qui réunissait des chercheurs d’horizons différents : épidémiologistes, vétérinaires, modélisateurs, mathématiciens, avec l’appui de la base de données BDNI contenant un traçage complet des bovins sur 15 ans. Les travaux qui ont été menés dans ce cadre en collaboration avec Pauline Ezanno étaient à visée générique, évaluant l’intérêt pour limiter la propagation des agents pathogènes de réallouer les mouvements commerciaux d’animaux vivants selon les risques épidémiologiques respectifs dans les troupeaux vendeurs et acheteurs [MJEV22]. L’expérience acquise sur l’étude des mouvements a aussi été remobilisée dans le projet SANT’INNOV. La distance parcourue entre les lieux de naissance et d’engraissement et la diversité des origines des animaux engraisés sont des facteurs de risque importants de maladies respiratoires des jeunes bovins (BRD) [HBC+20]. Au cours de ce projet, plusieurs algorithmes proposant des alternatives aux mouvements observés pour minimiser les risques sanitaires ont été développés [MJHA+20]. Le premier optimise les trajets entre naisseurs et engraisseurs, pour réduire la proportion des trajets longs [MJMB+21]. Le deuxième algorithmes recompose les lots en minimisant le mélange d’animaux issus de naisseurs différents pour limiter le nombre de cas de BRD en engraissement [MJAV+21]. Ces algorithmes Open Source peuvent être remobilisés par les acteurs de la filière pour mieux maîtriser les maladies respiratoires.

La suite de leur collaboration a permis l’identification comme frein à l’usage des résultats de ces modèles par les gestionnaires de la santé le fait que, pour être crédibles, ces modèles devaient être nourris de données d’observation issues des territoires concernés. Cependant, les méthodes existantes pour estimer leurs paramètres n’étaient pas adaptées aux modèles stochastiques à large échelle (dizaines de milliers de troupeaux) et aux données éparses et hétérogènes telles que collectées à des fins de gestion. Elles ont alors proposé une nouvelle méthode d’inférence pour y remédier (article en préparation). Enfin, intégrer dans les modèles épidémiologiques les décisions de maîtrise des éleveurs de manière adaptative, fonction de la dynamique épidémique, des informations disponibles pour les éleveurs et de leur stratégie d’acteur économique, était un défi, en particulier pour les maladies animales endémiques non réglementées dont la maîtrise n’est pas obligatoire. Ces questions nécessitaient une approche aux échelles troupeau et métapopulationnelle. Lina Cristancho Fajardo a ainsi proposé dans sa thèse [CF22] un nouveau modèle intégratif combinant une dynamique épidémique sur un réseau (données démographiques et commerce) et des décisions adaptatives des éleveurs à adopter une mesure de maîtrise de la maladie dans leur troupeau. La vaccination induisant des décisions discrètes récurrentes, cet exemple a été retenu. Ceci a alors permis de montrer qu’une mise à jour fréquente des informations sanitaires locales avait un impact positif sur la vaccination et limitait fortement la propagation de l’agent pathogène [CFEV21]. Le cadre méthodologique ainsi défini a été appliqué aux décisions de vaccination contre la BVD à l’échelle métapopulationnelle [CFVB+22]. Une optimisation de l’allocation dynamique des ressources a aussi été conduite [CFEV22].

Les problématiques énoncées ci-dessus regorgeaient de difficultés mathématiques stimulantes : un réseau de fermes très grand (plus de 200 000 noeuds), des échanges entre les fermes difficiles à décrire malgré l’abondance des données et opérant à des échelles locales et plus globales, des fermes de tailles différentes, ... L’étude de la dynamique de population sur le graphe explicite complet des fermes françaises semblait hors de portée du fait de la taille du réseau et du nombre de variables ou paramètres impliqués. A travers une collaboration plus récente avec Vincent Bansaye, Elisabeta a travaillé sur la compréhension fine des modèles sur de petits réseaux et sur leur approximation dans la limite où le nombre de noeuds du réseau tend vers l’infini. En particulier, la thèse de Pierre Montagnon [Mon19] a porté sur la stabilité et les régimes métastables que l’on peut observer dans de telles dynamiques, en fonction de la forme et de l’intensité des échanges, en couplant dynamique de population (naissances, morts, déplacements) et épidémie sur un (petit) réseau explicite. Ces questionnements ont ensuite conduit Vincent Bansaye et Michele Salvi à travailler sur les limites de type *hydrodynamiques* pour un grand nombre de sous-populations en s’appuyant sur l’homogénéisation stochastique [BS23]. Ces travaux ont permis de dégager des modèles macroscopiques de propagation de l’épidémie, avec des

vitesse qui ne dépendent pas de la réalisation du grand graphe aléatoire et qui sont solutions (non explicites) d'un problème variationnel.

1.3.2 Épidémiologie des maladies infectieuses humaines

En parallèle de ses travaux sur l'épidémiologie animale, Elisabeta a gardé un intérêt marqué pour les questionnements et applications liés aux maladies humaines.

En collaboration avec Sébastien Ballesteros (alors en thèse) et Bernard Cazelles, elle s'est penchée sur l'intérêt d'utiliser des modèles épidémiologiques basés sur le statut immunitaire des individus, modèles dit *status based* par opposition aux modèles plus classiques dit *history based*. Ils ont notamment montré que l'évolution graduelle du génome du virus de la grippe A était une hypothèse suffisante pour expliquer les épidémies saisonnières de grippe A [BVC09]. Par la suite, ils ont travaillé sur l'importance de la non-linéarité de ces modèles et leurs dynamiques UPCA (Uniform Phase and Chaotic Amplitude). Elisabeta a été à l'origine de la prise en compte des aspects spatiaux en incorporant la connexion des villes autour du globe via les flux de passagers utilisant les transports aériens. Il s'agissait d'une généralisation importante du point de vue des applications. Toujours en collaboration avec Bernard Cazelles, elle a ensuite commencé à s'intéresser à l'amélioration de l'identifiabilité des modèles épidémiologiques en considérant la phylogénie et les données de séroprévalence, avant que la pandémie de COVID-19 ne détourne son énergie et ses compétences.

En effet, au cours de cette pandémie Elisabeta a investi beaucoup de temps au service de la recherche sur l'épidémiologie de SARS-CoV-2 pour apporter sa pierre à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des dynamiques observées. Dans le cadre du travail [HVP+22], son expertise sur les modèles multi-souches acquise notamment dans le domaine du VIH a permis de proposer un nouveau modèle mathématique basé sur la susceptibilité des hôtes et d'étudier les conditions de circulation et la dynamique d'infection de nouveaux variants SARS-CoV-2 au moment de l'émergence du variant alpha en 2021, appliqué ensuite aux variants delta et omicron. Elle a également contribué à un article méthodologique sur la propagation de la COVID-19 en France et en Irlande [CCNVY+21].

A travers d'autres collaborations plus théoriques, elle a travaillé à comprendre le rôle des foyers et lieux de travaux dans la propagation de la maladie et à quantifier l'effet de la répartition des individus au sein de structures locales. En effet, dès que l'on ajoute ce type de structures locales à la propagation au sein d'une population générale bien mélangée, les approximations de la dynamique épidémique deviennent beaucoup plus subtiles, que ce soit au niveau de l'approximation par processus de branchement au début de l'épidémie ou à celui des équations différentielles décrivant la dynamique d'une épidémie déjà bien installée. L'encadrement de différents stages, puis la thèse (en cours) de Madeleine Kubasch ont permis d'explorer certaines de ces questions. Un premier travail [BDKV23] a mis en évidence l'importance de la répartition des individus au sein des structures et les conséquences en termes de choix de stratégies de télétravail. Il y est aussi proposé une réduction de modèle basée sur l'estimation de la vitesse de propagation de l'épidémie à son début. Récemment, Madeleine Kubasch a obtenu des approximations déterministes en grande population pour ces modèles, en s'appuyant sur une structuration en âge (via un processus à valeurs mesures) qui implique le temps restant d'infection [Kub23].

Pour finir, en collaboration avec Clémentine Prieur et Gildas Mazo, Elisabeta a contribué à développer des outils d'analyse de sensibilité pour des modèles compartimentaux stochastiques prenant en compte l'aléa démographique (ou aléa intrinsèque) expliqué par le fait que chaque individu d'une population a des caractéristiques qui lui sont propres. Ces modèles, tout comme les modèles déterministes, dépendent de nombreux paramètres tels que le temps moyen passé dans un compartiment, les probabilités de passer d'un compartiment à un autre, le nombre de contacts moyen d'un individu, paramètres qui sont souvent mal connus et peuvent varier selon les conditions environnementales ou les politiques sanitaires. Pour une meilleure compréhension et un meilleur contrôle de l'évolution de l'épidémie, il est intéressant d'étudier la sensibilité de tels modèles. Pour cela on définit une quantité d'intérêt, par exemple la sortie (spatio-)temporelle du modèle ou encore une quantité scalaire définie à partir de cette sortie, comme le temps d'extinction de l'épidémie. L'objectif est alors de quantifier la part de variabilité de cette quantité d'intérêt attribuable à l'aléa intrinsèque du modèle, aux paramètres incertains, ou encore à une interaction entre les deux. L'approche adoptée dans la thèse de Henri Mermoz

Kouye [Kou22], co-dirigée par Elisabeta, a consisté en deux étapes principales. La première s'appuie sur des algorithmes de simulation tels que l'algorithme de Gillespie [Gil76] ou l'algorithme Modified Next Reaction Method [And07] pour donner une représentation déterministe du processus en fonction des paramètres incertains et d'un vecteur aléatoire (ou suite de variables aléatoires) modélisant l'aléa intrinsèque et qu'on peut échantillonner. La deuxième étape consiste à calculer des indices de sensibilité globale [DVGIP21, SRA⁺08] à partir d'un échantillon entrées/sortie obtenu par évaluation de la quantité d'intérêt sur différents jeux de paramètres et différentes réalisations du vecteur modélisant l'aléa intrinsèque. L'expertise d'Elisabeta en modélisation et inférence pour l'épidémiologie, ainsi que sa très grande curiosité scientifique, ont été des éléments-clés dans la mise en place et l'accomplissement de cette thèse, à l'interface entre exploration numérique et modélisation en épidémiologie.

1.4 Transmission des savoirs

Elisabeta ne s'intéressait pas seulement à la transmission des pathogènes, elle avait aussi à coeur la transmission de ses propres connaissances. Au delà d'être toujours une source intarissable de conseils, de méthodes innovantes et d'idées originales pour ses collègues, elle voulait former les prochaines générations. Ainsi, il y a une quinzaine d'années elle avait relevé le défi de mettre sur pied, au sein d'un master de l'EHESP, ce qui deviendrait la première formation en modélisation des maladies infectieuses ouverte en France. Attirant toujours plus d'étudiants chaque année, des centaines d'entre eux pourraient aujourd'hui témoigner de son talent pour allier l'exigence mathématique à la nécessaire pédagogie permettant d'intéresser les publics les plus éloignés du domaine.

Elle a également dirigé 11 thèses et participé à l'encadrement de nombreux jeunes chercheuses et chercheurs, qu'elle aura marqués par sa curiosité, sa culture scientifique et son envie de travailler à l'interface de disciplines mathématiques entre lesquelles elle jonglait pour répondre aux différentes questions soulevées par ses projets de recherche. Sa capacité à faire collaborer des gens de divers horizons était très inspirante et enrichissante, d'autant qu'elle cherchait toujours à intégrer dans ces collaborations des jeunes chercheurs qui ont ainsi pu profiter de cette diversité thématique et, à plus long terme, s'y faire une place.

2 Un immense travail au service de la communauté

En parallèle de ses activités de recherche, Elisabeta a très activement contribué à l'animation des différentes communautés auxquelles elle appartenait, permettant là encore de créer des liens essentiels entre des chercheuses et chercheurs d'horizons très variés autour de problématiques nécessitant les regards croisés de plusieurs champs disciplinaires. La liste ci-dessous n'est en rien exhaustive.

2.1 Le séminaire SaMMBA

Elisabeta faisait partie du petit groupe de modélisateurs qui, il y a près de 15 ans, a mis en place le séminaire SaMMBA (Statistical And Mathematical Modeling in Biological Applications). Depuis sa création, il est organisé mensuellement à l'Institut Pasteur et vise à rassembler et à dynamiser la communauté de modélisation d'Ile de France en créant un rendez-vous régulier sur cette thématique, et ainsi une occasion de se retrouver et de générer des interactions. Chaque mois, des orateurs experts en modélisation nationaux et internationaux sont invités pour parler de leur recherche et présenter leurs travaux. Elisabeta a toujours été une membre très active de l'organisation des séminaires. Outre les financements qu'elle a apportés et qui ont permis d'inviter des orateurs internationaux, elle a largement contribué à la constitution du programme, invitant de nombreux collègues et permettant très souvent une ouverture vers la biologie ou les mathématiques. En effet, l'une des spécificités d'Elisabeta était son appartenance et son implication dans diverses communautés scientifiques tant en biologie, en épidémiologie humaine et animale, qu'en mathématiques. Malgré la distance MAIAGE-Pasteur, Elisabeta était très souvent présente au séminaire, elle s'intéressait à tout et avait systématiquement de multiples questions, souvent très pointues, et souvent méthodologiques. Passionnée et investie, elle questionnait avec persistance l'orateur pour aller au bout de sa réponse, toujours avec beaucoup de respect et de bienveillance.

2.2 La plateforme MODCOV19

En réaction à la crise sanitaire internationale causée par la pandémie de COVID-19, l'Institut national des sciences mathématiques et de leurs interactions du CNRS a mis en place dès mars 2020 une plateforme, MODCOV19, pilotée par une équipe interdisciplinaire de scientifiques venant d'organismes et de domaines de recherche différents. Dès sa création, Elisabeta a été l'un des piliers de ce comité de coordination. Riche de son expérience, dynamique et enthousiaste, elle a été immédiatement indispensable à l'équilibre entre les différentes thématiques et entre les différentes communautés représentées au sein de la plateforme. A un moment où la communication des connaissances sur l'épidémie était compliquée, altérée par une cacophonie d'informations contradictoires et souvent sans fondement scientifique, MODCOV19 a mobilisé et animé une communauté de 500 chercheurs et chercheuses qui ne demandaient qu'à apporter leur aide, cartographiant les projets de modélisation en réponse à la crise sanitaire indépendamment des institutions et disciplines dont ils émanaient.

Elisabeta a été sur tous les fronts : de l'animation d'un groupe de travail centré sur la modélisation des dynamiques épidémiques mis en place en concertation avec le Health Data Hub à l'organisation du groupe de travail MODCOV19 créé quelques mois plus tard, en passant par une intense activité de veille bibliographique, le suivi et le soutien de projets prometteurs et la mise en relation de collègues de communautés différentes pour le développement de travaux nécessitant une approche pluridisciplinaire. Ne comptant pas ses heures mais restant toujours discrète sur ses contributions personnelles pourtant nombreuses, elle a mis au service de la communauté le large spectre de ses compétences scientifiques et sa capacité exceptionnelle à faire se rencontrer et discuter les gens d'origines scientifiques différentes, pour permettre aux chercheurs et chercheuses impliqués ou intéressés par l'aide à la gestion de la crise sanitaire de se mobiliser en ayant le sentiment de faire partie d'une dynamique collective. Sans Elisabeta, sans sa bonne humeur, son dynamisme, sa force de travail et son envie de partage, MODCOV19 n'aurait pas eu la même trajectoire.

2.3 L'Action Coordonnée « Modélisation des Maladies Infectieuses »

A l'instar de MODCOV19, Elisabeta a participé activement à la mise en place de l'Action Coordonnée « Modélisation des Maladies Infectieuses » de l'ANRS-MIE. Celle-ci a débuté fin décembre 2020 par la création d'un groupe de travail de modélisateurs et modélisatrices des maladies infectieuses, centré sur les travaux autour de la COVID-19. Pendant plusieurs mois, ce groupe s'est réuni toutes les semaines pour discuter des travaux en cours. Lors de ces réunions, Elisabeta posait toujours des questions pertinentes et faisait des suggestions pour améliorer les analyses présentées, qui étaient souvent appelées à guider la définition des stratégies de contrôle de l'épidémie. Son esprit critique et sa grande connaissance du domaine et de sa littérature étaient une aide précieuse pour les chercheurs du groupe. Elisabeta a contribué à faire de ce groupe de travail un lieu d'échanges constructifs et agréables, importants dans cette période où la pandémie imposait un rythme de travail soutenu difficilement compatible avec celui de la relecture par les pairs.

Etant donné l'esprit de communauté qui s'est rapidement instauré et auquel Elisabeta a tant contribué, l'ensemble des équipes a souhaité inscrire ces échanges dans la durée, au delà de la COVID-19, via la création de l'Action Coordonnée au printemps 2021. Outre sa présence précieuse et toujours bénéfique aux différentes activités de l'AC, Elisabeta a rapidement pris en charge l'organisation de l'un des groupes de travail portant sur les modèles mésoscopiques de dynamiques épidémiques. Si ce thème correspondait parfaitement à ses intérêts de recherche personnels, elle en a également fait un lieu où se rencontrent des communautés peu habituées à interagir, mêlant modélisation, mathématiques, science des réseaux et approches basées sur les données. C'est dans cet esprit que le groupe de travail continue ses activités, contribuant à garder vivant cet enthousiasme qu'Elisabeta nourrissait pour une vision intégrée de la science, où chacun a sa place dans le respect de celle des autres.

3 Témoignages

Pour clore cet hommage, nous rassemblons ici quelques témoignages sur sa personnalité et ses qualités humaines remarquables.

« J'ai connu Eliza à l'automne 1992. Elle venait d'obtenir son baccalauréat dans le lycée de sa ville natale Tulcea (ville à l'embouchure du delta du Danube, là où le fleuve se verse dans la mer Noire), lycée où ses deux parents étaient enseignants. Nous étions un groupe d'une douzaine d'étudiants roumains qui avons obtenu des bourses octroyées par l'INSA de Lyon pour étudier dans le cadre de sa nouvelle formation EURINSA qui se proposait de former des ingénieurs européens.

Nous sommes partis depuis la ville de Timisoara (en Transylvanie) dans un bus bringuebalant et trop petit (si bien que certains parmi nous étaient juchés sur la pile de valises à l'arrière). Nous étions tous en joie de découvrir la France, munis de nos passeports flambants neufs en poche et assortis du précieux visa avec le tampon de la République française ; avec des rêves de découverte et d'accomplissement pleins la tête. Eliza avait un enthousiasme communicatif, elle parlait et riait (parfois en même temps) avec chaleur et projetait des tas de choses sur sa nouvelle vie en France et ses études. Eliza était férue de mathématiques et avait participé avec succès à des olympiades en Roumanie.

Lors de ses études dans le premier cycle EURINSA, Eliza a lié des amitiés profondes, s'intégrant parfaitement à la culture française et européenne, sans jamais oublier ses racines roumaines. Après son diplôme d'ingénieur en biosciences de l'INSA de Lyon, elle a continué des études approfondies en biologie, sans oublier sa passion pour les mathématiques.

Eliza était passionnée, chaleureuse, entière, sans compromis, exigeante envers elle-même, ses amis et ses proches. Ceux qui l'ont connue ne pourront pas oublier sa manière si unique et intense d'échanger, de partager, de comprendre, de reconforter et d'être une amie toujours présente. Elle a marqué nos vies et aujourd'hui, dans chaque moment heureux ou triste ou de décision, nous nous demandons "que dirait Eliza ? que ferait Eliza ?". »

Sorin Dumitrescu.

« Au-delà de ses qualités scientifiques, la première chose qui m'a frappée chez elle, c'était sa profonde bienveillance, accompagnée d'une énergie palpable et communicative. Cela faisait d'elle une excellente encadrante, motivante et optimiste, qui ne négligeait pas non plus l'aventure humaine qu'est une thèse. Ces qualités, elle les a gardées jusqu'au bout, ce dont je lui serai toujours reconnaissante. À nous thé-sards, elle aura laissé un héritage non seulement scientifique, mais également profondément humain. »
Madelaine Kubasch.

« Tout au long des trois années de ma thèse et jusqu'au dernier moment, Eliza a été un soutien pour moi et pour tous ses doctorants. Nous savions que nous pouvions compter sur elle pour les questions scientifiques et administratives. Je ne pense pas que nous aurions pu être mieux guidés. Elle nous manque déjà et nous manquera profondément. Mais malgré la tristesse que nous ressentons depuis son départ, nous pouvons tous nous sentir privilégiés d'avoir été guidés pendant notre formation de chercheurs par une personne aux qualités scientifiques et humaines aussi remarquables. »

Lina Cristancho-Fajardo.

« Eliza avait une façon particulière de suivre ses doctorant(e)s et stagiaires. Elle réussissait à combiner la rigueur scientifique et la dimension humaine. Ses remarques et ses questions étaient toujours pertinentes et sa grande expertise était un véritable atout car ses conseils et les orientations qu'elle nous suggérait étaient toujours avisés. Elle nous encourageait à nous intéresser à d'autres domaines des mathématiques et à élargir notre culture scientifique. Elle avait un profond goût pour les applications et a su nous le transmettre.

Elle pouvait toujours (je ne sais pas comment elle faisait) trouver du temps pour ses doctorants, pour relire en détail nos productions. Elle relevait nos insuffisances et nous faisait ses remarques avec beaucoup de pédagogie et de bienveillance. Malgré les hauts et les bas qui peuvent survenir durant une thèse, Eliza n'avait jamais fait montre d'impatience ou de colère. Les échanges étaient toujours agréables. Elle pouvait toujours trouver la manière et les mots pour encourager, motiver et soutenir moralement ses doctorants. Il était évident que le bien-être de ses doctorants lui tenait à cœur.

Au cours des quatre années que j'ai passées aux côtés d'Eliza, j'avais non seulement une directrice de thèse mais aussi une personne sur qui je pouvais compter. Elle était simplement extraordinaire. Elle m'a impressionné par sa culture scientifique, son énergie, sa force mentale et ses qualités remarquables. Ma directrice de thèse m'a suivi jusqu'au bout malgré son combat contre la maladie. Elle était présente à ma soutenance en dépit de son état de santé. Alors, à mon sens, il n'est plus nécessaire de dire quelle

encadrante hors pair elle était, ni quelle grande et forte personne elle a été. »

Henri Mermoz Kouye.

Références

- [All08] L.J.S. ALLEN : An introduction to stochastic epidemic models. *In Mathematical epidemiology*, pages 81–130. Springer, 2008.
- [And07] D.F. ANDERSON : A modified next reaction method for simulating chemical systems with time dependent propensities and delays. *Journal of Chemical Physics*, 127(21):214107, 2007.
- [BDKV23] V. BANSAYE, F. DESLANDES, M. KUBASCH et E. VERGU : The epidemiological footprint of contact structures in models with two levels of mixing. *arXiv:2303.05287*, 2023.
- [Bea15] G. BEAUNÉE : *Modélisation mécaniste multi-échelles de la propagation de Mycobacterium avium subsp paratuberculosis pour évaluer des stratégies de maîtrise régionales*. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, 2015.
- [BKTT13] K. BÜTTNER, J. KRIETER, A. TRAULSEN et I. TRAULSEN : Efficient interruption of infection chains by targeted removal of central holdings in an animal trade network. *PLoS ONE*, 8:e74292, 2013.
- [BS23] V. BANSAYE et M. SALVI : Branching process and homogenization for epidemics on spatial random graphs. *arXiv:2303.05287*, 2023.
- [BVC09] S. BALLESTEROS, E. VERGU et B. CAZELLES : Influenza A gradual and epochal evolution : Insights from simple models. *PLoS ONE*, 4:e7426, 2009.
- [BVJE17] G. BEAUNÉE, E. VERGU, A. JOLY et P. EZANNO : Controlling bovine paratuberculosis at a regional scale : towards a decision modelling tool. *Journal of Theoretical Biology*, 435:157–183, 2017.
- [CCNVY⁺21] B. CAZELLES, C. CHAMPAGNE, B. NGUYEN-VAN-YEN, C. COMISKEY, E. VERGU et B. ROCHE : A mechanistic and data-driven reconstruction of the time-varying reproduction number : Application to the COVID-19 epidemic. *PLoS Computational Biology*, 17(7):e1009211, 2021.
- [CF22] L. CRISTANCHO-FAJARDO : *Modélisation et optimisation de la prise de décision pour la gestion de maladies infectieuses se propageant sur des réseaux de métapopulations animales*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, 2022.
- [CFEV21] L. CRISTANCHO-FAJARDO, P. EZANNO et E. VERGU : Accounting for farmers’ control decisions in a model of pathogen spread through animal trade. *Scientific Report*, 11:9581, 2021.
- [CFEV22] L. CRISTANCHO-FAJARDO, P. EZANNO et E. VERGU : Dynamic resource allocation for controlling pathogen spread on a large animal metapopulation network. *Journal of the Royal Society Interface*, 19:20210744, 2022.
- [CFVB⁺22] L. CRISTANCHO-FAJARDO, E. VERGU, G. BEAUNÉE, S. ARNOUX et P. EZANNO : Learning and strategic imitation in modelling farmers’ dynamic decisions on Bovine Viral Diarrhoea vaccination. *Veterinary Research*, 53:102, 2022.
- [Dut14] B.L. DUTTA : *Modélisation spatio-temporelle de la propagation d’un agent pathogène dans une métapopulation bovine : application au virus de la diarrhée virale bovine (BVDV)*. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, 2014.
- [DVGIP21] S. DA VEIGA, F. GAMBOA, B. IOOSS et C. PRIEUR : *Basics and trends in sensitivity analysis : Theory and practice in R*. SIAM, 2021.
- [FVCG06] A. FLAHAULT, E. VERGU, L. COUDEVILLE et R.F. GRAIS : Strategies for containing a global influenza pandemic. *Vaccine*, 24:6751–6755, 2006.

- [Gil76] D.T. GILLESPIE : A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. *Journal of Computational Physics*, 22(4):403–434, 1976.
- [GLE⁺09] S. GAUCEL, B. LAROCHE, P. EZANNO, E. VERGU et S. TOUZEAU : Using singular perturbations to reduce an epidemiological model : application to Bovine Viral Diarrhoea Virus within-herd spread. *Journal of Theoretical Biology*, 258:426–436, 2009.
- [HBC⁺20] L. HERVÉ, N. BAREILLE, B. CORNETTE, P. LOISEAU et S. ASSIÉ : To what extent does the composition of batches formed at the sorting facility influence the subsequent growth performance of young beef bulls ? a French observational study. *Prevent. Vet. Med.*, 176:104936, 2020.
- [HGM⁺16] P. HOSCHEIT, S. GEERAERT, H. MONOD, C.A. GILLIGAN, J. FILIPE, E. VERGU et M. MOSLONKA-LEFEBVRE : Dynamical network models for cattle trade : Towards economy-based epidemic risk assessment. *Journal of Complex Networks*, 5(4):604–624, 2016.
- [HVP⁺22] T. HASCHKA, E. VERGU, C. POLETO, B. ROCHE et L. OPATOWSKI : Retrospective analysis of SARS-CoV-2 omicron invasion over delta in French regions in 2021-22 : a status-based multi-variant model. *BMC Inf. Dis.*, 22(4):815, 2022.
- [Kou22] H.M. KOUYE : *Sensitivity analysis approaches for stochastic models. Application to compartmental models in epidemiology*. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 2022.
- [KR08] M.J. KEELING et P. ROHANI : *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, 2008.
- [Kub23] M. KUBASCH : Large population limit for a multilayer SIR model including households and workplaces. *arXiv : 2305.17064*, 2023.
- [LMVG⁺06] A. LE MENACH, E. VERGU, R.F. GRAIS, D.L. SMITH et A. FLAHAULT : Key strategies for reducing spread of avian influenza among commercial poultry holdings : lessons for transmission to humans. *Proc. R. Soc. B.*, 273:2467–2475, 2006.
- [LVF06] J. LEGRAND, E. VERGU et A. FLAHAULT : Real-time monitoring of the influenza vaccine field effectiveness. *Vaccine*, 24:6605–6611, 2006.
- [MJAV⁺21] T. MOREL-JOURNEL, S. ASSIÉ, E. VERGU, J.-B. MERCIER, F. BONNET-BEAUGRAND et P. EZANNO : Minimizing the number of origins in batches of weaned calves to reduce their risks of developing bovine respiratory diseases. *Veterinary Research*, 52:5, 2021.
- [MJEV22] T. MOREL-JOURNEL, P. EZANNO et E. VERGU : Rewiring cattle movements to limit infection spread. *bioRxiv : 2022.08.24.505123*, 2022.
- [MJHA⁺20] T. MOREL-JOURNEL, L. HERVÉ, S. ASSIÉ, J.-B. MERCIER, E. VERGU, P. EZANNO et N. BAREILLE : Pourquoi et comment repenser les pratiques d’allotement des broutards en vue de l’engraissement ? *Renc. Rech. Ruminants*, 25:3–8, 2020.
- [MJMB⁺21] T. MOREL-JOURNEL, J.-B. MERCIER, N. BAREILLE, E. VERGU et P. EZANNO : Selecting sorting centres to avoid long distance transport of weaned beef calves. *Scientific Report*, 11:1289, 2021.
- [MLGM⁺16] M. MOSLONKA-LEFEBVRE, C.A. GILLIGAN, H. MONOD, C. BELLOC, P. EZANNO, J.A.N. FILIPE et E. VERGU : Market analyses of livestock trade networks to inform the prevention of joint economic and epidemiological risks. *Journal of the Royal Society Interface*, 13(116):20151099, 2016.
- [Mon19] P. MONTAGNON : *Dynamiques de populations et processus épidémiques sur des réseaux d’échanges*. Thèse de doctorat, Université Paris Saclay, 2019.
- [Pan15] P. PANDIT : *Regional spread and control of Q fever in dairy cattle herds : a multiscale modelling approach*. Thèse de doctorat, Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, 2015.
- [QBA⁺19] L. QI, G. BEAUNÉE, S. ARNOUX, B.L. DUTTA, A. JOLY, E. VERGU et P. EZANNO : Neighbourhood contacts and trade movements drive the regional spread of bovine viral diarrhoea virus (BVDV). *Veterinary Research*, 50(1):30, 2019.

- [QVDE17] L. QI, E. VERGU, B.L. DUTTA et P. EZANNO : Modeling bovine viral diarrhea virus (BVDV) spread between dairy cattle farms at a regional scale : relative contribution of two between-herd transmission pathways. *In Proceedings of the Conference of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine (SVEPM)*. 2017.
- [RAF10] O. RAT-ASPERT et C. FOURICHON : Modelling collective effectiveness of voluntary vaccination with and without incentives. *Preventive Veterinary Medicine*, 93(4):265–275, 2010.
- [SRA⁺08] A. SALTELLI, M. RATTO, T. ANDRES, F. CAMPOLONGO, J. CARIBONI, D. GATELLI, M. SAISANA et S. TARANTOLA : *Global sensitivity analysis : The primer*. John Wiley & Sons, 2008.
- [TLB12] M. TINSLEY, F.I. LEWIS et F. BRÜLISAUER : Network modeling of BVD transmission. *Veterinary Research*, 43(1):11, 2012.
- [VBE10a] E. VERGU, H. BUSSON et P. EZANNO : Impact of the infection period distribution on the epidemic spread in a metapopulation model. *PLOS ONE*, 5(2):1–16, 2010.
- [VBE10b] E. VERGU, H. BUSSON et P. EZANNO : Impact of the infection period distribution on the epidemic spread in a metapopulation model. *PLoS ONE*, 5(2):e9371, 2010.
- [Ver03] E. VERGU : *Modélisation des dynamiques lymphocytaires et virales intra-hôte au cours de l'infection à VIH*. Thèse de doctorat, Université Paris 6, 2003.
- [Ver04] E. VERGU : Available clinical markers of treatment outcome integrated in mathematical models to guide therapy in HIV infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53:140–143, 2004.
- [VGS⁺06] E. VERGU, R.F. GRAIS, H. SARTER, J.P. FAGOT, B. LAMBERT, A.-J. VALLERON et A. FLAHAULT : Medication sales and syndromic surveillance, France. *Emerging infectious diseases*, 12(3):416, 2006.
- [VMG02] E. VERGU, A. MALLET et J.-L. GOLMARD : The role of resistance characteristics of viral strains in the prediction of the response to antiretroviral therapy in HIV infection. *JAIDS*, 30:263, 2002.
- [VMG05] E. VERGU, A. MALLET et J.-L. GOLMARD : A modeling approach to the impact of HIV mutations on the immune system. *Computers in Biology and Medicine*, 35:1–24, 2005.