



HAL
open science

Modèles structurés et applications en dynamique des populations

Ramsès Djidjou-Demasse

► **To cite this version:**

Ramsès Djidjou-Demasse. Modèles structurés et applications en dynamique des populations. Equations aux dérivées partielles [math.AP]. Université Le Havre Normandie, 2022. tel-03700629

HAL Id: tel-03700629

<https://hal.science/tel-03700629>

Submitted on 21 Jun 2022

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.

Manuscrit

présenté pour l'obtention de

L'HABILITATION À DIRIGER DES RECHERCHES

Université Le Havre Normandie

Spécialité : 26 / Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

par

Ramsès Djidjou-Demasse

de l'Institut de Recherche pour le Développement

Modèles structurés et applications en dynamique des populations

Soutenue le 20 juin 2022, devant le jury composé de :

| | |
|--------------------------|---|
| Pierre Auger | Directeur de Recherche, IRD |
| Moulay Ahmed Aziz-Alaoui | Professeur des universités, Université Le Havre Normandie |
| Arnaud Ducrot | Professeur des universités, Université Le Havre Normandie |
| Sylvain Gandon | Directeur de Recherche, CNRS |
| Elisabeth Logak | Professeur des universités, Université de Cergy-Pontoise |

Suite aux rapports de :

| | |
|----------------|---|
| Jérôme Coville | Directeur de Recherche, INRAe |
| Diaraf Seck | Professeur des universités, Université Cheikh-Anta-Diop |
| Amandine Véber | Directrice de Recherche, CNRS |

Remerciements

C'est un grand plaisir pour moi de remercier les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de ce parcours scientifique (et qui j'espère continue d'ailleurs).

Mes premiers mots iront mes anciens directeurs de thèse (Samuel Bowong, Arnaud Ducrot, Yves Emvudu, Boulchard Mewoli, Jean-Jules Tewa) pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche et pour leur soutien et leur disponibilité, mais aussi pour leur soutien et conseils constructifs. Un merci particulier à Arnaud Ducrot pour avoir accepté de parrainer cette habilitation. Merci également à Jean-Baptiste Burie et Frédéric Fabre pour m'avoir 'poussé' en tant que postdoctorant durant mon séjour à Bordeaux, particulièrement F² pour ses conseils et sa bienveillance constante. Je remercie chaleureusement mon UMR d'affectation (MIVEGEC), qui a su m'y accueillir depuis mon recrutement en 2018. Un merci particulier à la team PEV pour nos échanges et discussions toujours très constructives. Mes sincères remerciements vont aux membres de mon jury pour m'avoir fait l'honneur d'y participer. Je suis très reconnaissant de leur relecture approfondie et de l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux. De nombreuses collaborations et échanges avec des collègues en mathématiques et biologie ont enrichi mon activité de recherche. Je remercie tous mes collaborateurs et n'oublie personne.

Mes derniers remerciements (*et pas les moindres*) vont à mes amis et ma famille. Merci à mes amis pour leur soutien et pour tous les moments agréables partagés ensemble. Merci à ma famille (votre présence est très précieuse) pour son soutien, sa patience et son encouragement tout au long de ces années.

Table des matières

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introduction générale | 3 |
| 1.1 | Importance des modèles structurés en dynamique des populations | 4 |
| 1.2 | Conséquences des modèles structurés sur la dynamique des populations | 7 |
| 1.3 | Gestion optimale des épidémies | 13 |
| 2 | Modèles structurés et contrôle des épidémies | 20 |
| 2.1 | Abstraction des modèles structurés | 20 |
| 2.2 | Le \mathcal{R}_0 et modèles structurés | 23 |
| 2.3 | Modèles structurés et gestion optimale des épidémies | 27 |
| 3 | Modèles structurés et dynamique épidémio-évolutive | 33 |
| 3.1 | Hétérogénéité et attracteurs évolutifs | 33 |
| 3.2 | Équilibre évolutif monomorphe ou polymorphe | 38 |
| 3.3 | Phénomène de concentration et métastabilité | 42 |
| 4 | Perspectives | 48 |

Chapitre 1

Introduction générale

La dynamique des populations est une discipline scientifique faisant intervenir de nombreux domaines : mathématiques, sciences sociales, biologie, etc. C'est une discipline qui s'intéresse à la description des variations au cours du temps de systèmes (complexes ou non). Elle s'ouvre sur une importante diversité structurale et méthodologique de modèles mathématiques, dont les principales catégories peuvent être distinguées selon leur degré de réalisme, illustré en Figure 1.1. En effet, les systèmes mathématiques issue de la dynamique des populations servent à décrire la dynamique d'une ou plusieurs populations en faisant intervenir une ou plusieurs variables structurantes : le temps absolu, l'âge des hôtes, l'âge de leurs infections, leur statut immunologie, le temps de séjour dans un stade épidémiologique, la diversité des agents pathogènes, leur position spatiale, etc. Dans ce contexte, je mentionne ici un article de vulgarisation, co-écrit avec mes collaborateurs Christian Selinger et Mircea T. Sofonea, autour des enjeux et diversité de la modélisation en épidémiologie mathématique [27]. Le temps est essentiel puisqu'il sous-tend la description des variations continues de ces systèmes appelés dynamiques, majoritairement formalisés sous forme d'équations différentielles ordinaires (EDO), voir par *ex.* [54]. Plus rarement, le temps peut être considéré discontinu (à l'instant des données quotidiennes), le système prenant alors la forme de suites récurrentes. Par *ex.*, pour la modélisation de la propagation du COVID-19, nous avons montré qu'une telle approche peut considérablement améliorer la précision de l'ajustement du modèle mathématique aux données épidémiologiques [90]. En plus du temps absolu, il peut être intéressant/ utile de considérer une autre variable structurante dans le système considéré, conduisant ainsi à un système (ou modèle) structuré. Le formalisme autour de cette seconde variable structurante peut alors se faire soit de façon discrète, par une succession d'EDOs, ou de façon continue. Avec ce formalisme continu, le système dynamique est alors, par exemple, régi par des équations aux dérivées partielles (EDPs), voir par *ex.* [70] où les auteurs traitent des questions importantes dans l'étude des modèles de population structurés en biologie et en épidémiologie.

La suite de ce document repose essentiellement sur certains de mes articles que je présente succinctement aux Chapitres 2 et 3. Mais, il me semble utile d'essayer de leur donner un fil conducteur commun, plutôt que de résumer ces articles un par un. Dans cette optique, je vais discuter quelques points généraux sur les modèles structurés en dynamique des populations et la gestion optimale des épidémies dans ce chapitre introductif.

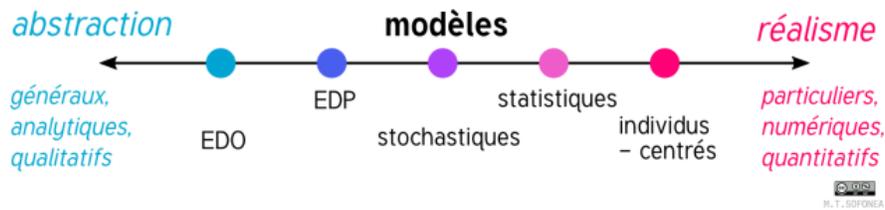


FIGURE 1.1 – Principales catégories méthodologiques de modèles rencontrés en dynamique des populations. EDO : équations différentielles ordinaires. EDP : équations aux dérivées partielles. La notion de 'réalisme' ici doit se comprendre comme une tendance à représenter le système observé au détail près.

1.1 Importance des modèles structurés en dynamique des populations

La structure par âge de la population est un déterminant clé connu des maladies respiratoires aiguës (que je prends à titre d'exemple exemple), en particulier en ce qui concerne la gravité de l'infection. En effet, les enfants sont considérés comme responsables de la majeure partie de la transmission du virus de la grippe [9], mais le fardeau des hospitalisations et de la mortalité qui en découle est largement supporté par les personnes de plus de 65 ans [71, 94]. Par exemple, bien que beaucoup de choses restent inconnues sur les épidémies de COVID-19, les preuves à ce jour suggèrent que la mortalité parmi les personnes testées positives pour le coronavirus est considérablement plus élevée aux âges plus avancés et proche de zéro pour les jeunes enfants [79, 96]. De plus, il a été rapporté que l'infectiosité d'un individu varie en fonction du temps écoulé depuis l'infection [38], qui est connue pour affecter la propagation de l'épidémie [1, 37, 49, 55]. Divers modèles épidémiologiques permettent l'un ou l'autre type de structure [23, 52, 69, 72], à commencer par un article fondateur des années 1920 [55]. Un modèle pour la dynamique de ces infections respiratoires devrait être, à minima, structuré à la fois par un âge de l'hôte et un âge de l'infection. Cette double structuration peut être soit de manière discrète, formalisme que j'aborde ici avec mes collègues de mon unité MIVEGEC [90], soit de manière continue. Pour ce formalisme continu, j'ai supervisé les recherches post-doctorales de Quentin Richard au sein de l'unité à travers lesquelles nous avons développé un modèle prenant en compte cette structure double comme des variables continues [82]. Une telle structure double et continue est particulièrement adaptée pour une infection telle que la COVID-19, car, en plus de prendre en compte la structure par âge de la population hôte, ainsi que le gradient de gravité de la maladie, des symptômes bénins aux symptômes critiques, cette structure continue capture facilement la variation de l'infectiosité en fonction du temps écoulé depuis l'infection, et aide à considérablement réduire le nombre de compartiments pour le modèle mis en oeuvre.

Grâce au travail de Bastien Reyné [81], doctorant dans l'unité et dont je contribue à l'encadrement, nous avons montré que le taux de vaccination observé à lui seul ne suffit pas à contrôler l'épidémie, et une analyse de sensibilité globale a mis en évidence une énorme incertitude attribuable à la matrice de contact structurée par âge. En effet, la Figure 1.2 révéla que la matrice de contact entre les classes d'âge contribue de manière frappante à plus

de variance dans les hospitalisations quotidiennes qu'une augmentation liée à la virulence du variant préoccupant lui-même. Ce rôle prédominant est quelque peu surprenant car, bien qu'il existe des différences de susceptibilité aux infections en fonction de l'âge, les différences les plus fortes apparaissent dans le taux de létalité par rapport à l'âge.

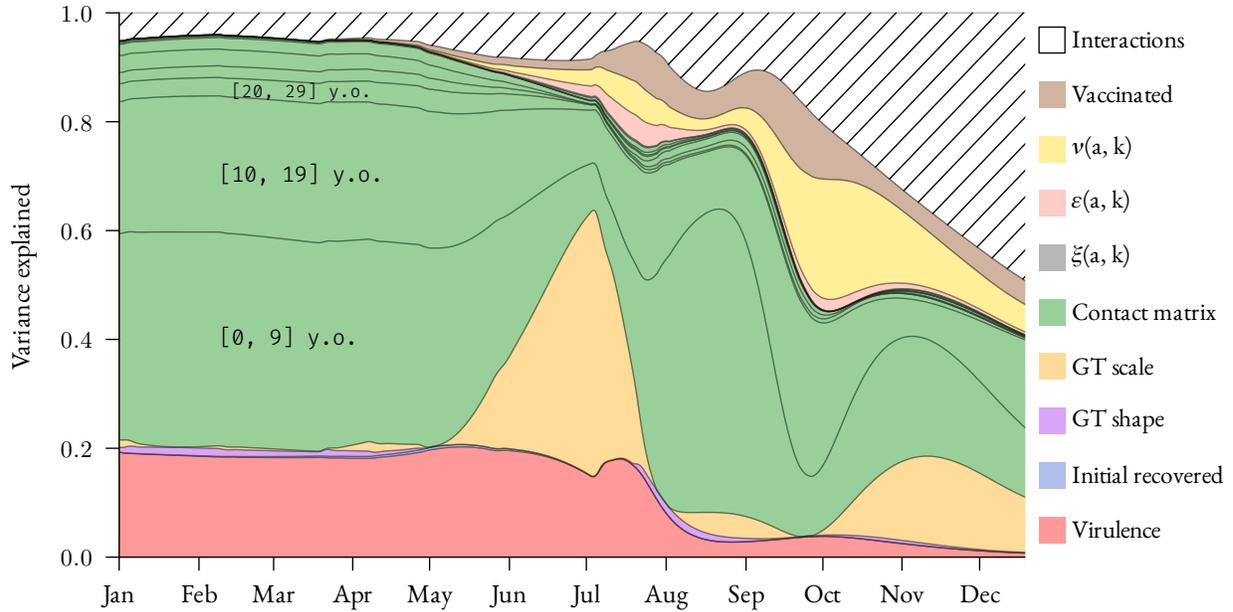


FIGURE 1.2 – **Analyse de sensibilité temporelle.** Illustration des principaux indices de Sobol pour chaque pas de temps. Ces indices donnent la variance relative expliquée par chaque paramètre. Il y a 9 paramètres associés à la matrice de contact correspondant au taux d'infection pour chaque classe d'âge du plus jeune au plus âgé (de bas en haut). 'virulence' = virulence (accrue) du variant préoccupant. $\varepsilon(a, k)$ = réduction de l'infectiosité d'une personne d'âge a , vaccinée depuis une durée k . $\nu(a, k)$ = réduction des formes graves d'une personne d'âge a , vaccinée depuis une durée k . $\xi(a, k)$ = réduction de la contagiosité d'une personne d'âge a , vaccinée depuis une durée k . GT = temps de génération (temps entre l'infection et la transmission ultérieure).

Un autre exemple de l'impact de cette structuration de la population et l'hétérogénéité individuelle dans la dynamique d'une épidémie concerne la transmission de l'hépatite virale B –HVB. En effet, le risque d'infection chronique est inversement lié à l'âge au moment de l'infection : environ 90% des nourrissons infectés et 30% des enfants infectés âgés de moins de 5 ans contractent une infection chronique, contre 5% d'adultes. Cette différence dans l'évolution de l'infection introduit naturellement une susceptibilité différentielle. La probabilité d'évoluer vers une infection asymptomatique à HVB est inversement proportionnelle à l'âge au moment de l'infection (Figure 1.3). Cette infectivité différentielle justifie le modèle structuré pour l'HVB que j'ai proposé durant ma thèse de doctorat à l'Université de Yaoundé 1 [24].

La structuration multiple des modèles mathématiques est également importante pour des maladies à transmission vectorielle comme le paludisme humain. En effet, outre la dépendance à l'âge du taux de mortalité naturelle de la population humaine, l'âge joue également un rôle important dans la dynamique de transmission du paludisme. En effet, en 2019, environ 67%

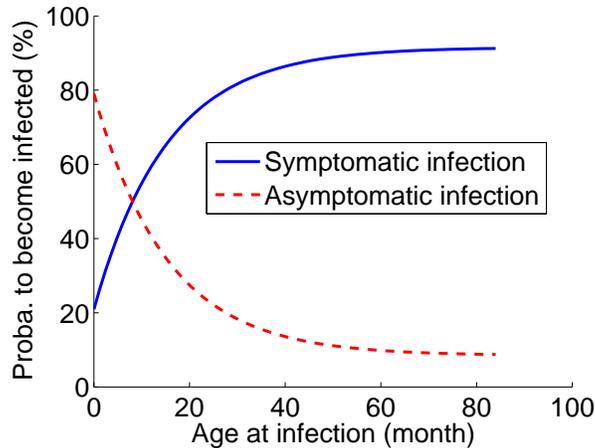


FIGURE 1.3 – Probabilité de passer à une infection à HVB symptomatique ou asymptomatique suivant l’âge à l’infection.

de décès concernaient la population la plus jeune, c’est-à-dire moins de 5 ans (OMS). En outre, il devient clair que le réservoir infectieux humain dépend également de l’âge, les enfants de 5 à 15 ans représentant la source la plus importante d’infection pour les moustiques [17, 36]. Il est alors crucial de prendre en compte une structure par âge dans la population hôte [41, 63]. Un autre facteur clé est le temps écoulé depuis qu’un hôte humain est infecté. C’est particulièrement pertinent puisque la production de gamétocytes (formes sexuelles de parasites du paludisme) au sein d’un hôte humain est fortement liée au temps écoulé depuis que l’hôte est infecté. Nous avons récemment, avec mes collègues Nicole Mideo, Arnaud Ducrot et Gaëthan Texier, proposé un travail dans lequel cet aspect est explicitement formalisé via un modèle mathématique [29]. De plus, il existe une relation claire entre la densité de gamétocytes et la probabilité de transmission par piqûre de l’homme au moustique [16]. Des travaux récents [5, 91] ont souligné l’importance de la sénescence des moustiques dans le cadre de la procédure de modélisation dans les populations de moustiques. Dans la littérature, la prise en compte de l’âge chronologique des moustiques est assez marginale [85]. Cette considération est pourtant importante puisque les moustiques vivent en moyenne 14 jours [14, 85], tandis que la période d’incubation extrinsèque [78] est en moyenne de 11-12 jours [14]. Par conséquent, un moustique qui s’infecte à la fin de sa vie n’infectera probablement jamais aucun humain. La probabilité de transmission des moustiques à l’homme devrait donc dépendre à la fois de l’âge chronologique et de l’âge d’infection des moustiques. Nous avons ainsi proposé, avec Quentin Richard durant son séjour post-doctoral au sein de l’unité sous mon mentorat, un modèle de transmission du paludisme à vecteur humain avec une triple structure continue : âge (humain et vecteur), durée depuis l’infection (humain et vecteur) et déclin de l’immunité humaine après une infection [83].

Bien que les modèles structurés soient incontournables pour mieux décrire certains aspects d’un système biologique ou physique, le choix du formalisme de la structure elle-même n’est pas toujours une évidence : modèle structuré discret ou continu ? Par exemple, dans le cas du paludisme intra-hôte humain, bien que les deux formalismes (discret et continu) peuvent assez bien estimer la dynamique parasitaire réelle, un grand très nombre de compartiments

sont tout de même nécessaire pour le cas discret. Nous discutons très précisément ce point dans un travail récent [29].

1.2 Conséquences des modèles structurés sur la dynamique des populations

Intéressons-nous à présent aux conséquences des modèles structurés sur la dynamique d'un système. En effet, ces variables structurelles permettent non seulement une meilleure description et prise en compte de processus naturels, mais aussi de voir émerger certaines propriétés totalement absentes dans le système sans la structuration. Cela a des conséquences aussi bien sur la dynamique de court terme que celle de long terme du système considéré. Déclinons cette idée générale, qui me semble importante, sous quelques exemples.

1.2.1 Conséquences de court terme sur la dynamique d'un système

Ici, prenons l'exemple de la dynamique de court terme (ou épidémiologique) du paludisme humain. A l'échelle inter-hôte, et sans trop rentrer dans les détails que nous donnons dans cet article [83], considérons une population humain-moustique structuré par âge, temps écoulé depuis l'infection et déclin de l'immunité (Figure 1.4).

On définit le nombre total d'humains et de moustiques au temps t comme suit

$$N_h(t) = \int_0^\infty S_h(t, a) da + \int_0^\infty \int_0^\infty I_h(t, a, \tau) da d\tau + \int_0^\infty \int_0^\infty R_h(t, a, \eta) da d\eta,$$

$$N_m(t) = \int_0^\infty S_m(t, a) da + \int_0^\infty \int_0^\infty I_m(t, a, \tau) da d\tau.$$

Les nouveau-nés humains sont recrutés à un taux constant Λ_h . Le taux de mortalité naturelle des humains âgés de a est de $\mu_h(a)$, et s'ils sont infectés depuis le temps τ , la mortalité induite par la maladie est de $\nu_h(a, \tau)$. La force d'infection des moustiques aux humains au temps t — $\lambda_{m \rightarrow h}(t, a) = S_h(t, a) \frac{N_m(t)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_m(s, \tau) \frac{I_m(t, s, \tau)}{N_m(t)} ds d\tau$ — est défini comme le produit de la proportion des moustiques d'âge s et infectés depuis le temps τ $I_m(t, s, \tau)/N_m(t)$, le nombre de piqûres de moustiques par humain et par temps $\theta N_m(t)/N_h(t)$ et la probabilité de transmission de la maladie des moustiques aux humains $\beta_m(s, \tau)$. Les humains d'âge s et infectés depuis le temps τ guérissent de la maladie au taux $\gamma_h(s, \tau)$, obtiennent une immunité temporaire contre l'infection qu'ils perdent au taux $k_h(s, \eta)$ après une durée η de récupération. Les moustiques nouveau-nés sont générés au taux Λ_m . Le taux de mortalité des moustiques sains d'âge de a est de $\mu_m(a)$, et s'ils sont infectés depuis le temps τ , le taux de mortalité est de $\nu_m(a, \tau)$. La force d'infection des humains aux moustiques au temps t — $\lambda_{h \rightarrow m}(t, a) = S_m(t, a) \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_h(s, \tau) \frac{I_h(t, s, \tau)}{N_h(t)} ds d\tau$ — est défini comme le produit de la probabilité de transmission de la maladie d'un humain d'âge de s et infecté depuis le temps τ au moustique $\beta_h(s, \tau)$, le taux de piqûres par moustique θ et la proportion d'humain

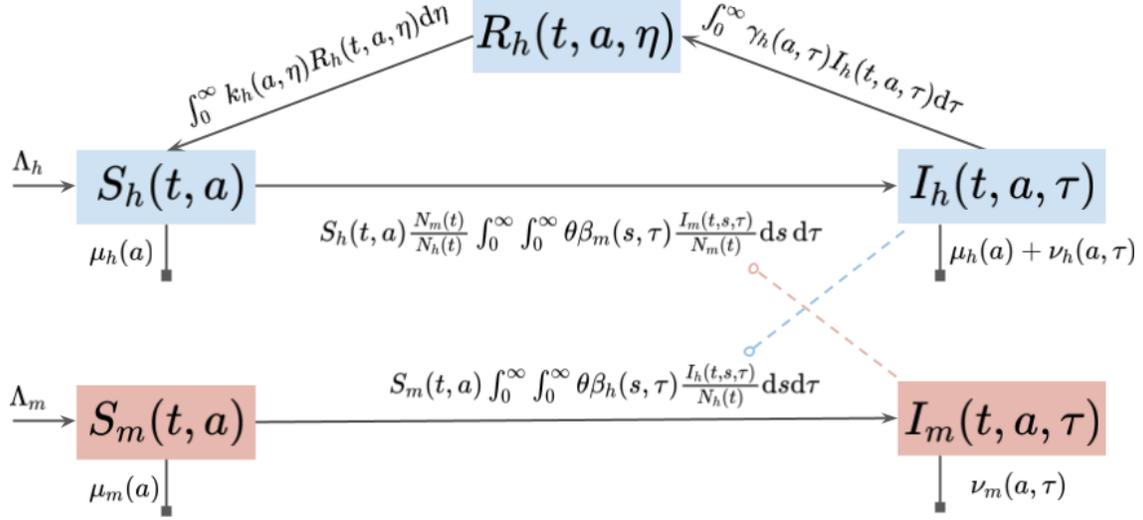


FIGURE 1.4 – **Diagramme illustrant les interactions entre les humains (indice h) et les moustiques (indice m).** Les nouveau-nés humains sont recrutés à un taux constant Λ_h . Le taux de mortalité naturelle des humains d'âge a est de $\mu_h(a)$, et s'ils sont infectés depuis le temps τ , la mortalité induite par la maladie $\nu_h(a, \tau)$. La force d'infection des moustiques aux humains au temps t — $\frac{N_m(t)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_m(s, \tau) \frac{I_m(t, s, \tau)}{N_m(t)} ds d\tau$ — est défini comme le produit de la proportion des moustiques d'âge s et infectieux depuis le temps τ $I_m(t, s, \tau)/N_m(t)$, le nombre de piqûres de moustiques par humain et par temps $\theta N_m(t)/N_h(t)$, et la probabilité de transmission de la maladie des moustiques aux humains $\beta_m(s, \tau)$. Les humains d'âge s et infectés depuis le temps τ guérissent au taux $\gamma_h(s, \tau)$ et obtiennent une immunité temporaire contre l'infection qu'ils perdent au taux $k_h(s, \eta)$ après un durée η de guérison. Les moustiques nouveau-nés sont générés au taux Λ_m . Le taux de mortalité naturelle des moustiques d'âge a est de $\mu_m(a)$, et s'ils sont infectés depuis le temps τ , le taux de mortalité induit par la maladie est $\nu_m(a, \tau)$. La force d'infection des humains aux moustiques au temps t — $\int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_h(s, \tau) \frac{I_h(t, s, \tau)}{N_h(t)} ds d\tau$ — est défini comme le produit de la probabilité de transmission de la maladie $\beta_h(s, \tau)$ d'un humain d'âge s et infecté depuis le temps τ au moustique, le taux de piqûres de moustiques θ , et la proportion d'humain infectieux $I_h(t, s, \tau)/N_h(t)$. Les lignes avec un carré à la fin indiquent la mortalité, tandis que les flèches indiquent les taux de transition entre deux compartiments. Les lignes pointillées pour le processus d'infection visent à montrer que les deux populations (humains et moustiques) sont liées puisque les moustiques contaminent les humains et inversement.

infectieux $I_h(t, s, \tau)/N_h(t)$. Le modèle dynamique s'écrit

$$\left\{ \begin{array}{l} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) S_h(t, a) = \int_0^\infty k_h(\eta) R_h(t, a, \eta) d\eta - \mu_h(a) S_h(t, a) - \lambda_{h \rightarrow h}(t, a) \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) I_h(t, a, \tau) = -(\mu_h(a) + \nu_h(a, \tau) + \gamma_h(a, \tau)) I_h(t, a, \tau), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \eta} \right) R_h(t, a, \eta) = -(\mu_h(a) + k_h(\eta)) R_h(t, a, \eta), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) S_m(t, a) = -\mu_m(a) S_m(t, a) - \lambda_{h \rightarrow m}(t, a), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) I_m(t, a, \tau) = -\nu_m(a, \tau) I_m(t, a, \tau), \end{array} \right. \quad (1.1)$$

pour tout $(t, a, \tau, \eta) \in (0, \infty)^4$ et est associé aux conditions aux limites suivantes :

$$\begin{cases} S_h(t, 0) = \Lambda_h, & S_m(t, 0) = \Lambda_m, \\ I_h(t, a, 0) = \lambda_{m \rightarrow h}(t, a), & I_h(t, 0, \tau) = 0, \\ R_h(t, a, 0) = \int_0^\infty \gamma_h(a, \tau) I_h(t, a, \tau) d\tau, & R_h(t, 0, \eta) = 0, \\ I_m(t, a, 0) = \lambda_{h \rightarrow m}(t, a), & I_m(t, 0, \tau) = 0 \end{cases} \quad (1.2)$$

et la donnée initiale (à $t = 0$) :

$$\begin{cases} S_h(0, a) = S_{h,0}(a), & I_h(0, a, \tau) = I_{h,0}(a, \tau), & R_h(0, a, \eta) = R_{h,0}(a, \eta), \\ S_m(0, a) = S_{m,0}(a), & I_m(0, a, \tau) = I_{m,0}(a, \tau), \end{cases} \quad (1.3)$$

pour tout $(a, \eta, \tau) \in \mathbb{R}_+^3$.

Cette structuration a des conséquences importantes sur les composantes épidémiologiques et entomologiques du système hôte-vecteur. En effet, le nombre de nouvelles infections chez l'homme qu'un humain provoque au cours de sa période infectieuse est donné par \mathcal{R}_0^2 , où \mathcal{R}_0 est le nombre de reproduction de base caractérisé comme le rayon spectral d'un opérateur linéaire défini ici de $L^1(\mathbb{R}_+)$ vers lui même, et généralement appelé opérateur de seconde génération [21, 53]. On a (voir [83])

$$\mathcal{R}_0^2 = \underbrace{\frac{\Lambda_m \int_0^\infty \pi_m(s) ds}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds}}_{\text{ratio moustique/humain}} \times \underbrace{\theta^2 \int_0^\infty \int_0^\infty \mathcal{K}_{m \rightarrow h}(\xi, \tau) d\xi d\tau}_{\text{taux de transmission du moustique à l'homme}} \times \underbrace{\int_0^\infty \int_0^\infty \mathcal{K}_{h \rightarrow m}(\xi, \tau) d\xi d\tau}_{\text{taux de transmission de l'homme au moustique (par piqûre)}} \quad (1.4)$$

avec

$$\begin{aligned} \pi_h(a) &= e^{-\int_0^a \mu_h(s) ds}, & \pi_m(a) &= e^{-\int_0^a \mu_m(s) ds}, \\ \mathcal{K}_{h \rightarrow m}(\xi, \tau) &= \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\nu_h(\sigma + \xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma + \xi, \sigma)) d\sigma} \frac{\pi_h(\xi + \tau)}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds}, \\ \mathcal{K}_{m \rightarrow h}(\xi, \tau) &= \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma + \xi, \sigma) d\sigma} \frac{\pi_m(\xi + \tau)}{\int_0^\infty \pi_m(s) ds}. \end{aligned}$$

Ici, $\mathcal{K}_{h \rightarrow m}(\xi, \tau)$ décrit l'infectiosité d'un humain avec l'âge $\xi + \tau$ et le temps écoulé depuis l'infection τ . Il quantifie la proportion de piqûres de moustiques sensibles sur des humains infectieux d'âge $\xi + \tau$, et le temps écoulé depuis l'infection τ , qui infectent les moustiques. Plus précisément, elle est donnée par le produit entre $\beta_h(\tau + \xi, \tau)$ la probabilité de transmission de la maladie, et

$$e^{-\int_0^\tau (\nu_h(\sigma + \xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma + \xi, \sigma)) d\sigma} \frac{\pi_h(\xi + \tau)}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds}$$

c'est le taux de survie d'un humain infecté avec l'âge $\xi + \tau$ et le temps écoulé depuis l'infection τ . De même, $\mathcal{K}_{m \rightarrow h}(\xi, \tau)$ est l'infectiosité d'un moustique avec l'âge $\xi + \tau$ et le temps écoulé

depuis l'infection τ , ie, la proportion de piqûres de moustiques infectieux, avec l'âge $\xi + \tau$ et le temps écoulé depuis l'infection τ , qui infectent les humains sensibles.

En multipliant $\mathcal{K}_{m \rightarrow h}(\xi, \tau)$ par le taux de piqûre des moustiques et en intégrant sur tous les âges chronologiques et infectieux ξ et τ , on obtient la capacité vectorielle (ou alternativement le taux de reproduction quotidien du vecteur) et défini comme le nombre attendu de piqûres de moustiques infectieux qui surviendraient finalement de tous les moustiques qui piqueraient une seule personne pleinement infectieuse en une seule journée. Plus précisément, (1.4) prend la forme

$$\mathcal{R}_0^2 = V_C \times \int_0^\infty \int_0^\infty \mathcal{K}_{h \rightarrow m}(\xi, \tau) d\xi d\tau,$$

où V_C est la capacité vectorielle donnée par

$$V_C = \theta^2 \frac{\Lambda_m \int_0^\infty \pi_m(s) ds}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^\infty \int_0^\infty \mathcal{K}_{m \rightarrow h}(\xi, \tau) d\xi d\tau.$$

La formule ci-dessus de V_C met en évidence l'effet dépendant de l'âge sur la capacité vectorielle et généralise la formule classique de la capacité vectorielle. En effet, lorsque le taux de mortalité naturelle des humains est constant ($\mu_h(a) \equiv \mu_h$), ainsi que la mortalité due à l'infection ($\nu_h(a, \tau) \equiv \mu_h, \nu_m(a, \tau) \equiv \nu_m$) et lorsque le taux de transmission des moustiques à l'homme prend la forme suivante (en première approximation) :

$$\beta_m(a, \tau) = \begin{cases} 0 & \text{if } \tau < \text{EIP} \\ \beta_m & \text{if } \tau \geq \text{EIP} \end{cases}$$

où $\text{EIP} = \inf \{ \tau \geq 0 : \int_0^\infty \beta_m(a, \tau) da > 0 \}$ est la période d'incubation extrinsèque du vecteur, alors la capacité vectorielle se réécrit

$$V_C = \theta^2 \frac{\Lambda_m / \mu_m}{\Lambda_h / \mu_h} \beta_m \frac{e^{-\nu_m \text{EIP}}}{\nu_m},$$

et on retrouve la formule classique de la capacité vectorielle [64, 89], où $\frac{\Lambda_m / \mu_m}{\Lambda_h / \mu_h}$ est le rapport vecteur/humain et $e^{-\nu_m}$ est la probabilité quotidienne de survie du vecteur.

Allons un peu plus loin en regardant l'effet de ces structures sur l'un des paramètres importants en entomologie : le temps de survie médian, *c.a.d.* la demi-vie de la population de moustiques sensibles qui ne sera jamais infectée. Il est défini comme l'âge \bar{a} qui satisfait

$$e^{-\int_0^{\bar{a}} \mu_m(s) ds} = 1/2 \iff \int_0^{\bar{a}} \mu_m(s) ds = \ln(2).$$

Ce qui conduit à $\bar{a} = \ln(2) / \mu_m$ dans le cas du modèle classique (sans structuration). Avec prise en compte de la structuration, et concernant les moustiques infectés à l'âge ξ , le temps de survie médian devient

$$\bar{a} = \begin{cases} \frac{\ln(2)}{\mu_m} & \text{si } \xi > \frac{\ln(2)}{\mu_m}, \\ \frac{\ln(2)}{\mu_m} + \mu_m \left(\frac{1}{\nu_m} - \frac{1}{\mu_m} \right) \left(\frac{\ln(2)}{\mu_m} - \xi \right) & \text{si } \xi \leq \frac{\ln(2)}{\mu_m}. \end{cases}$$

Cette distinction peut s'expliquer comme suit : si les moustiques sont infectés relativement vieux ($\xi > \ln(2)/\mu_m$) alors seul le taux de mortalité des moustiques sensibles est pertinent pour le calcul puisque la moitié des moustiques seront déjà mort avant d'être infecté. En revanche, si les moustiques sont infectés relativement jeunes ($\xi \leq \ln(2)/\mu_m$) alors le calcul prend également en considération le taux de mortalité des moustiques infectés. Dans ce dernier cas, nous pouvons observer que si $\mu_m \geq \nu_m$ (*c.a.d.* les moustiques infectés survivent mieux que les non-infectés) alors la durée de vie médiane \bar{a} est supérieure à $\ln(2)/\mu_m$. *A contrario*, si $\mu_m \leq \nu_m$ (*c.a.d.* les moustiques sensibles survivent mieux que les moustiques infectés) alors $\bar{a} \leq \ln(2)/\mu_m$. Cette propriété émergente, confirmée par des données expérimentales (Djidjou-Demasse *et alii*, en prép.), est impossible à capturer via un modèle classique sans les différentes structurations.

1.2.2 Conséquences de long terme sur la dynamique d'un système

Les modèles structurés peuvent servir à mettre en évidence des comportements évolutifs, pas toujours triviaux, et avoir ainsi des conséquences importantes sur la dynamique de long terme d'un système. Prenons l'exemple simple d'un modèle ressource (s) et compétiteurs (v_j, s)

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= d(s_{in} - s) - \left(\frac{\alpha_1}{\tau_1} v_1 + \frac{\alpha_2}{\tau_2} v_2 \right) s, \\ \frac{dv_1}{dt} &= \alpha_1 s v_1 - \mu_1 v_1, \\ \frac{dv_2}{dt} &= \alpha_2 s v_2 - \mu_2 v_2, \end{aligned} \tag{1.5}$$

où la capacité de croissance de chaque compétiteur est quantifiée par $\mathcal{R}_0|_{v_j} = s_{in} \times \frac{\alpha_j}{\mu_j}$. Si $\mathcal{R}_0 = \max_j \left(\mathcal{R}_0|_{v_j} \right) > 1$, alors on sait montrer que le modèle (1.5) présente un principe d'exclusion par compétition. En gros, seule la souche la plus forte, selon un ordre approprié sur les $\mathcal{R}_0|_{v_j, s}$, survit tandis que les autres souches vont à l'extinction. Avec Arnaud Ducrot, nous avons rigoureusement développé un tel résultat dans le cadre d'un modèle intra-hôte structuré pour le paludisme humain et généralisant le modèle (1.5) [18]. Notons le parallèle avec [51], mais dans lequel le modèle développé a une structuration discrète. Le modèle (1.5) met ainsi en évidence un principe d'optimisation basé sur le \mathcal{R}_0 , *c.a.d.* que la souche évolutivement dominante –qu'on peut aussi désigner par *attracteur évolutif* au sens de la dynamique de l'adaptation– est celle qui maximise la fonction \mathcal{R}_0 dans l'ensemble des souches. Posons-nous une question simple ici : quelle sont les limites de ce principe d'optimisation basé sur le \mathcal{R}_0 (pourtant très souvent utilisé) ? Voir par exemple [34, 61] pour une plus large discussion.

Ici, regardons cette question dans un contexte généralisant le modèle (1.5). À cet effet, introduisons le modèle suivant (Djidjou-Demasse *et alii*, en prép.), issu d'un travail en préparation avec Alain Rapaport et Ousmane Seydi :

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = d(s_{in} - s(t)) - s(t) \int_{\mathbb{R}} \frac{\alpha(y)}{\tau(y)} v(t, y) dy, \\ \frac{\partial v(t, x)}{\partial t} = s(t) \int_{\mathbb{R}} K(x, y) \alpha(y) v(t, y) dy - \mu(x) v(t, x), \end{cases} \tag{1.6}$$

Dans le modèle (1.6), la diversité des compétiteurs est désormais considérée à travers une variable phénotypique $x \in \mathbb{R}$. De plus, le noyau $K(x, y)$, supposé symétrique, représente la probabilité de mutation du phénotype y au phénotype x (*c.a.d.* des cellules filles avec la mère du phénotype y). De ce fait, contrairement au modèle (1.5), les différentes souches n'évoluent plus de manière totalement isolée. En effet, si on pose $v(t, x) = v_1(t)\delta_{x_1}(x) + v_2(t)\delta_{x_2}(x)$, où δ_z désigne la masse de Dirac en z , alors (1.6) prend la forme du système suivant

$$\begin{aligned}\frac{ds(t)}{dt} &= d(s_{in} - s(t)) - s(t) \left(\frac{\alpha_1}{\tau_1} v_1(t) + \frac{\alpha_2}{\tau_2} v_2(t) \right), \\ \frac{dv_1(t)}{dt} &= -\mu_1 v_1(t) + s(t)\alpha_1 v_1(t) + s(t) [-\kappa\alpha_1 v_1(t) + \kappa\alpha_2 v_2(t)], \\ \frac{dv_2(t)}{dt} &= -\mu_2 v_2(t) + s(t)\alpha_2 v_2(t) + s(t) [\kappa\alpha_1 v_1(t) - \kappa\alpha_2 v_2(t)].\end{aligned}$$

Le système ci-dessus est l'équivalent de (1.5), mais avec une possibilité d'échange entre v_1 et v_2 à travers les coefficients $\kappa = K(x_2, x_1) = K(x_1, x_2)$.

Une fois que le pathogène de phénotype x s'est propagé, supposons que la population atteigne un équilibre résident monomorphe noté $E_x = (\bar{s}_x, \bar{v}_x \delta_x(\cdot))$ pour un trait x , avant qu'une nouvelle mutation avec une valeur de trait, disons, y ne se produise. Notons que l'équilibre E_x , avec $\bar{v}_x > 0$, est tel que

$$\begin{cases} d(s_{in} - \bar{s}_x) - \bar{s}_x \frac{\alpha(x)}{\tau(x)} \bar{v}_x = 0, \\ \bar{s}_x \frac{\alpha(x)}{\mu(x)} = 1. \end{cases} \quad (1.7)$$

Introduisons une petite perturbation dans (1.6) de trait phénotypique y , de sorte que l'évolution du système se lit comme suit : $s(t) = \bar{s}_x + u(t)$ et $v(t, \cdot) = \bar{v}_x \delta_x(\cdot) + b_y(t) \delta_y(\cdot)$. La perturbation b_y est régie par le système d'équations linéarisé autour de E_x . On a,

$$\frac{db_y(t)}{dt} \delta_y(\cdot) = \bar{s}_x K(\cdot, y) \alpha(y) b_y(t) - \mu(\cdot),$$

c.a.d. après intégration

$$\frac{db_y(t)}{dt} = [\bar{s}_x \alpha(y) - \mu(y)] b_y(t) = \mu(y) f_x(y) b_y(t),$$

où $f_x(y)$ est le taux de croissance de l'invasion initiale du mutant y dans une population résidente x :

$$f_x(y) = \bar{s}_x \frac{\alpha(y)}{\mu(y)} - 1.$$

L'envahisseur initie un clan de y individus si et seulement si $f_x(y) > 0$ [19]. Avec (1.7), $f_x(y)$ se re-écrit

$$f_x(y) = \frac{\bar{s}_x}{s_{in}} (\mathcal{R}_0(y) - \mathcal{R}_0(x)),$$

où $\mathcal{R}_0(\cdot) = s_{in} \frac{\alpha(\cdot)}{\mu(\cdot)}$. Ce qui permet de conclure que $\text{sign}(f_x(y)) = \text{sign}(\mathcal{R}_0(y) - \mathcal{R}_0(x))$. Il s'ensuit que le modèle (1.6) admet un principe d'optimisation basé sur \mathcal{R}_0 [46, 61, 74, 76, 86], ainsi, les attracteurs évolutifs du modèle (1.6) coïncident avec les maxima locaux de \mathcal{R}_0 .

À présent, introduisons une forme un peu plus générale de la fonction d'absorption du substrat s dans le modèle (1.6) de sorte que

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = d(s_{in} - s(t)) - \int_{\mathbb{R}} \chi(y, s(t)) \frac{\alpha(y)}{\tau(y)} v(t, y) dy, \\ \frac{\partial v(t, x)}{\partial t} = \int_{\mathbb{R}} K(x, y) \chi(y, s(t)) \alpha(y) v(t, y) dy - \mu(x) v(t, x), \end{cases} \quad (1.8)$$

où $\chi(x, s)$ est par exemple une fonction de Monod

$$\chi(x, s) = \frac{\sigma(x)s}{\nu(x) + s}.$$

Un calcul similaire à celui du modèle (1.6) permet d'obtenir le taux de croissance de l'invasion initiale du mutant y dans une population résidente x

$$f_x(y) = \chi(y, \bar{s}_x) \frac{\alpha(y)}{\mu(y)} - 1,$$

c. a. d.

$$f_x(y) = \frac{\nu(y) + s_{in}}{\nu(y) + \bar{s}_x} \mathcal{R}_0(y) - \frac{\nu(x) + s_{in}}{\nu(x) + \bar{s}_x} \mathcal{R}_0(x), \quad (1.9)$$

où $\mathcal{R}_0(x) = \chi(x, s_{in}) \frac{\alpha(x)}{\mu(x)}$.

Si ν est une fonction constante, alors (1.9) devient

$$f_x(y) = \frac{\nu + s_{in}}{\nu + \bar{s}_x} (\mathcal{R}_0(y) - \mathcal{R}_0(x)).$$

Par conséquent, le principe d'optimisation basé sur \mathcal{R}_0 pour le modèle (1.8) reste valable dans ce cas, car $\text{sign}(f_x(y)) = \text{sign}(\mathcal{R}_0(y) - \mathcal{R}_0(x))$. Par contre, si ν n'est pas une fonction constante, alors l'égalité précédente n'est plus nécessairement vérifiée, et le principe d'optimisation ne s'applique pas. Par conséquent, le calcul de la fitness d'invasion avec l'équation (1.9) est requis pour la caractérisation des attracteurs évolutifs. Le signe de cette fonction bidimensionnelle est classiquement visualisé sur un graphique d'invasibilité par paires (PIP –pairwise invasibility plot– en anglais) [19, 22, 42, 43, 73, 77]. Dans l'exemple illustratif en Figure 1.5, le \mathcal{R}_0 prédit un unique attracteur évolutif globalement stable autour de $x = -0.2$, car un seul maximum global pour le \mathcal{R}_0 (Figure 1.5A). L'analyse d'invasibilité par paires prédit aussi un unique attracteur évolutif globalement stable, mais cette fois autour de $x = -0.4$ (Figure 1.5B). Par contre, la dynamique à l'équilibre du système illustre que la prédiction axée sur le \mathcal{R}_0 est erroné (Figure 1.5C,D), et donc une analyse d'invasibilité par paires est strictement nécessaire dans ce scénario pour déterminer les attracteurs évolutifs (globalement stables).

1.3 Gestion optimale des épidémies

Face à une épidémie, la gestion ou le contrôle de cette dernière est une priorité tant pour des préoccupations de santé publique que pour des considérations environnementales.

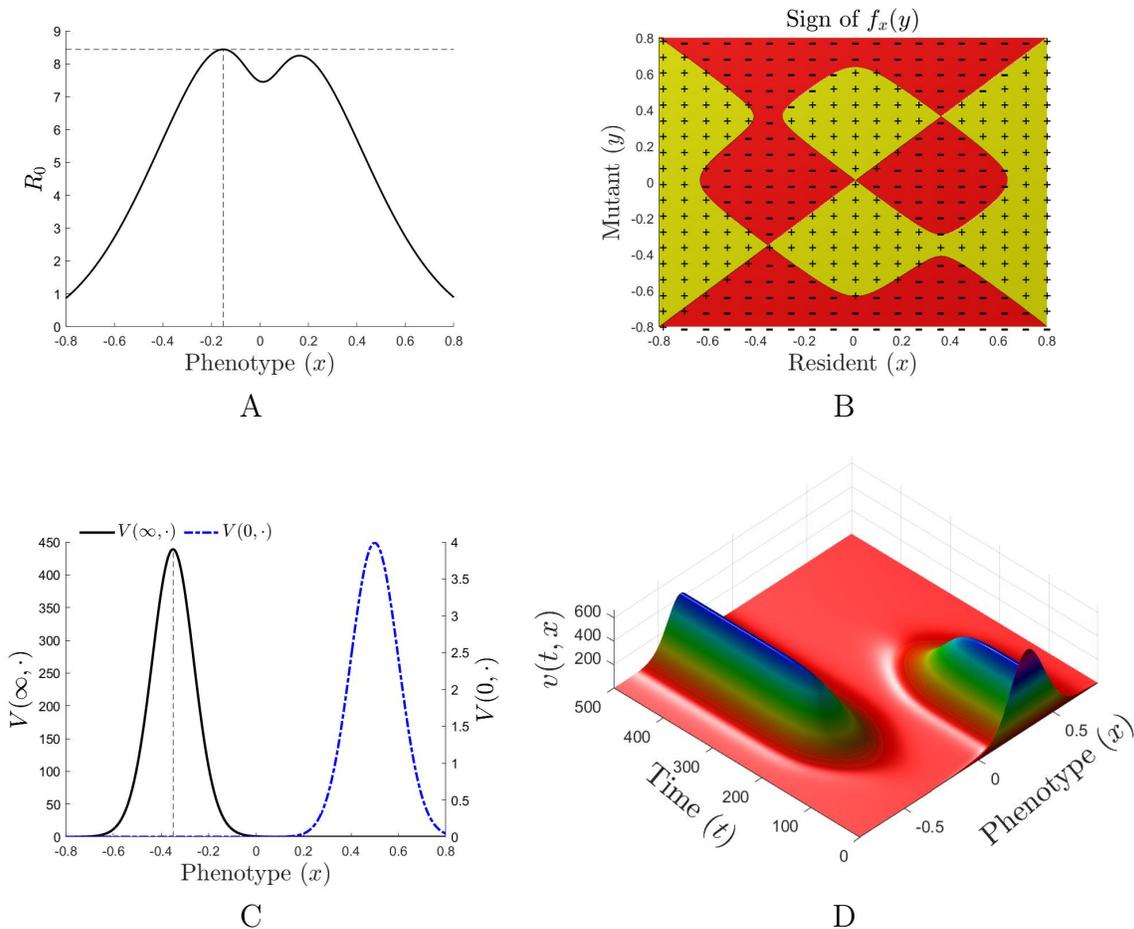


FIGURE 1.5 – Un exemple de configuration où une détermination des attracteurs évolutifs globalement stables axée sur le \mathcal{R}_0 est erronée, et donc une invasibilité par paires est strictement nécessaire. (A) Le \mathcal{R}_0 prédit un unique attracteur évolutif globalement stable autour de $x = -0.2$, car un seul maximum global pour le \mathcal{R}_0 . (B) L’analyse d’invasibilité par paires prédit aussi un unique attracteur évolutif globalement stable, mais cette fois autour de $x = -0.4$. (C,D) La dynamique à l’équilibre du système. $v(0, \cdot)$ est la population initiale, et $v(\infty, \cdot)$ la population à l’équilibre évolutif.

Pour faire face à ces problèmes, la théorie mathématique du contrôle optimal, *ex.* [60], est un formidable moyen pour l’étude et la proposition d’outils d’aide à la décision. Dans un contexte médical, il peut être question de proposer des stratégies pour minimiser le nombre de cas causés par une épidémie dans une région donnée. En contexte agronomique, il peut être question d’une gestion durable des résistances variétales. En effet, il est fréquent de disposer de plusieurs gènes de résistances et d’autant de variétés. Se pose alors la question de la meilleure stratégie de déploiement. Est-il préférable de cultiver des mosaïques paysagères de cultivars portant des résistances monogéniques (stratégie mosaïque) ou une monoculture d’une variété pyramidant plusieurs gènes de résistances (stratégie pyramidage) ? Durant mes années post-doctorales, avec Frédéric Fabre et Benoît Moury, nous nous sommes particulièrement penché sur une telle question [26]. L’effet principal de la stratégie pyramidage repose sur la réduction

de la probabilité d'apparition d'agents pathogènes multi-virulents vis-à-vis de l'ensemble des résistances considérées, et l'effet principal de la stratégie mosaïque repose lui sur la sélection disruptive : un variant viral adapté dans une parcelle sur une variété donnée sera mal adapté dans une parcelle cultivée avec une autre variété. De façon conceptuelle et pour simplifier la présentation ici, considérons un formalisme où la résistance est structurée de manière qualitative. Introduisons deux cultivars résistants R_1 et R_2 , de sorte que le variant de type sauvage doit accumuler 1 mutation pour contourner le gène de résistance R_1 et 2 pour R_2 . Dans ce scénario, $2^3 = 8$ variantes virales sont possible : certaines étant avirulente (av) et ne peuvent infecter que le cultivar sensible S , les autres sont virulents et peuvent infecter, en plus du cultivar S , soit R_1 (v_1), soit R_2 (v_2), soit tous les cultivars ($v_{1.2}$)

$$\text{Séquences virales} = \begin{bmatrix} 000 & 001 & 010 & 100 & 011 & 101 & 110 & 111 \\ \downarrow & \downarrow \\ av & av & av & v_1 & v_2 & v_1 & v_1 & v_{1.2} \end{bmatrix}.$$

La matrice des probabilités de réplication s'obtient ici par $Q = (q_{ij})_{i,j}$; avec

$q_{ij} = \mu^{h_{ij}}(1 - \mu)^{h_{ij}}$, proba. de mutation de i -seq. en j -seq. ;

μ = taux de mutation ;

h_{ij} = Distance de Hamming, *c.a.d.* le nombre de mutations ponctuelles entre les séquences i et j .

Nous pouvons doc ensuite définir la matrice d'équilibre mutation-sélection $\gamma := (\gamma_{i,j})_{i,j}$. Cette matrice indique les fréquences de coexistence des différents pathotypes pathogène dans chaque cultivar hôte. Sa dérivation nécessite de définir la 'fitness' de chaque variante virale. Pour un cultivar V donné, la séquence "référence" correspond au variant avec le nombre minimal de mutations nécessaires pour infecter ce cultivar V . Dans notre exemple, le variant (000) pour le cultivar S , variant (100) pour le cultivar R_1 et ainsi de suite. La fitness du variant i par rapport à la séquence de référence sur le cultivar V , est donnée par $f_i^V = (1 - s)^{(h_{i,ref})^\kappa} * \mathbb{1}_{i,V}$ où s est le coût de fitness induit par une seule mutation, κ l'intensité de l'épistasie, $h_{i,ref}$ est la distance de Hamming entre les séquence i et la séquence de référence, et $\mathbb{1}_{i,V}$ (= 0 ou 1) indique si la variante i peut infecter le cultivar V . Pour $\kappa = 1$, chaque mutation diminue la fitness indépendamment, du même facteur $(1 - s)$ (pas d'épistasie). Lorsque $0 < \kappa < 1$, le coût moyen de fitness de plusieurs mutations est inférieur à celui de s (mutations antagonistes), alors que $\kappa > 1$ indique des mutations synergiques [99].

Les fréquences de coexistence des variants infectant le cultivar V (F^V) sont évaluées comme le vecteur propre associé à la valeur propre principale de la matrice $W^V : (w_{i,j}^V = f_i^V q_{i,j})_{1 \leq i,j \leq 8}$ redimensionné de telle sorte que $\sum_{i=1}^8 SF_i^V = 1$ [87, 98]. Les fréquences de coexistence des pathotypes viraux sont obtenues en additionnant les fréquences des variants appartenant au même pathotype. Enfin, la matrice d'équilibre mutation-sélection γ est obtenue en déterminant F^V pour chaque cultivar. Les coûts de fitness des mutations ont un effet important sur les fréquences de coexistence des pathotypes. Considérons les quatre pathotypes de virus ($av, v_1, v_2, v_{1.2}$) de notre exemple. Dans un cultivar S , 62% des variants du virus appartiennent aux pathotypes de rupture de résistance $v_1, v_2, v_{1.2}$ pour $s = 10^{-4}$, moins de 2% appartiennent à ces pathotypes pour $s = 0.01$ et seulement 1 pour mille appartiennent à ces pathotypes pour $s = 0.1$ (Figure 1.6a). Le paramètre d'épistasie κ affecte les fréquences (de coexistence) des pathotypes portant au moins deux mutations dans leur génome. Son effet est le plus fort pour les coûts de fitness de mutation les plus bas ($< 10^{-3}$) (Figure 1.6b).

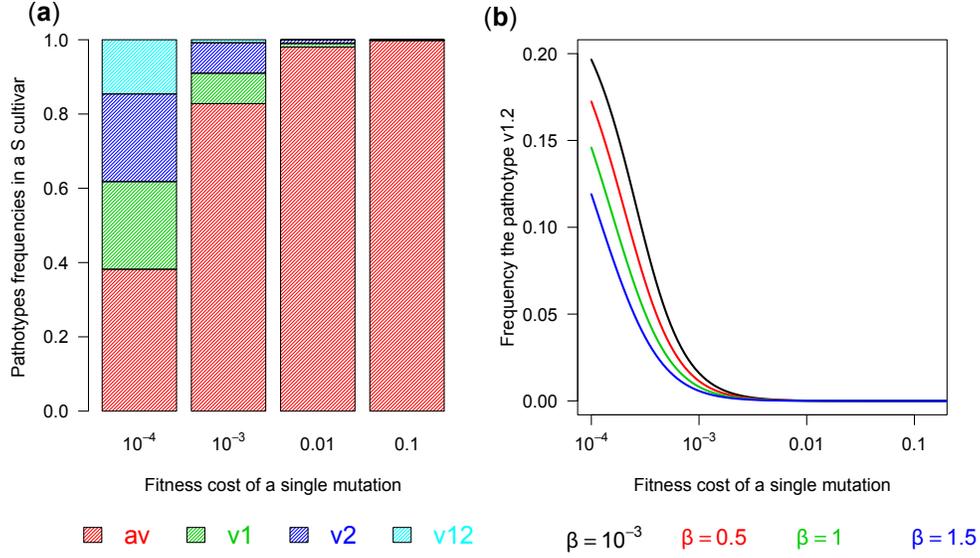


FIGURE 1.6 – **Effet des paramètres intra-hôte sur les fréquences de coexistence, dans le cultivar S , des quatre pathotypes viraux considérés, pour deux gènes de résistance, R_1 et R_2 .** (a) Effet du coût de fitness d’une seule mutation sur les fréquences de coexistence des quatre pathotypes de virus dans un cultivar S . (b) Effet de l’intensité de l’épistasie β sur la fréquence de coexistence du pathotype $v12$ dans un cultivar S en fonction du coût de fitness d’une seule mutation.

Après cette description, qui peut être un peu lourde (mais nécessaire), au cours de l’année de culture y , désignons par $P_{V,y}$ la proportion de champs avec le cultivar $V \in \{S, R_1, R_2, R_{12}\}$ et $\alpha_{V,y}$ son taux d’infection à partir du réservoir pathogène. On a donc le modèle suivant (voir [26])

$$\begin{aligned}
 \begin{bmatrix} \dot{I}_{S,y} \\ \dot{I}_{R_1,y} \\ \dot{I}_{R_2,y} \\ \dot{I}_{R_{1,2},y} \end{bmatrix} &= \text{diag} \begin{bmatrix} n_p - I_{S,y} \\ n_p - I_{R_1,y} \\ n_p - I_{R_2,y} \\ n_p - I_{R_{1,2},y} \end{bmatrix} \left\{ \begin{array}{l} \text{réservoir} \\ \begin{bmatrix} \alpha_{S,y} \\ \alpha_{R_1,y} \\ \alpha_{R_2,y} \\ \alpha_{R_{1,2},y} \end{bmatrix} \end{array} \right. + \beta_F \begin{array}{l} \text{au sein du champ} \\ \begin{bmatrix} I_{S,y} \\ I_{R_1,y} \\ I_{R_2,y} \\ I_{R_{1,2},y} \end{bmatrix} \end{array} + \\
 \beta_C \underbrace{\begin{bmatrix} P_{S,y}n_f - 1 & P_{R_1,y}n_f & P_{R_2,y}n_f & P_{R_{1,2},y}n_f \\ P_{S,y}n_f(\gamma_{21} + \gamma_{41}) & P_{R_1,y}n_f - 1 & P_{R_2,y}n_f\gamma_{43} & P_{R_{1,2},y}n_f \\ P_{S,y}n_f(\gamma_{31} + \gamma_{41}) & P_{R_1,y}n_f\gamma_{42} & P_{R_2,y}n_f - 1 & P_{R_{1,2},y}n_f \\ P_{S,y}n_f\gamma_{41} & P_{R_1,y}n_f\gamma_{42} & P_{R_2,y}n_f\gamma_{43} & P_{R_{1,2},y}n_f - 1 \end{bmatrix}}_{\text{entre champs}} \begin{bmatrix} I_{S,y} \\ I_{R_1,y} \\ I_{R_2,y} \\ I_{R_{1,2},y} \end{bmatrix} \Bigg\}, \tag{1.10}
 \end{aligned}$$

où $\text{diag}(x)$ est une matrice diagonale dans laquelle les entrées diagonales sont données par x . $I_{V,y}(t)$ est le nombre de plantes infectées dans un champ contenant le cultivar V au temps t et au cours de l’année y . Comme chaque champ a un total de n_p plants, $n_p - I_{V,y}$ est le

nombre de plants sains. Chaque année, au début de l'épidémie, les agriculteurs sèment des plants sains, soit $I_{V,y}(0) = 0$ pour tous les y, V . Trois voies d'infection sont envisagées (i) les infections du cultivar V sont initiées à partir du réservoir à un rythme $\alpha_{V,y}$, (ii) par le principe d'action de masse, les infections surviennent à partir de sources dans le même champ –et donc du même cultivar– au taux β_F , (iii) les infections surviennent à partir de plantes infectées dans tout autre champ au taux β_C . Plus précisément, le terme fois β_C compte toutes les sources d'infection dans tous les champs éloignés et pondère la force de ces sources par les fréquences de coexistence des pathotypes capables d'infecter le cultivar V .

Les épidémies au cours des saisons de culture successives sont couplées les unes aux autres par l'interaction de la culture avec un compartiment réservoir sélectivement neutre pour la population pathogène. En supposant que la migration des propagules de chaque pathotype de la culture vers le réservoir est proportionnelle aux intensités de l'épidémie globale dans chaque cultivar au cours de l'année y , $A_{V,y} = n_f P_{V,y} \int_0^{n_d} I_{V,y}(t) dt$ (par rapport à l'intensité épidémique globale d'un paysage avec seulement le cultivar S , A_0), un seul paramètre supplémentaire $\lambda \in]0, 1[$ est nécessaire pour contrôler le renouvellement de la charge virale. Des valeurs élevées de λ caractérisent un réservoir dans lequel la prévalence des pathotypes du virus change rapidement en raison de la courte durée de vie de l'hôte et de la petite taille du réservoir. Les faibles valeurs de λ caractérisent un réservoir à peu près stable dans lequel la dynamique virale présente une dépendance marginale à la dynamique épidémique des cultures. Ainsi, pour tout $y \in \{2, \dots, n_y\}$ la dynamique inter-saison de la charge virale du réservoir est définie comme suit

$$\begin{bmatrix} \alpha_{S,y} \\ \alpha_{R_1,y} \\ \alpha_{R_2,y} \\ \alpha_{R_{1.2},y} \end{bmatrix} = (1 - \lambda) \begin{bmatrix} \alpha_{S,y-1} \\ \alpha_{R_1,y-1} \\ \alpha_{R_2,y-1} \\ \alpha_{R_{1.2},y-1} \end{bmatrix} + \lambda \frac{\alpha_E}{A_0} \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ \gamma_{21} + \gamma_{41} & 1 & \gamma_{43} & 1 \\ \gamma_{31} + \gamma_{41} & \gamma_{42} & 1 & 1 \\ \gamma_{41} & \gamma_{42} & \gamma_{43} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_{S,y-1} \\ A_{R_1,y-1} \\ A_{R_2,y-1} \\ A_{R_{1.2},y-1} \end{bmatrix}. \quad (1.11)$$

Initialement, avant le déploiement des cultivars résistants (*c.a.d.* à l'année $y = 1$), la prévalence des pathotypes dans le réservoir dépend de leurs fréquences de coexistence dans les champs plantés avec le cultivar S . Ainsi, $(\alpha_{S,1}, \alpha_{R_1,1}, \alpha_{R_2,1}, \alpha_{R_{1.2},1}) = \alpha_E (1, \gamma_{21} + \gamma_{41}, \gamma_{31} + \gamma_{41}, \gamma_{41})$.

Le modèle (1.10)-(1.11) décrit les épidémies au cours des saisons de culture successives dans un paysage agricole avec une connectivité Ω_{pfl} . Dans la situation de référence, tous les champs sont semés avec le cultivar S et les épidémies se répètent à l'identique dans chaque champ et chaque année avec une incidence moyenne Ω_{int} (Fig. 1.7a). Maintenant, introduisons nos deux cultivars résistants R_1 et R_2 , $s = 0.1$, et déployons une stratégie de mosaïque en semant 16% des champs avec le Cultivar S , 31% avec le cultivar R_1 et 53% avec le cultivar R_2 . Initialement, le pathotype *av* est quasiment fixé dans la population pathogène mais d'autres pathotypes sont générés par mutation récurrente selon leurs fréquences de coexistence dans le cultivar S (Figure 1.7c). Dans un premier temps, la dynamique épidémique globale est décroissante d'une saison à l'autre (Figure 1.7a) en raison (i) des faibles épidémies survenant dans les champs semés avec R_1 et R_2 (car initialement leurs taux d'infection du réservoir sont très faibles) et (ii) le ralentissement concomitant des épidémies dans les champs semés avec le cultivar S (correspondant à la réduction du taux d'infection du cultivar S du réservoir) (Figure 1.7b). Dans le même temps, ce processus est contrecarré par la sélection de pathotypes adaptés à R_1 et R_2 (Figure 1.7c). Il en résulte, dans un second temps, une augmentation de la dynamique épidémique globale après 10 saisons de culture (Figure 1.7a).

La zone sous dynamique épidémique, un proxy des pertes de rendement causées par le virus, a été utilisée pour comparer les performances des stratégies.

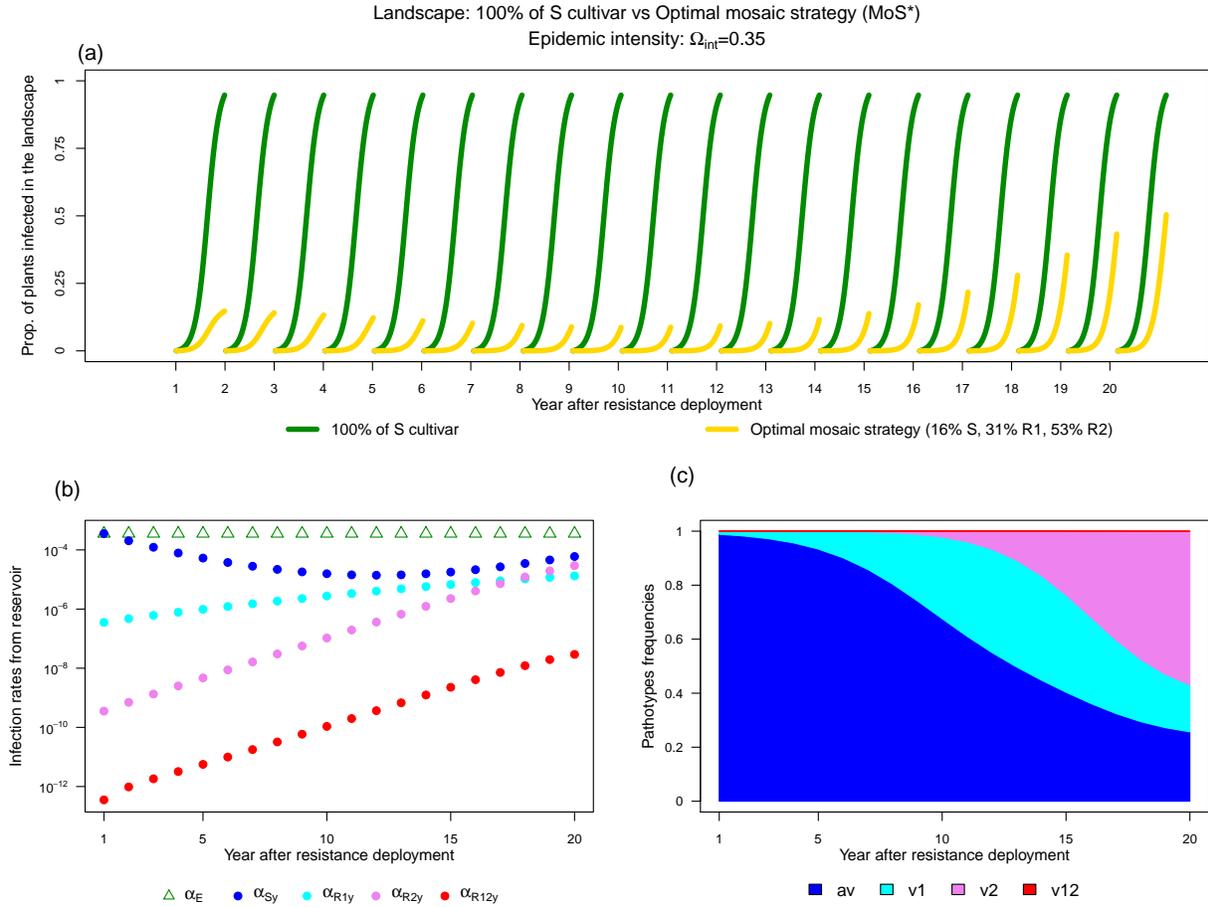


FIGURE 1.7 – **Dynamique épidémique typique simulée par le modèle (1.10)-(1.11).** Ici, nous illustrons une stratégie de mosaïque qui consiste à semer 16% des champs avec le cultivar S , 31% avec le cultivar $R1$ et 53% avec le cultivar $R2$. (a) Proportion de plantes infectées (quels que soient leurs cultivars) dans le paysage avec uniquement le cultivar S et avec la stratégie mosaïque déployée sur 20 saisons culturales. (b) Dynamique inter-saisonnière des taux d’infection du réservoir avec 100% de S (α_E) et avec la stratégie mosaïque ($\alpha_{S,y}$, $\alpha_{R1,y}$, $\alpha_{R2,y}$, $\alpha_{R12,y}$). (c) Dynamique des fréquences des pathotypes au cours des saisons culturales avec la stratégie mosaïque.

Nous pouvons à présent mesurer la performance de rendement pour une stratégie de déploiement donnée. Les performances peuvent être estimées en évaluant les dommages causés par le pathogène pendant n_y années dans l’ensemble du paysage, selon la stratégie considérée, par rapport aux dommages obtenus lorsque seul le cultivar sensible S est cultivé. Formellement, une stratégie de déploiement $P = (P_{V,1}, \dots, P_{V,n_y})_{V \in \{S, R_1, R_2, R_{12}\}}$ est la série chronologique de la proportion de champs enssemencés avec les différents cultivars chaque

année dans le paysage. Sa performance est

$$\Delta(P, \delta) = \frac{100}{n_y A_0} \times \sum_{y=1}^{n_y} \sum_{V \in \{S, R_1, R_2, R_{1.2}\}} A_{V,y}(P_{V,y}, \delta); \quad (1.12)$$

où δ est un ensemble donné des paramètres du modèle. Ainsi, nous pouvons comparer deux stratégies spatio-temporelles, par exemple mosaïques et pyramidales, et *in fine* proposer des stratégies optimales (combinant contexte épidémiologique et caractéristique de la résistance) pour une gestion durable des résistances variétales [26].

Lorsqu’une intervention est résumée par un nombre fini de paramètres, l’identification d’une stratégie optimale en fonction d’une variable objective comme critère à optimiser peut être facilement effectuée, par *ex.* en utilisant une approche de gradient. C’est ce qui est fait dans l’exemple du travail que j’ai présenté ci-dessus (voir [26]). Les choses deviennent plus difficiles lorsque la valeur du paramètre d’intervention est une fonction (continue) du temps. La théorie du contrôle optimal aborde spécifiquement ce problème en identifiant une fonction du temps telle qu’un certain critère soit optimisé. La théorie du contrôle optimal est généralement appliquée aux équations différentielles ordinaires (ODEs) - quelque chose de très courant. Par *ex.*, ne nécessitant que des connaissances de base sur le calcul multivarié, les ODEs simples et les modèles mathématiques, ce livre [60] détaille très bien comment ajuster les contrôles dans les systèmes biologiques afin d’obtenir des résultats appropriés. Dans ce cadre, je pourrais mentionner quelques-uns de mes travaux proposés pendant mes années de thèse sur le contrôle optimal de la tuberculose au sein d’une population hôte [32, 33]. Il arrive aussi d’introduire un peu de complexité dans le cadre ODE en introduisant des délais via des équations différentielles à retard. On peut cette fois s’appuyer sur un certain nombre d’outils existants sur le principe du maximum de Pontryagin pour le problème de contrôle à retards, *ex.* [44]. Toujours durant ma thèse de doctorat, nous avons utilisé une telle théorie pour proposer une approche optimale de la gestion des ressources naturelles dans un système proie-prédateur avec récolte des proies [92]. Cependant, poser un problème de contrôle optimal dans le cadre de modèles structurés – faisant appel aux EDPs – est moins courant et potentiellement plus ‘difficile’. En général, dans le cadre des modèles structurés en âge, le problème de contrôle optimal peut se formuler comme un système de type Gurtin-MacCamy décrivant l’évolution d’une population structurée par âge [45]. Les conditions d’optimalité nécessaires sont établies sous la forme d’un système d’Euler-Lagrange (*ex.* [4, 35]) et l’existence d’un contrôle optimal est prouvée en utilisant le principe d’Ekeland [31].

Durant mon parcours, j’ai abordé le problème de contrôle optimal dans le cadre de modèles structurés. Un premier exemple concerne le contrôle optimal de la transmission de l’hépatite virale B –HVB– pendant ma thèse de doctorat [24]. Le modèle proposé étant structuré en âge de la population hôte avec une infectiosité différentielle (infections symptomatiques et asymptomatiques). En participant en l’encadrement de la thèse de doctorat de Mboay Ba (UCAD), nous avons proposé un modèle structuré en fonction de la durée pendant laquelle un individu est maintenu dans un stade de VIH (l’infection primaire, phase de latence sans symptômes, et phase SIDA) [3]. Enfin, pendant son séjour post-doctoral sous mon mentorat, avec Quentin Richard, nous avons proposé des stratégies de contrôle optimales de la COVID-19 dans le cas d’un modèle doublement structuré (temps écoulé depuis l’infection et l’âge de l’hôte) [82].

Chapitre 2

Modèles structurés et contrôle des épidémies

Dans cette section, nous allons nous intéresser plus précisément à la gestion des épidémies à relativement court terme. Avant même de définir des stratégies pour un contrôle éventuel d'une épidémie, il est primordial de déterminer comment un agent pathogène réussi à déclencher de nouveaux cas d'infection au sein d'une population hôte susceptible.

2.1 Abstraction des modèles structurés

Sous sa forme explicite, il peut être assez lourd de tirer les propriétés essentielles d'un modèle structuré vu comme un système dynamique. Ces propriétés essentielles peuvent être l'existence de solutions, la dissipativité, la bornitude et la compacité asymptotique. Une formulation abstraite du système structuré permet en général de mieux aborder ces aspects. Donnons ici une formulation abstraite du système (1.1)-(1.3) pour la dynamique humain-moustique. Nous procédons par une approche de semi-groupe intégré, *ex.* [15, 50, 65–68, 93, 97]. Introduisons l'hypothèse (assez générale) suivante

Assumption 2.1 1. Λ_h, Λ_m et θ sont des constantes positives ;

2. $\mu_h \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, $\nu_h \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+^2)$, $\mu_m \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, $\nu_m \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+^2)$ et sont tel qu'il existe une constante $\mu_0 > 0$ de sorte que $\mu_h(a) \geq \mu_0$ et $\mu_m(a) \geq \mu_0$ pour tout $a \in \mathbb{R}_+$;

3. $\beta_h, \beta_m, \gamma_h, k_h \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+^2)$;

4. La donnée initiale est telle que $S_{h,0} \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, $I_{h,0} \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+^2)$, $R_{h,0} \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+^2)$, $S_{m,0} \in L_+^\infty(\mathbb{R}_+)$, $I_{m,0} \in L^\infty(\mathbb{R}_+^2)$, avec $\int_0^\infty S_{h,0}(a)da > 0$ et $\int_0^\infty S_{m,0}(a)da > 0$.

Introduisons l'ensemble $X_1 = \mathbb{R} \times L^1(\mathbb{R}_+)$, et les opérateurs linéaires $A_{h,1} : D(A_{h,1}) \subset X_1 \rightarrow X_1$ et $A_{m,1} : D(A_{m,1}) \subset X_1 \rightarrow X_1$ tels que

$$A_{h,1} \begin{pmatrix} 0_{\mathbb{R}} \\ \phi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\phi(0) \\ -\phi' - \mu_h \phi \end{pmatrix}, \quad A_{m,1} \begin{pmatrix} 0_{\mathbb{R}} \\ \phi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\phi(0) \\ -\phi' - \mu_m \phi \end{pmatrix},$$

où les domaines $D(A_{h,1})$, $D(A_{m,1})$ des opérateurs $A_{h,1}$, $A_{m,1}$ sont $D(A_{h,1}) = D(A_{m,1}) = \{0_{\mathbb{R}}\} \times W^{1,1}(\mathbb{R}_+)$.

Par hypothèse 2.1 sur les taux de mortalité, si $\lambda \in \mathbb{C}$ est tel que $\Re(\lambda) \geq -\mu_0$, alors $\lambda \in \rho(A_{h,1}) \cap \rho(A_{m,1})$ (avec $\rho(A)$ la résolvante de tout opérateur A), alors nous avons la formule explicite suivante pour la résolvante de $A_{k,1}$ (avec $k \in \{h, m\}$) :

$$(\lambda I - A_{k,1})^{-1} \begin{pmatrix} c \\ \psi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ \phi \end{pmatrix} \iff \phi(a) = ce^{-\int_0^a (\mu_k(s) + \lambda) ds} + \int_0^a \psi(s) e^{-\int_s^a (\mu_k(\xi) + \lambda) d\xi} ds, \quad (2.1)$$

pour $(c, \psi)^T \in X$. Introduisons à présent l'ensemble $X_2 = L^1(\mathbb{R}_+) \times L^1(\mathbb{R}_+^2)$, et les sous-ensembles $Y_\tau, Y_\eta \subset L^1(\mathbb{R}_+^2)$ tels que

$$Y_k = \left\{ \varphi \in L^1(\mathbb{R}_+^2) : \frac{\partial \varphi}{\partial a} \in L^1(\mathbb{R}_+), \frac{\partial \varphi}{\partial k} \in L^1(\mathbb{R}_+) \right\},$$

pour $k \in \{\tau, \eta\}$. Si nous définissons les normes $\|\cdot\|_k$ sur Y_k par

$$\|\varphi\|_k = \|\varphi\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)} + \|\partial_a \varphi\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)} + \|\partial_k \varphi\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)}; \quad \forall \varphi \in Y_k,$$

alors $(Y_k, \|\cdot\|_k)$ devient un espace de Banach. Désignant par $\mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^2)$ l'ensemble des \mathcal{C}^1 -fonctions dans \mathbb{R}_+^2 à support compact, il vient que $\mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^2) \subset Y_k$ pour tout $k \in \{\tau, \eta\}$. Comme $\mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^2)$ est dense dans $L^1(\mathbb{R}_+^2)$, alors Y_τ et Y_η sont aussi dense dans $L^1(\mathbb{R}_+^2)$. De plus, pour tout $\varphi \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^2) \cap Y_k$, on a

$$\|\varphi(0, \cdot)\|_{L^1(\mathbb{R}_+)} \leq \|\partial_a \varphi\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)}, \quad \text{and} \quad \|\varphi(\cdot, 0)\|_{L^1(\mathbb{R}_+)} \leq \|\partial_k \varphi\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)},$$

pour $k \in \{\tau, \eta\}$. Avec ces estimations, le lemme de trace suivant est vrai.

Lemma 2.2 *Il existe un unique opérateur linéaire $\Pi_{i,k} \in \mathcal{L}(Y_k, L^1(\mathbb{R}_+))$ pour chaque $i = 1, 2$ et $k \in \{\tau, \eta\}$ tel que pour tout $\varphi_k \in \mathcal{C}_c^1(\mathbb{R}_+^2) \cap Y_k$:*

$$\Pi_{1,k} \varphi_k = \varphi_k(0, \cdot), \quad \Pi_{2,k} \varphi_k = \varphi_k(\cdot, 0).$$

On peut maintenant définir les opérateurs linéaires $A_{h,2} : D(A_{h,2}) \subset X_2 \rightarrow X_2$, $A_{h,3} : D(A_{h,3}) \subset X_2 \rightarrow X_2$ et $A_{m,2} : D(A_{m,2}) \subset X_2 \rightarrow X_2$ par

$$A_{h,2} \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\Pi_{2,\tau} \phi \\ -\partial_a \phi - \partial_\tau \phi - (\mu_h + \nu_h + \gamma_h) \phi \end{pmatrix}, \quad A_{h,3} \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\Pi_{2,\eta} \phi \\ -\partial_a \phi - \partial_\eta \phi - (\mu_h + k_h) \phi \end{pmatrix},$$

et

$$A_{m,2} \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\Pi_{2,\tau} \phi \\ -\partial_a \phi - \partial_\tau \phi - \nu_m \phi \end{pmatrix},$$

où $D(A_{h,2}) = D(A_{m,2}) = \{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times (Y_\tau \cap \ker(\Pi_{1,\tau}))$ et $D(A_{h,3}) = \{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times (Y_\eta \cap \ker(\Pi_{1,\eta}))$.

On montre que pour $\lambda \in \mathbb{C}$ tel que $\Re(\lambda) \geq -\mu_0$, on a $\lambda \in \rho(A_{h,2}) \cap \rho(A_{h,3}) \cap \rho(A_{m,2})$, et pour chaque $(\psi_1, \psi_2)^T \in X_2$ nous avons la formule explicite suivante pour la résolvante :

$$\begin{cases} (\lambda I - A_{h,2})^{-1} \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi_1 \end{pmatrix}, & (\lambda I - A_{h,3})^{-1} \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi_2 \end{pmatrix}, \\ (\lambda I - A_{m,2})^{-1} \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0_{L^1(\mathbb{R}_+)} \\ \phi_3 \end{pmatrix} \end{cases} \quad (2.2)$$

si et seulement si

$$\begin{aligned}\phi_1(a, \tau) &= \mathbf{1}_{[0,a]}(\tau) \left[\psi_1(a - \tau) \exp \left(- \int_0^\tau (\mu_h(a + s - \tau) + \nu_h(a + s - \tau, s) + \gamma_h(a + s - \tau, s)) ds \right) \right. \\ &\quad \left. + \int_0^\tau \psi_2(a + s - \tau, s) \exp \left(- \int_s^\tau (\mu_h(a + \xi - \tau, \xi) + \nu_h(a + \xi - \tau, \xi) + \gamma_h(a + \xi - \tau, \xi)) d\xi \right) ds \right], \\ \phi_2(a, \eta) &= \mathbf{1}_{[0,a]}(\eta) \left[\psi_1(a - \eta) \exp \left(- \int_0^\eta (\mu_h(a + s - \eta) + k_h(a + s - \eta, s)) ds \right) \right. \\ &\quad \left. + \int_0^\eta \psi_2(a + s - \eta, s) \exp \left(- \int_s^\eta (\mu_h(a + \xi - \eta, \xi) + k_h(a + \xi - \eta, \xi)) d\xi \right) ds \right],\end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}\phi_3(a, \tau) &= \mathbf{1}_{[0,a]}(\tau) \left[\psi_1(a - \tau) \exp \left(- \int_0^\tau \nu_m(a + s - \tau, s) ds \right) \right. \\ &\quad \left. + \int_0^\tau \psi_2(a + s - \tau, s) \exp \left(- \int_s^\tau \nu_m(a + \xi - \tau, \xi) d\xi \right) ds \right].\end{aligned}$$

Considérons maintenant l'espace de Banach $X = X_1 \times X_2 \times X_2 \times X_1 \times X_2$ et son cône positif X_+ doté de la norme de produit usuelle, et définissons l'opérateur linéaire $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ par :

$$D(A) = D(A_{h,1}) \times D(A_{h,2}) \times D(A_{h,3}) \times D(A_{m,1}) \times D(A_{m,2}), \quad A = \text{diag}(A_{h,1}, A_{h,2}, A_{h,3}, A_{m,1}, A_{m,2}).$$

Posons $X_0 = \overline{D(A)}$, la fermeture de $D(A)$, qui est donnée par

$$X_0 = (\{0_{\mathbb{R}}\} \times L^1(\mathbb{R}_+)) \times (\{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times L^1(\mathbb{R}_+^2))^2 \times (\{0_{\mathbb{R}}\} \times L^1(\mathbb{R}_+)) \times (\{0_{L^1(\mathbb{R}_+)}\} \times L^1(\mathbb{R}_+^2)).$$

De ce fait, $D(A)$ n'est pas dense dans X , et on définit son cône positif $X_{0,+} = X_0 \cap X_+$. Il est important de noter que la partie non linéaire de (1.1) n'est pas bien définie sur X_0 à cause du terme $N_h(t)$ et par conséquent n'est pas localement Lipschitz continue. Pour résoudre ce problème, on peut définir

$$u(t) = (0_{\mathbb{R}}, S_h(t, \cdot), 0_{L^1}, I_h(t, \cdot, \cdot), 0_{L^1}, R_h(t, \cdot, \cdot), 0_{\mathbb{R}}, S_m(t, \cdot), 0_{L^1}, I_m(t, \cdot, \cdot))^T, \quad (2.3)$$

et l'ensemble $X_\varepsilon = \{u(t) \in X_0 : \mathcal{T}(u(t)) \geq \varepsilon\} \subset X_0$, où $\mathcal{T} : X \rightarrow X$ est l'opérateur défini par

$$\mathcal{T}(u(t)) = \|S_h(t, \cdot)\|_{L^1(\mathbb{R}_+)} + \|I_h(t, \cdot, \cdot)\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)} + \|R_h(t, \cdot, \cdot)\|_{L^1(\mathbb{R}_+^2)},$$

pour tout $u(t) \in X$ défini par (2.3). Notons que $X_{\varepsilon=0}$ correspond à l'espace $X_0 = \overline{D(A)}$. Nous pouvons maintenant définir l'opérateur non linéaire $F_\varepsilon : X_\varepsilon \rightarrow X$ par

$$F_\varepsilon(u(t)) = \begin{pmatrix} \Lambda_h \\ -\frac{S_h(t, \cdot)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_m(s, \tau) I_m(t, s, \tau) ds d\tau + \int_0^\infty k_h(\cdot, \eta) R_h(t, \cdot, \eta) d\eta \\ \frac{S_h(t, \cdot)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_m(s, \tau) I_m(t, s, \tau) ds d\tau \\ 0 \\ \int_0^\infty \gamma_h(\cdot, \tau) I_h(t, \cdot, \tau) d\tau \\ 0 \\ \Lambda_m \\ -\frac{S_m(t, \cdot)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_h(s, \tau) I_h(t, s, \tau) ds d\tau \\ \frac{S_m(t, \cdot)}{N_h(t)} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_h(s, \tau) I_h(t, s, \tau) ds d\tau \\ 0 \end{pmatrix},$$

qui est bien défini pour chaque $\varepsilon > 0$. Ensuite, (1.1) se réécrit comme le problème de Cauchy abstrait non densément défini suivant :

$$\frac{du}{dt}(t) = Au(t) + F_\varepsilon(u(t)), \quad t > 0, \quad u(0) = \hat{u}_0 \in X_{0,+}, \quad (2.4)$$

avec

$$\hat{u}_0 = (0, S_{h,0}, 0, I_{h,0}, 0, R_{h,0}, 0, S_{m,0}, 0, I_{m,0})^T, \quad (2.5)$$

pour $\varepsilon > 0$.

La formulation abstraite (2.4), combinée essentiellement au fait que A est un opérateur linéaire fermé (formule explicite (2.1)-(2.2) de la résolvante), de Hille-Yosida, et génère un semi-groupe intégré continu Lipschitz, noté $\{S_A(t)\}_{t \geq 0} \subset \mathcal{L}(X)$, on démontre l'existence et l'unicité d'une solution bornée du système (1.1)-(1.3). En d'autres termes, sous l'hypothèse 2.1, il existe un unique semiflow continu $\{\Phi(t, \cdot) : X_0 \rightarrow X_0\}_{t \geq 0}$ tel que pour chaque $u_0 \in X_{0,+}$, $u \in \mathcal{C}((0, \infty), X_{0,+})$ définie par $u = \Phi(\cdot, u_0)$ est une solution de (2.4), à savoir qu'elle satisfait $\int_0^t u(s)ds \in D(A)$ et $u(t) = u_0 + A \int_0^t u(s)ds + \int_0^t F_\varepsilon(u(s))ds$, pour tout $t \geq 0$. De plus, le semiflow $\{\Phi(t, \cdot)\}_t$ est borné dissipatif et asymptotiquement 'lisse', c'est à dire

Borné dissipatif : il existe un ensemble borné $\mathcal{B} \subset X_0$ tel que pour tout ensemble borné $U \subset X_0$, il existe $\tau = \tau(U, \mathcal{B}) \geq 0$ tel que $\Phi(t, U) \subset \mathcal{B}$ pour $t \geq \tau$.

Asymptotiquement 'lisse' : pour tout ensemble non vide, fermé et borné $U \subset X_0$, il existe un ensemble compact non vide $J = J(U)$ tel que J attire $\{u \in U : \Phi(t, u) \in U, \forall t \geq 0\}$.

Rappelons qu'un ensemble non vide $J \subset X$ attire un ensemble non vide $B \subset X$ si $\delta_X(\Phi(t, B), J) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$, où $\delta_X(B, J) = \sup_{u \in B} \inf_{v \in J} \|u - v\|_X$ est une semi-distance sur X . De plus, remarquons que la notion de *asymptotiquement 'lisse'* est utilisée ici dans la terminologie de Hale, Lasalle et Slemrod [47]. Cependant, ceci est strictement équivalent à la notion de *asymptotiquement compact* dans la terminologie de Ladyzhenskaya [59].

2.2 Le \mathcal{R}_0 et modèles structurés

On définit le \mathcal{R}_0 'heuristiquement' comme le nombre moyen de nouveaux cas d'infection, engendrés par un individu infecté moyen (au cours de sa période d'infectiosité), dans une population entièrement constituée de susceptibles. Le calcul de \mathcal{R}_0 pour des systèmes déterministes en dimension finie et dans un environnement constant est bien maîtrisé et quasiment 'algorithmique' [20, 95]. Cependant, son calcul dans le cadre des modèles structurés est loin d'être aussi bien formalisé. Pour aller plus loin dans nos idées, reprenons ici le modèle structuré pour la dynamique humain-moustique introduit par le système (1.1)-(1.3). Donnons ensuite quelques grandes lignes pour le calcul du \mathcal{R}_0 dont l'expression est donnée par (1.4) dans cet exemple.

Il est évident qu'il existe toujours un équilibre sans maladie que nous notons

$$E_0 = (S_h^0, I_h^0 = 0, R_h^0 = 0, S_m^0, I_m^0 = 0)$$

où $S_h^0(a) = \Lambda_h e^{-\int_0^a \mu_h(s)ds}$, $S_m^0(a) = \Lambda_m e^{-\int_0^a \mu_m(s)ds}$, $\forall a \in \mathbb{R}_+$. Notons que $\pi_h(a) = e^{-\int_0^a \mu_h(s)ds}$, $\pi_m(a) = e^{-\int_0^a \mu_m(s)ds}$ sont les probabilités de survie, de la naissance jusqu'à l'âge a , pour les humains et les moustiques respectivement, en l'absence de maladie. Par conséquent, $S_h^0(a)$ et $S_m^0(a)$ sont le nombre moyen d'humains et de moustiques âgés de a dans un environnement

sans maladie. On se place en début d'épidémie et en linéarisant le système (1.1)-(1.3) autour de E_0 on obtient pour la composante infectieuse (I_h, I_m) :

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) I_h(t, a, \tau) = -(\mu_h(a) + \nu_h(a, \tau) + \gamma_h(a, \tau)) I_h(t, a, \tau), \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) I_m(t, a, \tau) = -\nu_m(a, \tau) I_m(t, a, \tau), \\ I_h(t, a, 0) = B_h(t, a), \quad I_h(t, 0, \tau) = 0, \quad I_h(0, a, \tau) = I_{h,0}(a, \tau), \\ I_m(t, a, 0) = B_m(t, a), \quad I_m(t, 0, \tau) = 0, \quad I_m(0, a, \tau) = I_{m,0}(a, \tau) \end{cases} \quad (2.6)$$

où B_h et B_m désignent respectivement le nombre d'humains et de moustiques nouvellement infectés, et sont définis par :

$$\begin{cases} B_h(t, a) &= \frac{\pi_h(a)}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_m(s, \tau) I_m(t, s, \tau) ds d\tau, \\ B_m(t, a) &= \frac{\Lambda_m \pi_m(a)}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^\infty \int_0^\infty \theta \beta_h(s, \tau) I_h(t, s, \tau) ds d\tau, \end{cases}$$

En résolvant (2.6) le long des caractéristiques, il vient

$$\begin{aligned} B_h(t, a) &= \frac{\pi_h(a)}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^t \int_\tau^\infty \theta \beta_m(s, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+s-\tau, \sigma) d\sigma} B_m(t-\tau, s-\tau) ds d\tau + f_{0,h}(t, a) \\ &= \frac{\pi_h(a)}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^t \int_0^\infty \theta \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+\xi, \sigma) d\sigma} B_m(t-\tau, \xi) d\xi d\tau + f_{0,h}(t, a) \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} &B_m(t, a) \\ &= \frac{\Lambda_m \pi_m(a)}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^t \int_\tau^\infty \theta \beta_h(s, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+s-\tau) + \nu_h(\sigma+s-\tau, \sigma) + \gamma_h(\sigma+s-\tau, \sigma)) d\sigma} B_h(t-\tau, s-\tau) ds d\tau \\ &\quad + f_{0,m}(t, a) \\ &= \frac{\Lambda_m \pi_m(a)}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^t \int_0^\infty \theta \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+\xi) + \nu_h(\sigma+\xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma+\xi, \sigma)) d\sigma} B_h(t-\tau, \xi) d\xi d\tau + f_{0,m}(t, a) \end{aligned}$$

où $f_{0,h}$ et $f_{0,m}$ se rencontrent pour les données initiales. On peut remarquer que les fonctions

$$(\tilde{B}_h(t), \tilde{B}_m(t)) = (B_h(t, \cdot), B_m(t, \cdot)) \in L^1(\mathbb{R}_+)^2$$

vérifient :

$$\begin{cases} \tilde{B}_h(t) &= \int_0^t G_h(\tau) (\tilde{B}_m(t-\tau)) d\tau + f_{0,h}(t, \cdot), \\ \tilde{B}_m(t) &= \int_0^t G_m(\tau) (\tilde{B}_h(t-\tau)) d\tau + f_{0,m}(t, \cdot) \end{cases}$$

où les opérateurs linéaires $G_h(\tau)$ et $G_m(\tau)$ appartiennent à $\mathcal{L}(L^1(\mathbb{R}_+))$, et sont définis par :

$$\begin{aligned} (G_h(\tau)B)(a) &= \frac{\pi_h(a)\theta}{\int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+\xi, \sigma) d\sigma} B(\xi) d\xi \\ (G_m(\tau)B)(a) &= \frac{\Lambda_m \pi_m(a)\theta}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s) ds} \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+\xi) + \nu_h(\sigma+\xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma+\xi, \sigma)) d\sigma} B(\xi) d\xi \end{aligned}$$

pour chaque $(a, \tau) \in \mathbb{R}_+^2$ et $B \in L^1(\mathbb{R}_+)$. Notons que les opérateurs $G_h(\tau)$ et $G_m(\tau)$ sont appelés les *opérateurs de reproduction nette* (ex. [53]), qui font correspondre la densité des nouveau-nés à la densité de leurs enfants produit un instant plus tard. Il s'en suit que l'opérateur de seconde génération (voir [21, 53]) est définie par

$$\begin{aligned} \mathcal{G} \begin{pmatrix} B_1 \\ B_2 \end{pmatrix} (a) &= \begin{pmatrix} \int_0^\infty (G_h(\tau)B_2)(a)d\tau \\ \int_0^\infty (G_m(\tau)B_1)(a)d\tau \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{\pi_h(a)\theta}{\int_0^\infty \pi_h(s)ds} \int_0^\infty \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+\xi, \sigma)d\sigma} B_2(\xi) d\xi d\tau \\ \frac{\Lambda_m \pi_m(a)\theta}{\Lambda_h \int_0^\infty \pi_h(s)ds} \int_0^\infty \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+\xi) + \nu_h(\sigma+\xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma+\xi, \sigma))d\sigma} B_1(\xi) d\xi d\tau \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

On en déduit que le nombre de reproduction de base \mathcal{R}_0 est défini par le rayon spectral de \mathcal{G} , noté $r_\sigma(\mathcal{G})$ de \mathcal{G} . Afin de calculer ce rayon spectral, nous définissons l'opérateur $\mathcal{G}^2 = \mathcal{G} \circ \mathcal{G} \in \mathcal{L}((L^1(\mathbb{R}_+))^2)$. On sait que

$$\mathcal{R}_0 = r_\sigma(\mathcal{G}) = \sqrt{r_\sigma(\mathcal{G}^2)}, \quad (2.7)$$

et donc il reste à calculer $r_\sigma(\mathcal{G}^2)$. Remarquons que $\mathcal{G}^2(B_1, B_2)^T = (H_h(B_1), H_m(B_2))^T$, pour tout $(B_1, B_2) \in L^1(\mathbb{R}_+)^2$, avec H_h et H_m les opérateurs linéaires sur $L^1(\mathbb{R}_+)$ définies respectivement par :

$$\begin{aligned} H_h(B)(a) &= \frac{\Lambda_m \pi_h(a)\theta^2}{\Lambda_h (\int_0^\infty \pi_h(s)ds)^2} \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+\xi) + \nu_h(\sigma+\xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma+\xi, \sigma))d\sigma} B(\xi) d\xi d\tau \right) \\ &\quad \times \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+\xi, \sigma)d\sigma} \pi_m(\xi) d\xi d\tau \right) \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} H_m(B)(a) &= \frac{\Lambda_m \pi_m(a)\theta^2}{\Lambda_h (\int_0^\infty \pi_h(s)ds)^2} \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma+\xi) + \nu_h(\sigma+\xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma+\xi, \sigma))d\sigma} \pi_h(\xi) d\xi d\tau \right) \\ &\quad \times \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma+\xi, \sigma)d\sigma} B(\xi) d\xi d\tau \right). \end{aligned}$$

L'égalité (2.7) donne

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{r_\sigma(\mathcal{G}^2)} = \sqrt{\max\{r_\sigma(H_h), r_\sigma(H_m)\}}. \quad (2.8)$$

Il ne nous reste plus qu'à déterminer $r_\sigma(H_h)$ et $r_\sigma(H_m)$ pour conclure. Cependant, pour aller plus loin, une hypothèse 'technique' est nécessaire pour avoir un opérateur différent de l'opérateur identiquement nul :

Assumption 2.3 *Nous supposons que β_h et β_m ne sont pas identiques à zéro sur l'ensemble $\{(s + \tau, \tau) : (s, \tau) \in \mathbb{R}_+^2\}$.*

Remarquons que biologiquement, l'âge chronologique est toujours plus grand que le temps écoulé depuis l'infection. Par conséquent, cette dernière hypothèse implique seulement que les humains et les moustiques infectés seront infectieux à un moment donné au cours de leur infection.

Sous l'hypothèse 2.3, on a

$$\Omega_h = \left\{ \xi \geq 0 : \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-(\|\mu_h\|_{L^\infty} + \|\nu_h\|_{L^\infty} + \|\gamma_h\|_{L^\infty})\tau} d\tau > 0 \right\} \neq \emptyset \quad (2.9)$$

et

$$\Omega_m = \left\{ \xi \geq 0 : \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\|\nu_m\|_{L^\infty}\tau} d\tau > 0 \right\} \neq \emptyset. \quad (2.10)$$

Ensuite, nous définissons la restriction de H_h à $L^1(\Omega_h)$ notée $\tilde{H}_h \in \mathcal{L}(L^1(\Omega_h))$:

$$\tilde{H}_h(\tilde{B})(s) = \mathbf{1}_{\Omega_h}(s) H_h(B)(s)$$

pour tout $s \in \Omega_h$, $\tilde{B} \in L^1(\Omega_h)$, avec

$$B(s) = \begin{cases} \tilde{B}(s) & \text{p.p. } s \in \Omega_h, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Sous l'hypothèse générale 2.1, il est clair que \tilde{H}_h est un opérateur compact et positif sur $L^1(\Omega_h)$. De plus, puisque $\Omega_h \neq \emptyset$, il s'ensuit que \tilde{H}_h est irréductible, *c.a.d.*

$$\tilde{H}_h(f)(s) > 0 \quad \text{a.e. } s \in \Omega_h, \quad \forall f \in L^1_+(\Omega_h) \setminus \{0\}.$$

On déduit, par exemple de [68, Theorem 3.2, p. 133], que $r_\sigma(\tilde{H}_h) > 0$. Observons à présent que

$$H_h(\pi_h) = \lambda_0 \pi_h.$$

Et donc λ_0 est une valeur propre de H_h associée au vecteur propre π_h , tel que

$$r_\sigma(H_h) \geq \lambda_0 \quad (2.11)$$

où

$$\lambda_0 = \frac{\Lambda_m \theta^2}{\Lambda_h \left(\int_0^\infty \pi_h(s) ds \right)^2} \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_h(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau (\mu_h(\sigma + \xi) + \nu_h(\sigma + \xi, \sigma) + \gamma_h(\sigma + \xi, \sigma)) d\sigma} \pi_h(\xi) d\xi d\tau \right) \\ \times \left(\int_0^\infty \int_0^\infty \beta_m(\tau + \xi, \tau) e^{-\int_0^\tau \nu_m(\sigma + \xi, \sigma) d\sigma} \pi_m(\xi) d\xi d\tau \right).$$

Il vient aussi

$$\tilde{H}_h(\mathbf{1}_{\Omega_h} \pi_h) = \lambda_0 \mathbf{1}_{\Omega_h} \pi_h$$

donc λ_0 est une valeur propre de \tilde{H}_h associée à $\mathbf{1}_{\Omega_h} \pi_h$. Il résulte du théorème de Krein-Rutman (voir *ex* [75, Corollaire 4.2.15, p. 273]) que le rayon spectral de \tilde{H}_h est la seule valeur propre associée à une fonction propre positive. Comme $\pi_h > 0$ p.p. sur \mathbb{R}_+ , on a

$$r_\sigma(\tilde{H}_h) = \lambda_0.$$

Maintenant, puisque $\lambda_0 > 0$, on voit que $r_\sigma(H_h) > 0$ au moyen de (2.11). Il résulte de [75, Lemme 4.2.10, p. 269] qu'il existe une fonction propre positive $\phi_h \in L^1_+(\mathbb{R}_+) \setminus \{0\}$ telle que

$$H_h(\phi_h) = r_\sigma(H_h) \phi_h.$$

D'où $\tilde{H}_h(\mathbf{1}_{\Omega_h}\phi_h) = r_\sigma(H_h)\mathbf{1}_{\Omega_h}\phi_h$, de sorte que $r_\sigma(H_h) > 0$ est une valeur propre de \tilde{H}_h associée à $\mathbf{1}_{\Omega_h}\phi_h \in L^1_+(\Omega_h) \setminus \{0\}$. Encore une fois, par le théorème de Krein-Rutman, il s'ensuit que

$$r_\sigma(H_h) = r_\sigma(\tilde{H}_h) = \lambda_0.$$

Un argument similaire conduit aussi à $r_\sigma(H_m) = \lambda_0$. Enfin, en utilisant (2.8), il s'ensuit que $\mathcal{R}_0 = \sqrt{\lambda_0}$, et l'expression donnée par (1.4) en découle.

2.3 Modèles structurés et gestion optimale des épidémies

Nous avons brièvement évoqué cette notion de contrôle (optimal) des épidémies dans notre introduction générale. Dans un premier temps, je vais mentionner ici un certain nombre de mes projets où ces aspects ont été précisément abordés dans le cadre de modèles structurés. Un premier exemple concerne le contrôle optimal de la transmission de l'hépatite virale B –HVB [24]. L'une des caractéristiques de la transmission du HVB est la structure par âge de la population hôte et la transmission verticale de la maladie, c'est-à-dire que l'infection est transmise directement de la mère infectée à un embryon, un fœtus ou un bébé pendant la grossesse ou l'accouchement (l'infection périnatale). Nous avons formulé un modèle structuré par âge pour la dynamique de transmission du HVB avec une infectiosité différentielle : infections symptomatiques et asymptomatiques. La stratégie optimale proposée par le modèle pour le contrôle de l'épidémie de l'HVB consiste en la réduction du coût de traitement pour une plus grande prise en charge, vaccination systématique des enfants âgés de 0 à 5 ans, test de dépistage systématique chez les femmes enceintes. Mentionnons ensuite ce projet pour le contrôle des phases terminales du VIH dans une population hôte [3]. En considérant les mécanismes spécifiques à la progression en stade du VIH (i) l'infection primaire, (ii) la longue phase de latence sans symptômes et (iii) la phase SIDA. Chaque stade est structuré en fonction de la durée pendant laquelle les individus ont été dans le stade. En prenant en compte les interventions aux antirétroviraux (ARV) et la probabilité d'abandon du traitement, nous discutons des méthodes d'intervention optimales qui minimisent le nombre de cas de SIDA. Notons que notre analyse met en évidence un résultat pas nécessairement intuitif. En effet, introduire des ARV au sein d'une population mal sensibilisée sur les mécanismes induits par l'abandon du traitement entraîne un effet négatif pour le contrôle des cas de SIDA au sein de cette population.

Profitions à présent de l'actualité sur la pandémie de COVID-19 pour présenter quelques détails sur le contrôle optimal dans le cas d'un modèle structuré [82]. Lors d'une épidémie comme celle de la COVID-19, les individus peuvent différer considérablement dans la manière dont ils propagent l'infection en fonction de leur âge ou du nombre de jours pendant lesquels ils ont été infectés. En l'absence d'interventions pharmaceutiques telles qu'un vaccin ou un traitement, des interventions non pharmaceutiques (*ex.* distanciation sociale) sont essentielles pour atténuer la pandémie. Notons $S(t, a)$ la densité d'individus d'âge $a \in [0, a_{max}]$ sensibles à l'infection au temps $t \in [0, T]$. Ces individus peuvent être infectés avec un taux $\lambda(t, a)$. Nous supposons qu'une fraction p de ces individus sont paucisymptomatiques, ce qui signifie qu'ils développeront des symptômes très légers ou nuls, et entreront dans le groupe I_p . D'autres individus sont supposés développer des infections plus symptomatiques, soit I_s sévères avec une proportion $q(a)$ selon l'âge a , soit légères I_m avec une proportion $1 - q(a)$. Chacune des

trois populations d'hôtes infectées est structurée par le temps depuis l'infection, de sorte que $I_v(t, a, i)$, $v \in \{p, s, m\}$, dénote la densité des individus d'âge a qui sont infectés depuis une durée $i \in \mathbb{R}_+$. Lors de l'infection, tous les individus exposés sont supposés rester non infectieux pendant une période moyenne i_{lat} . Ensuite, ils entrent dans une période asymptomatique au cours de laquelle ils sont contagieux. Seuls I_m et I_s développent des symptômes significatifs après un délai moyen depuis l'infection i_{sympt} . Au cours de leur infection, les individus peuvent guérir à un taux $h_v(a, i)$ ($v \in \{p, m, s\}$) qui dépend de la gravité de l'infection et du temps écoulé depuis l'infection i . Les individus gravement infectés d'âge a peuvent également mourir au taux $\gamma(a, i)$. La force d'infection subie par les individus sensibles d'âge a au temps t est donnée par

$$\lambda(t, a, c) = (1 - c(t, a)) \times \int_0^{a_{\max}} K(a, a') \int_0^\infty (\beta_s(a', i)I_s(t, a', i) + \beta_m(a', i)I_m(t, a', i) + \beta_p(a', i)I_p(t, a', i)) di da' \quad (2.12)$$

où $\beta_v(a, i)$ ($v \in \{p, m, s\}$) est la probabilité de transmission pour chaque contact entre un infecté d'âge a et qui est infecté depuis un temps i . Le noyau $K(a, a')$ qui représente le nombre moyen de contacts par unité de temps entre un individu d'âge a' et un individu d'âge a . De plus, $c = c(t, a)$ est le pourcentage de réduction des contacts avec les personnes de l'âge a , dû aux mesures de santé publiques, à l'instant t . La dynamique des individus nouvellement infectés (*cad* $i = 0$) dans chaque groupe est ainsi définie par

$$\begin{cases} I_s(t, a, 0) &= (1 - p)q(a)\lambda(t, a, c)S(t, a), \\ I_m(t, a, 0) &= (1 - p)(1 - q(a))\lambda(t, a, c)S(t, a), \\ I_p(t, a, 0) &= p\lambda(t, a, c)S(t, a). \end{cases} \quad (2.13)$$

Supposons que seules les infections sévères I_s conduisent à une hospitalisation et nous désignons par $H(t) = \int_0^{a_{\max}} \int_{i_{sympt}}^\infty I_s(t, a, i) di da$, la population totale hospitalisée au temps t , où i_{sympt} est le temps moyen jusqu'à l'apparition des symptômes. Chaque individu d'âge a meurt au taux $\mu(a, H(t))$ au temps t , défini par $\mu(a, H(t)) = \mu_{nat}(a) + \mu_{add}(a, H(t))$. Dans cette dernière équation, μ_{nat} désigne le taux de mortalité naturelle lorsque les hôpitaux ne sont pas saturés. De plus, nous supposons que ce taux augmente de manière significative (μ_{add}) dès que le nombre de cas graves dépasse la capacité de soins H_{sat} . De même, les individus gravement infectés d'âge a infectés depuis le temps i meurent au temps t au taux $\gamma(a, i, H(t))$ défini par $\gamma(a, i, H(t)) = (\gamma_{dir}(a) + \gamma_{indir}(a, H(t))) \mathbf{1}_{[i_{sympt}, i_{\max}^s]}(i)$. Ici, γ_{dir} et γ_{indir} sont des taux de mortalité directement et indirectement dus au COVID-19 respectivement. La mortalité liée à la maladie survient après l'apparition des symptômes et avant le temps moyen final d'infection pour les cas graves, *cad* pour $i \in [i_{sympt}, i_{\max}^s]$. Enfin, les individus infectés d'âge a et infectés depuis le temps i se rétablissent aux taux $h_s(a, i)$, $h_m(a, i)$ et $h_p(a, i)$ pour les cas sévères, légers et paucisymptomatiques respectivement. Les conditions aux limites (2.13)

sont couplées avec les équations suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S}{\partial t}(t, a) = -\mu(a, H(t))S(t, a) - \lambda(t, a, c)S(t, a), \\ \left(\frac{\partial I_s}{\partial t} + \frac{\partial I_s}{\partial i} \right) (t, a, i) = -[\mu(a, H(t)) + \gamma(a, i, H(t)) + h_s(a, i)] I_s(t, a, i), \\ \left(\frac{\partial I_m}{\partial t} + \frac{\partial I_m}{\partial i} \right) (t, a, i) = -[\mu(a, H(t)) + h_m(a, i)] I_m(t, a, i), \\ \left(\frac{\partial I_p}{\partial t} + \frac{\partial I_p}{\partial i} \right) (t, a, i) = -[\mu(a, H(t)) + h_p(a, i)] I_p(t, a, i), \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, a) = \sum_{v \in \{s, m, p\}} \int_0^\infty h_v(a, i) I_v(t, a, i) di - \mu(a, H(t))R(t, a), \end{array} \right. \quad (2.14)$$

pour tout $(t, a, i) \in (0, T] \times [0, a_{\max}] \times \mathbb{R}_+$, avec des conditions initiales (à $t = 0$) :

$$\begin{aligned} S(0, a) &= S_0(a), & R(0, a) &= 0, \\ I_s(0, a, i) &= I_{s,0}(a, i), & I_m(0, a, i) &= I_{m,0}(a, i), & I_p(0, a, i) &= I_{A,0}(a, i), \end{aligned}$$

pour $(a, i) \in [0, a_{\max}] \times \mathbb{R}_+$.

Donnons, par exemple, nous pour objectif de déterminer la fonction d'effort de contrôle optimal c^* qui minimise la fonctionnelle objective $J : L^\infty(\mathbb{R}_+ \times [0, a_{\max}]) \ni c \mapsto J(c) \in \mathbb{R}$, où

$$J(c) = D^{cum}(c, T) + \int_0^T \int_0^{a_{\max}} B(a)c^2(t, a) da dt,$$

D^{cum} étant le nombre cumulé de décès, et $B(a)$ le coût associé à la mise en place d'un tel contrôle c pour la classe d'âge a . Notre objectif est de trouver la fonction c^* telle que

$$J(c^*) = \min_{c \in \mathcal{U}} J(c) \quad (2.15)$$

où l'ensemble \mathcal{U} est défini par

$$\mathcal{U} = \{c \in L^\infty(\mathbb{R}_+ \times [0, a_{\max}]) : 0 \leq c(\cdot, \cdot) \leq c_{\max}\},$$

avec $c_{\max} \leq 1$ une constante positive. C'est-à-dire que la fonction c^* minimisera le nombre cumulé de décès pendant T jours, tant que le coût de la stratégie de contrôle n'est pas trop important. La prise en compte de deux dimensions structurelle, la variation de l'infectiosité et l'âge de l'hôte, rend la procédure d'optimisation plus difficile car le principe du maximum de Pontryagin est appliqué aux équations différentielles ordinaires [60] –quelque chose d'assez courant – alors qu'ici nous travaillons sur les équations structurées – ce qui est moins courant et plus difficile [2, 4, 24, 35, 39].

Pour le problème (2.15), on peut établir le résultat d'existence et d'unicité suivant

Theorem 2.4 *Si $\frac{T}{2} \int_0^{a_{\max}} B^{-1}(a) da$ est suffisamment petit, il existe un et un seul contrôleur optimal c^* dans \mathcal{U} minimisant J .*

On peut donc remarquer que l'unicité de c^* est loin d'être garantie pour des horizons de contrôle T très grand. De plus, soulignons que, puisque la fonctionnelle J n'est pas semi-continue faiblement inférieure sur L^1 , on ne peut donc pas s'attendre à une existence pour le problème (2.15) en général. C'est une caractéristique commune des problèmes de contrôle optimal non linéaire (*ex*, voir [4]) et on peut prouver l'existence pour un certain intervalle de temps en utilisant le principe variationnel d'Ekeland [31].

Le système d'état (2.13)-(2.14), le système adjoint, et le système de caractérisation du contrôle c^* –que nous n'avons pas explicité ici, *ex*. voir [24, 82]– forment le système d'optimalité à résoudre numériquement. Ces systèmes constituent un système de rétroaction dans le sens où : (i) un contrôleur donné est utilisé comme entrée du système d'états, (ii) le contrôleur et la sortie du système d'états sont utilisés comme entrée du système adjoint, (iii) les sorties des systèmes d'état et adjoint sont utilisées pour mettre à jour le contrôleur via le système de caractérisation de contrôle, et (iv) le contrôleur mis à jour devient l'entrée du système d'état, créant un système en "boucle fermée". Enfin, puisque les équations d'état ont des conditions initiales et les équations adjointes ont des conditions de temps finales, nous ne pouvons pas résoudre directement le système d'optimalité en avançant uniquement dans le temps. Ainsi, un algorithme itératif, "forward-backward sweep method", est utilisé (voir [60]).

Rapellons que l'objectif du contrôle optimal ici est de réduire la mortalité (à moindre "coût") et pas nécessairement le nombre d'infections (2.15). Le facteur coût B est difficile à quantifier et inclut probablement un impact économique et psychologique. Ainsi, nous comparons la stratégie optimale à d'autres stratégies de contrôle qui utilisent la même quantité de "ressources". La Figure 2.1 illustre trois stratégies : contrôle optimal, contrôle uniforme sur la population jeune, et contrôle uniforme sur l'ensemble de la population. Le contrôle optimal consiste à intervenir rapidement auprès des populations âgées (les plus à risque) pendant la phase initiale de l'épidémie et d'atténuer progressivement ce contrôle. Le critère d'acceptation sociale pèse sur le choix de la stratégie à adopter : intuitivement, si les stratégies de contrôle ont un coût élevé pour la population, il est préférable de se concentrer sur les classes d'âge les plus à risque. A l'inverse, si les mesures de lutte sont plus acceptables pour la population, la stratégie optimale est de viser large pour supprimer complètement la vague épidémique. Au final, les contrôles uniformes donnent des résultats similaires peu satisfaisants, conduisant à une mortalité cumulative sur la période d'intérêt comparable à celle sans aucune mesure de contrôle (Figure 2.3). Enfin, les configurations du contrôle optimal sont assez contrastées entre le Burkina Faso, la France et le Vietnam. Ceci s'explique surtout par la structure de la population du Burkina Faso par rapport à celles de la France et du Vietnam (Figure 2.2).

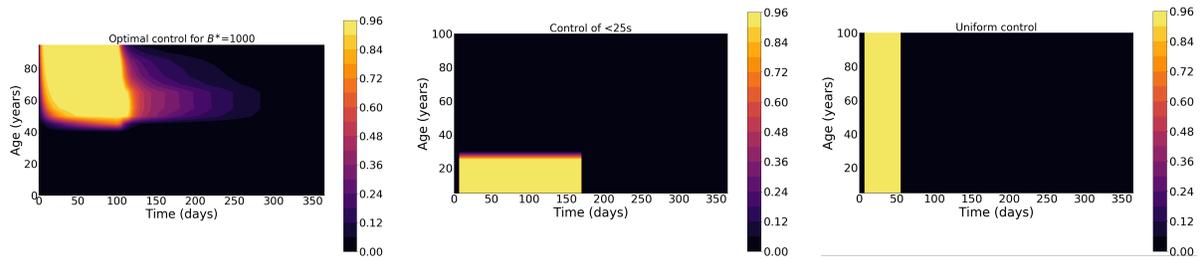


FIGURE 2.1 – Contrôle optimal, contrôle uniforme sur la population jeune, et contrôle uniforme sur l’ensemble de la population.

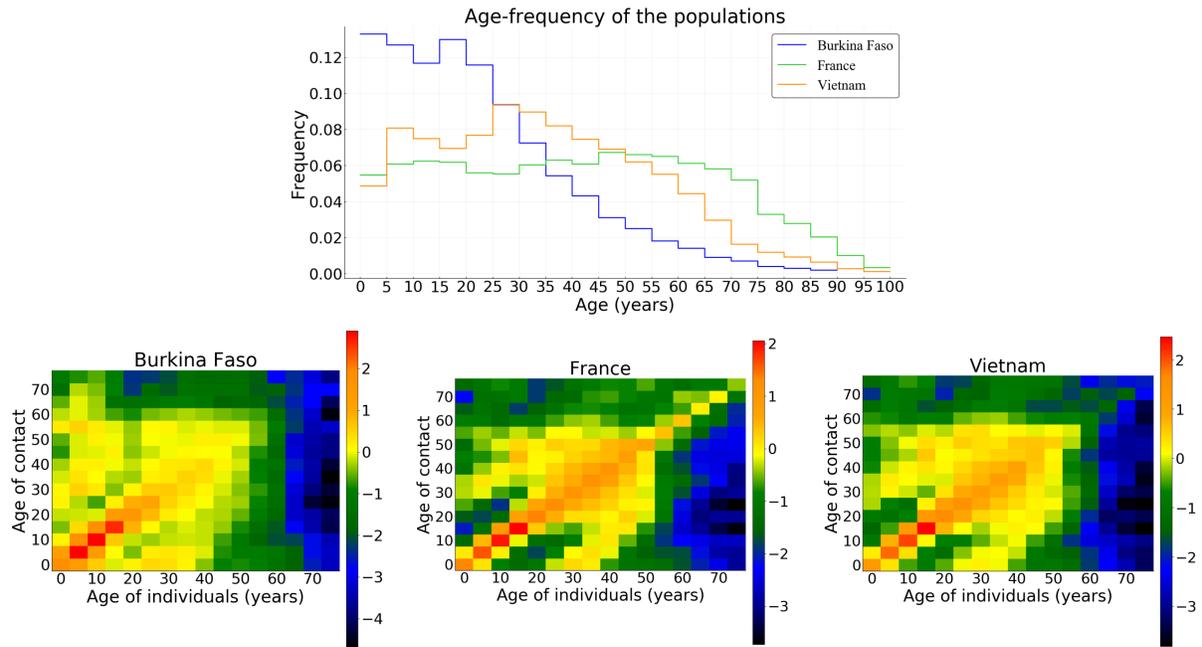


FIGURE 2.2 – La structure par âge de la population et les matrices de contacts du Burkina Faso, de la France et du Vietnam. Leurs populations ont une structure par âge et des contacts sociaux ou physiques assez contrastés. (Au dessus) Au Burkina Faso, la grande majorité (96,1%) de la population a moins de 60 ans, alors que c’est moins le cas au Vietnam et en France (respectivement 87,7% et 73,4%). Elle illustre qu’une proportion plus élevée de la population est âgée de plus de 60 ans, donc à risque d’infection au COVID-19, en France 26,6%, par rapport au Vietnam 12,3%, ou au Burkina Faso 3,9%. (En dessous) Les contacts sont plus fréquents chez les personnes âgées en France qu’au Vietnam. En revanche, très peu de contacts sont observés parmi les populations âgées au Burkina Faso.

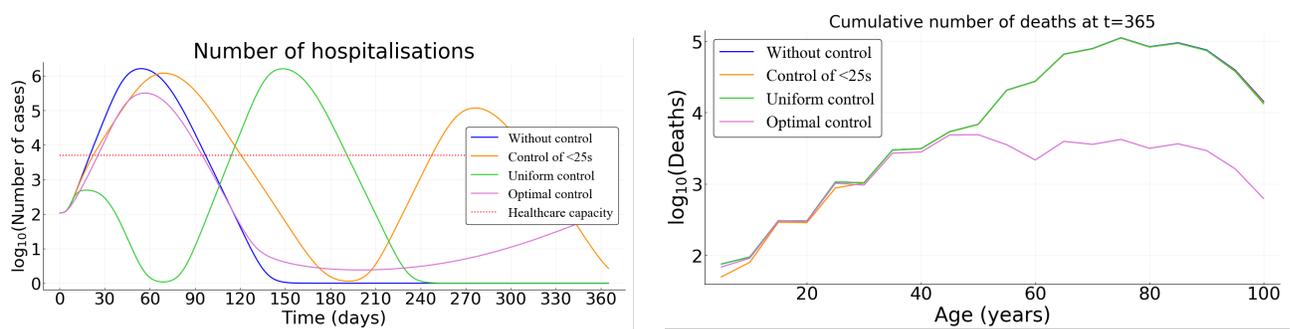


FIGURE 2.3 – **Effets des stratégies de contrôle dans la cas de la France.** (Gauche) En ciblant uniformément la population, l'épidémie est sous contrôle pendant environ 60 jours. Cependant, une fois les moyens de lutte relâchés, l'épidémie réapparaît. Avec le contrôle (plus long) de la fraction la plus jeune de la population, le premier pic épidémique est légèrement retardé et l'épidémie semble maîtrisée plus longtemps (180 jours). Malheureusement, les ressources s'épuisent également et un deuxième pic apparaît quelques mois plus tard. (Droite) En ciblant l'ensemble de la population ou sa fraction la plus jeune uniquement, les résultats sont similaires. Un contrôle uniforme conduit à une mortalité cumulée sur la période d'intérêt comparable à celle sans aucune mesure de contrôle. La performance du contrôle optimal par rapport à un contrôle uniforme est d'environ 92%.

Chapitre 3

Modèles structurés et dynamique épidémio-évolutive

La modélisation de l'épidémiologie et de l'évolution des agents pathogènes a longtemps été abordée par la théorie de la dynamique adaptative en utilisant des analyses d'invasibilité (*ex.* [19, 42, 43]). Ces approches impliquent que la sélection opère sur une échelle de temps plus courte que la mutation, ou, en d'autres termes, que les échelles de temps épidémiologiques et évolutives sont séparées. En supposant des populations à l'équilibre, les analyses d'invasibilité ignorent les dynamiques épidémiques de court terme. Or, si la gestion de l'évolution des agents pathogènes sur le long terme (*ex.* l'évolution de leurs virulences) demeure un objectif, il n'en reste pas moins que les épidémiologistes en général ne sauraient négliger les dynamiques épidémiques sur le court terme. Les approches que je développe ici vise à intégrer dans un même cadre de modélisation, d'une part, des modèles d'épidémiologie avec des modèles de génétique des populations et, d'autre part, les échelles de temps épidémiologiques et évolutives. Je ferais appel à des systèmes d'équations aux dérivées partielles ou à des systèmes d'EDP intégro-différentielles avec des opérateurs non locaux, *ex.* [6, 8, 10, 11, 25, 34, 62, 84].

3.1 Hétérogénéité et attracteurs évolutifs

Considérons ici un système dans lequel l'agent pathogène est producteur de spores et infectant une population d'hôtes hétérogène avec $N_c \geq 1$ classes d'hôtes. A un instant t donné, les hôtes de la classe k peuvent être soit sains ($H_k(t)$) soit infectés. Les spores produites par tous les tissus infectieux sont supposées se mélanger uniformément dans l'air pour former un pool de spores qui peut atterrir sur n'importe quelle classe d'hôtes. La population parasitaire est structurée par un phénotype continu x , tel que $I_k(a, t, x)$ représente la densité de tissu infecté de l'hôte k au temps t , qui ont été infectés pendant une durée a par la souche x . La densité du pool de spores de phénotype x au temps t est notée $A(t, x)$. Le phénotype et le temps écoulé depuis l'infection affectent deux traits de pathogénicité dans chaque classe d'hôtes résumant les étapes de base du cycle d'infection de la maladie : (i) l'efficacité de l'infection $\beta_k(x)$, et (ii) la courbe de sporulation $r_k(a, x)$. Introduisons le système d'équations intégro-différentielles suivantes pour décrire la dynamique épidémiologique et évolutive des

populations hôtes et pathogènes

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} H_k(t) = \varphi_k \Lambda - \theta H_k(t) - H_k(t) \int_{\mathbb{R}^N} \beta_k(y) A(t, y) dy, \\ \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) I_k(t, a, x) = -(\theta + d_k(a, x)) I_k(t, a, x), \\ I_k(t, 0, x) = \beta_k(x) H_k(t) A(t, x), \\ \frac{\partial}{\partial t} A(t, x) = -\delta A(t, x) + \sum_{k=1}^{N_c} \int_{\mathbb{R}^N} \int_0^\infty m(y-x) r_k(a, y) I_k(t, a, y) da dy. \end{cases} \quad (3.1)$$

Des hôtes sains sont produits au taux Λ et φ_k est la proportion de l'hôte k dans l'environnement. La force totale de l'infection sur un hôte k est $\int_{\mathbb{R}^N} \beta_k(y) A(t, y) dy$, où \mathbb{R}^N est l'espace phénotypique de dimension N . Les spores deviennent non viables au taux δ . Les hôtes sains meurent au rythme θ (indépendamment de leur classe) et les hôtes infectés meurent au rythme $\theta + d_k(a, x)$, où $d_k(a, x)$ est la mortalité induite par la maladie. Les hôtes infectés par la souche y produisent des spores avec le phénotype x au taux $m(y-x)r_k(a, y)$, où $m(y-x)$ est la probabilité de mutation du phénotype y au phénotype x . Le noyau m doit satisfaire les propriétés suivantes :

(P1) La fonction m est presque partout strictement positive sur \mathbb{R}^N et doit être normalisée de telle sorte que, $\int_{\mathbb{R}^N} m(x) dx = 1$.

(P2) Elle est symétrique, *cad.* $m(x) = m(-x)$, pour tout $x \in \mathbb{R}^N$.

Le nombre de reproduction de base, \mathcal{R}_0 , est généralement utilisé pour étudier la propagation d'une souche pathogène x dans une population hôte initialement non infectée. Un pathogène avec le phénotype x se propagera lorsque $\mathcal{R}_0(x) > 1$. Par contre, une fois qu'une souche pathogène x a initialement envahit la population hôte, l'invasion par une nouvelle souche mutante peut être étudiée via la dynamique adaptative. Une souche mutante (initialement rare) avec le phénotype y envahira une population pathogène résidente avec le phénotype x si sa fitness d'invasion $f_x(y) > 0$. Pour donner quelques détails, supposons que le système (3.1) atteigne un équilibre épidémiologique monomorphe $E^z = (H_k^z, I_k^z(\cdot)\delta_z, A^z\delta_z)_{k=1, \dots, N_c}$, pour un trait z . Prenons formellement $m(x-y) = \delta_x(y)$ dans (3.1), avec δ_x est la masse de Dirac en x , alors

$$H_k^z = \frac{\Lambda \varphi_k}{\theta + \beta_k(z) A^z}, \quad I_k^z(a) = \beta_k(z) A^z H_k^z \exp\left(-\theta a - \int_0^a d_k(\sigma, z) d\sigma\right), \quad (3.2)$$

où $A^z > 0$ est l'unique solution de l'équation suivante :

$$\sum_{k=1}^{N_c} \frac{\Lambda \varphi_k}{\theta + \beta_k(z) A^z} \Psi_k(z) = 1. \quad (3.3)$$

Notons que $A^z > 0$ est définie uniquement lorsque $\sum_{k=1}^{N_c} \frac{\Lambda \varphi_k}{\theta} \Psi_k(z) > 1$. A présent, supposons qu'une nouvelle mutation avec une valeur de trait, disons y , se produise. Ceci induit une perturbation de phénotypique y , de sorte que $H_k(t) = H_k^z + u_k(t)$ et

$$I_k(t, a, x) = I_k^z(a)\delta_z(x) + j_k(t, a)\delta_y(x) \text{ et } A(t, x) = A^z\delta_z(x) + B(t)\delta_y(x),$$

et les perturbations pour l'infection, j_k et B , sont régies par le système d'équations linéarisé autour de E^z :

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial a} \right) j_k(t, a) = -(\theta + d_k(a, y)) j_k(t, a), \\ j_k(t, 0) = \beta_k(y) H_k^z B(t), \\ B'(t) = \sum_{k=1}^{N_c} \int_0^\infty r_k(a, y) j_k(t, a) da - \delta B(t). \end{cases} \quad (3.4)$$

Afin d'étudier l'évolution de cette perturbation nous allons dériver une équation de renouvellement sur $b^z(t, y)$, la densité de spores nouvellement produites au temps t de phénotype y dans la population résidente de phénotype x . Ce terme est plus précisément défini par

$$b^z(t, y) = \sum_{k=1}^{N_c} \int_0^\infty r_k(a, y) j_k(t, a) da.$$

Il résulte alors de l'équation j_k du système linéaire (3.4), que

$$j_k(t, a) = \begin{cases} j_k(0, a - t) e^{-\theta t - \int_{a-t}^a d_k(\sigma, y) d\sigma}, & a \geq t, \\ \beta_k(y) H_k^z B(t - a) e^{-\theta a - \int_0^a d_k(\sigma, y) d\sigma}, & a < t, \end{cases}$$

tandis que

$$B(t) = \int_0^t b^z(s, y) e^{-\delta(t-s)} ds + B(0) e^{-\delta t}.$$

Par conséquent, $b^z(t, y)$ satisfait l'équation de renouvellement suivante :

$$b^z(t, y) = \int_0^t B^z(a, y) b^z(t - a, y) da + \mathcal{F}(t, y, z),$$

où $B^z(a, y)$ est le nombre attendu de nouvelles infections produites par unité de temps, dans une population hôte résidente de phénotype z , par un individu qui a été infecté a unités de temps auparavant avec le phénotype y , donné par

$$B^z(a, y) = e^{-\delta a} \sum_{k=1}^{N_c} H_k^z \beta_k(y) \int_0^a r_k(s, y) e^{\delta s - \theta s - \int_0^s d_k(\sigma, y) d\sigma} ds.$$

Grâce à la formulation ci-dessus, il découle de la dynamique adaptative classique [22, 43, 73] que le nombre de spores, $\mathcal{R}(y, E^z)$, d'une stratégie mutante initialement rare, y , dans la population résidente z est donné par

$$\mathcal{R}(y, E^z) = \int_0^\infty B^z(a, y) da = \sum_{k=1}^{N_c} H_k^z \Psi_k(y),$$

où $\Psi_k(x)$ la valeur reproductive d'un agent pathogène de phénotype x sur l'hôte k (*cad.* la fonction fitness) définie par

$$\Psi_k(x) = \frac{1}{\delta} \beta_k(x) \underbrace{\int_0^\infty r_k(a, x) \exp\left(-\theta a - \int_0^a d_k(\sigma, x) d\sigma\right) da}_{\text{prob. de viabilité d'une lésion d'âge } a}, \quad (3.5)$$

Ensuite, la fitness d'invasion $f_z(y)$ d'une stratégie mutante y dans la population résidente z est donnée par

$$f_z(y) = \mathcal{R}(y, E^z) - 1 = \sum_{k=1}^{N_c} H_k^z \Psi_k(y) - 1. \quad (3.6)$$

Si on combine, (3.6) et (3.2), il vient

$$f_z(y) = \sum_{k=1}^{N_c} \frac{\Lambda \varphi_k \Psi_k(y)}{\theta + \beta_k(z) A^z} - 1. \quad (3.7)$$

En utilisant l'équation (3.3) qui définit l'équilibre résident, on note que $\mathcal{R}(z, E^z) = 1$, et (3.7) devient

$$f_x(y) = \sum_{k=1}^{N_c} \underbrace{\frac{\Lambda \varphi_k}{\theta + \beta_k(x) A^x}}_{\text{rétroaction du résident } x} (\Psi_k(y) - \Psi_k(x)). \quad (3.8)$$

La rétroaction environnementale de la souche résidente x conditionne la capacité d'une souche mutante y à envahir la population résidente. Elle dépend des conditions établies par la souche résidente, notamment en ce qui concerne les ressources de l'hôte déjà prises par x .

Notons que lorsque la rétroaction environnementale E^z est réduite à l'environnement sans maladie, alors S_k^z se réécrit comme $H_k^z = \frac{\Lambda \varphi_k}{\theta}$. Et le nombre de reproduction de base épidémiologique de l'agent pathogène avec le phénotype y est calculé comme suit

$$\mathcal{R}_0(y) = \sum_{k=1}^{N_c} \mathcal{R}_0^k(x) = \frac{\Lambda}{\theta} \Psi(y), \quad \text{avec} \quad \mathcal{R}_0^k(x) = \frac{\Lambda \varphi_k}{\theta} \Psi_k(x), \quad \Psi = \sum_{k=1}^{N_c} \varphi_k \Psi_k. \quad (3.9)$$

Dans un environnement comportant N_c classes d'hôtes dans lequel toutes les propagules de l'agent pathogène passent par un bassin commun dans le compartiment A comme pour le modèle (3.1), le \mathcal{R}_0 est la somme des nombres de reproduction de l'agent pathogène pour chaque classe d'hôtes.

Lorsque les efficacités d'infection ne diffèrent pas entre les classes d'hôtes (*cad.* $\beta_k = \beta$, pour toutes les classes d'hôtes k), ce terme de rétroaction est unique et sort de la somme, et en utilisant l'équation (3.9), (3.8) peut être réécrite comme suit

$$f_x(y) = \frac{\theta}{\theta + \beta(x) A^x} (\mathcal{R}_0(y) - \mathcal{R}_0(x)). \quad (3.10)$$

Il s'ensuit que le modèle (3.1) admet un principe d'optimisation basé sur \mathcal{R}_0 [46, 61, 74, 76, 86]. En effet, le signe de la fitness d'invasion $f_x(y)$ est donné par le signe de la différence entre $\mathcal{R}_0(y)$ et $\mathcal{R}_0(x)$ et, ainsi, les attracteurs évolutifs du modèle (3.1) coïncident avec les maxima locaux de \mathcal{R}_0 à condition que les plantes hôtes n'affectent que des ensembles de traits de pathogénicité sous-jacents aux courbes de sporulation (Figure 3.1). Inversement, si les efficacités d'infection diffèrent pour au moins deux classes d'hôtes, le principe d'optimisation ne s'applique pas. Par conséquent, si certaines plantes hôtes affectent l'efficacité de l'infection, le calcul de la fitness d'invasion avec l'équation (3.8) est nécessaire pour la caractérisation des attracteurs évolutifs. En effet, comme illustré par la Figure 3.2, nous avons une

population pathogènes essentiellement polymorphes à l'équilibre évolutif (Figure 3.2,D,E,F) mais un unique maximum local pour le \mathcal{R}_0 comme confirmé par le gradient (Figure 3.2,B,C). Cependant, le graphique d'invasibilité par paires prédit une population polymorphe (Figure 3.2,A).

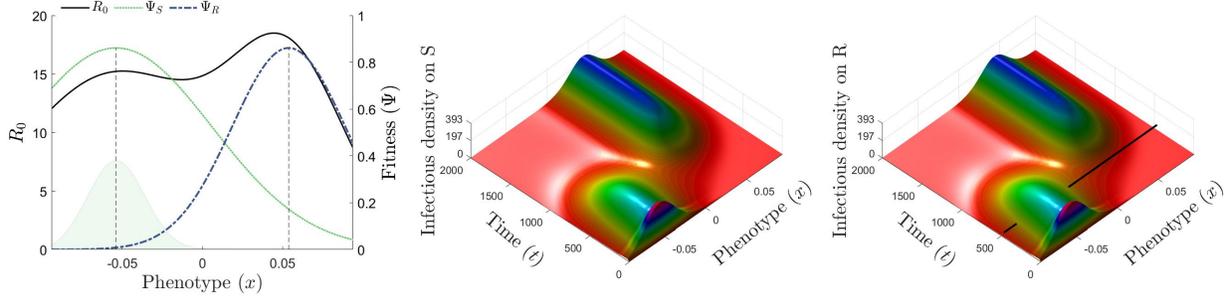


FIGURE 3.1 – On considère ici deux types d'hôtes S et R dans le système (3.1), avec $\beta_S = \beta_R$. La fonction de fitness est bimodale, avec un maximum global et un maximum local (panneau de gauche). À $t = 0$, la population de pathogènes est à son équilibre de mutation-sélection sur l'hôte S (distribution vert clair). La dynamique d'infection et la composition phénotypique de la population de pathogènes sur les hôtes S et R sont présentées dans les panneaux central et de droite, respectivement. La ligne noire dans le panneau de droite correspond au temps d'émergence.

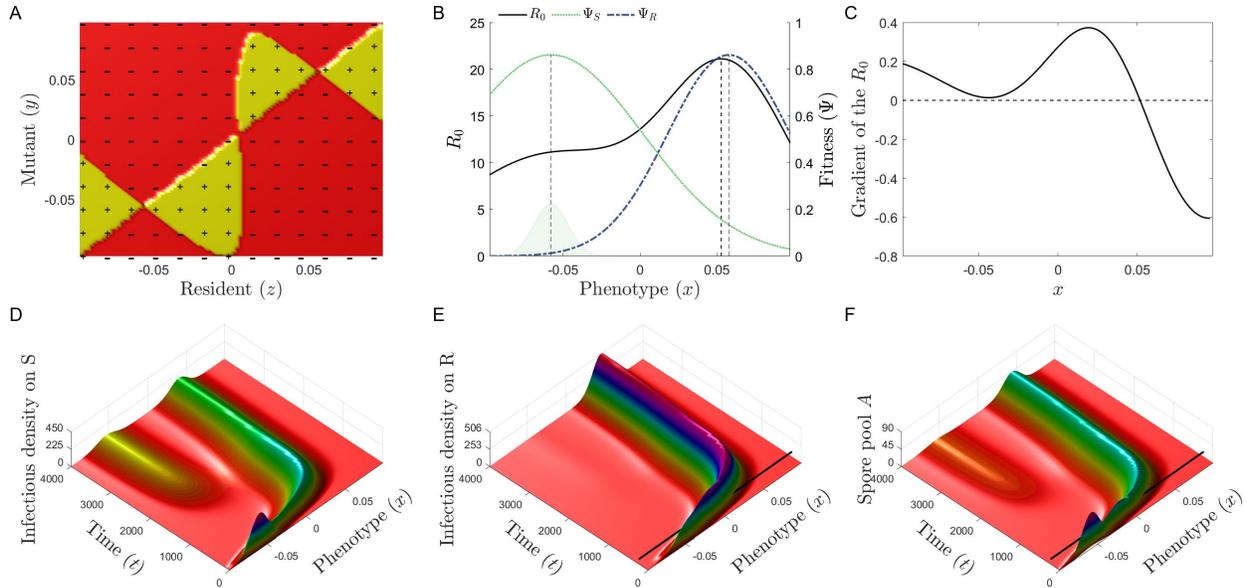


FIGURE 3.2 – Exemple de configuration où une population de pathogènes polymorphes est sélectionnée à l'équilibre (panneaux A, D, E, F) alors qu'il existe un seul maximum local pour \mathcal{R}_0 (panneau B), comme le confirme son gradient (panneau C). On considère ici deux types d'hôtes S et R dans le système (3.1), avec $\beta_S \neq \beta_R$.

3.2 Équilibre évolutif monomorphe ou polymorphe

A présent, regardons un peu plus précisément la nature de l'équilibre évolutif pour un système du type (3.1). Soit $(H, I, A) \in (0, \infty)^{N_c} \times (L_+^1((0, \infty) \times \mathbb{R}^N))^{N_c} \times L_+^1(\mathbb{R}^N)$ un état stationnaire de (3.1). Alors,

$$\begin{cases} H_k = \frac{\varphi_k \Lambda}{\theta + \int_{\mathbb{R}^N} \beta_k(y) A(y) dy}, \\ I_k(a, x) = \beta_k(x) H_k A(x) \exp\left(-\theta a - \int_0^a d_k(\sigma, x) d\sigma\right), \\ A(x) = \sum_{k=1}^{N_c} \frac{1}{1 + \theta^{-1} \int_{\mathbb{R}^N} \beta_k(y) A(y) dy} L_k[A](x), \end{cases} \quad (3.11)$$

où L_k est l'opérateur linéaire défini par

$$L_k[A](x) = \int_{\mathbb{R}^N} m(y-x) \mathcal{R}_0^k(y) A(y) dy.$$

Désignons T l'opérateur tel que

$$T[A] = \sum_{k=1}^{N_c} \frac{L_k[A]}{1 + \theta^{-1} \int_{\mathbb{R}^N} \beta_k A dy}.$$

Notons que $(H, I, A) = \left(\frac{\varphi_k \Lambda}{\theta}, 0, 0\right)$ est toujours une solution triviale de (3.11). Donc, nous nous intéressons ici à une solution non triviale, *cad.* avec $A \neq 0$. De ce fait, en plus des hypothèses (P1) et (P2) précédentes, supposons que :

(P3) Pour tout $R > 0$, la fonction $M_R : x \mapsto \sup_{\|y\| \leq R} m(x+y)$ appartient à $L^1(\mathbb{R}^N)$.

(P4) Les fonctions Ψ_k définie par (3.9) sont telles que $\|\Psi_k(x)\|_\infty \rightarrow 0$ and $\|x\| \rightarrow \infty$.

Désignons par $r_\sigma(L)$, la valeur propre principale de l'opérateur L tel que

$$L[A](x) = \sum_{k=1}^{N_c} L_k[A](x) = \int_{\mathbb{R}^N} m(y-x) \mathcal{R}_0(y) A(y) dy.$$

Notons que l'hypothèse (P3) fournit une condition sur m pour assurer la compacité de l'opérateur linéaire L . Une telle hypothèse est vraie pour une grande classe de fonctions m , et en particulier pour les fonctions bornées satisfaisant l'estimation de décroissance à l'infini suivante (pour un certain $\eta > N$)

$$m(x) = O(\|x\|^{-\eta}), \quad \text{quand } \|x\| \rightarrow \infty.$$

On a le résultat suivant sur l'existence d'au moins un équilibre non trivial du système (3.1)

Theorem 3.1 *Si $r_\sigma(L) > 1$, alors il existe au moins une fonction continue $\bar{A} > 0$, telle que $\bar{A} \in L^1(\mathbb{R}^N) \cap L^\infty(\mathbb{R}^N)$, et $\bar{A} = T[\bar{A}]$.*

Ainsi, une solution stationnaire non triviale du système (3.1) est donc reconstruite en injectant \bar{A} dans les deux premières équations de (3.11). La preuve du théorème ci-dessus repose sur la théorie des attracteurs globaux appliquée au système dynamique discret généré par T , *ex.*, voir [12].

Dans le cas d'une homogénéité en hôte dans le modèle (3.1), *cad.* $N_c = 1$, nous pouvons être encore plus précis en démontrant l'existence d'un unique point fixe positif de T , et donc l'unicité d'une solution non triviale du système (3.1). Cette démonstration repose essentiellement sur le théorème de Krein-Rutmann pour les opérateurs linéaires positifs, irréductibles et compacts dans les treillis de Banach, *ex.*, voir [75, Corollary 4.2.15]. Désignons par

$$\Omega = \{x \in \mathbb{R}^N : \mathcal{R}_0(x) > 0\}.$$

Observons que si $\Omega \neq \mathbb{R}^N$ alors, pour tout $p \in [1, \infty)$, l'opérateur L n'est pas irréductible sur $L^p(\mathbb{R}^N)$. Par conséquent, malgré sa compacité, nous ne pouvons pas appliquer directement le résultat mentionné ci-dessus. Par suite, notons qu'en étendant les fonctions par zéro en dehors de Ω on peut identifier pour chaque exposant $p \in [1, \infty)$ l'espace $L^p(\Omega)$ comme un sous-espace fermé de $L^p(\mathbb{R}^N)$. Avec une telle identification, on peut ainsi considérer, pour chaque $p \in [1, \infty)$, l'opérateur de restriction $L|_{L^p(\Omega)}$ défini comme un opérateur linéaire borné de $L^p(\Omega)$ dans $L^p(\mathbb{R}^N)$ mais aussi l'opérateur $M \in \mathcal{L}(L^p(\Omega))$ défini, pour tout $u \in L^p(\Omega)$, par

$$M[u](x) = \int_{\Omega} m(x-y)\mathcal{R}_0(y)u(y)dy = (L_p|_{L^p(\Omega)})[u](x), \quad a.e. ; x \in \Omega. \quad (3.12)$$

Bien que l'opérateur L ne soit pas nécessairement irréductible, l'opérateur M lui est irréductible. De plus, soit $\psi \in L^2(\Omega)$ avec $\psi > 0$ *p.p.* un vecteur propre principal de M . Alors,

$$\int_{\Omega} m(x-y)\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}\varphi(y)dy = r_{\sigma}(M)\psi(x), \quad \forall x \in \Omega, \quad \text{avec } \varphi(x) = \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x)\psi(x).$$

Par conséquent, en multipliant l'équation ci-dessus par $\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x)$, on obtient

$$\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x) \int_{\Omega} m(x-y)\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(y)\varphi(y)dy = r_{\sigma}(M)\varphi(x), \quad \forall x \in \Omega.$$

Introduisons ensuite l'opérateur linéaire symétrique borné \widehat{M} dans l'espace de Hilbert $L^2(\Omega)$ défini par

$$\widehat{M}[\varphi](x) = \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x) m * \left(\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}\varphi \right) (x), \quad \forall x \in \Omega, \quad \forall \varphi \in L^2(\Omega).$$

On observe alors que l'opérateur linéaire positif \widehat{M} est compact et irréductible. Puisque $\phi(\cdot) = \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(\cdot)\psi(\cdot) \in L^2(\Omega)$ avec $\phi > 0$ *p.p.*, on en déduit que

$$r_{\sigma}(M) = r_{\sigma}(\widehat{M}).$$

Enfin, la formulation du quotient de Rayleigh pour la valeur propre principale de \widehat{M} garantit que

$$r_{\sigma}(L) = r_{\sigma}(M) = r_{\sigma}(\widehat{M}) = \sup_{\substack{\varphi \in L^2(\Omega) \\ \|\varphi\|_{L^2(\Omega)}=1}} \iint_{\Omega \times \Omega} \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x)\mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(y)m(x-y)\varphi(x)\varphi(y)dx dy.$$

De cette remarque en découle une correspondance entre les paires propres principales des trois types d'opérateurs L , M et \widehat{M} .

A présent que nous avons l'existence d'au moins un équilibre non trivial du modèle (3.1), qui est unique lorsque $N_c = 1$, nous pouvons formellement déterminer les propriétés de polymorphisme évolutif de cet équilibre. Pour simplifier la présentation, considérons le système (3.1) avec $N_c = 2$ correspondant aux hôtes S et R . Soit $(H_S, H_R, I_S(\cdot), I_R(\cdot), A(\cdot))$ un équilibre non trivial du système (3.1) lorsque des proportions $\varphi_S = \varphi > 0$ et $\varphi_R = 1 - \varphi > 0$ de R et S sont introduite dans l'environnement. Rappelons ensuite que l'équilibre $(H_S, H_R, I_S(\cdot), I_R(\cdot), A(\cdot))$ vérifie (3.11). Nous pouvons explorer de manière heuristique les conditions donnant lieu à un équilibre évolutif dimorphe ou monomorphe. Considérons deux cas : $\beta_S \neq \beta_R$ et $\beta_R = \beta_S$.

$\beta_S \neq \beta_R$: l'efficacité d'infection de l'agent pathogène est différente sur les hôtes S et R . Supposons formellement que la population de spores s'écrit $A(x) = a_S \delta_{\mu_S}(x) + a_R \delta_{\mu_R}(x)$, et nous intégrons cet *ansatz* dans la troisième équation de (3.11). Ce qui donne, pour tout x ,

$$\begin{aligned} & a_R \left[\frac{\varphi \Psi_R(\mu_R)}{\theta + a_R \beta_R(\mu_R) + a_S \beta_R(\mu_S)} + \frac{(1 - \varphi) \Psi_S(\mu_R)}{\theta + a_R \beta_S(\mu_R) + a_S \beta_S(\mu_S)} \right] m(\mu_R - x) \\ & + a_S \left[\frac{\varphi \Psi_R(\mu_S)}{\theta + a_R \beta_R(\mu_R) + a_S \beta_R(\mu_S)} + \frac{(1 - \varphi) \Psi_S(\mu_S)}{\theta + a_R \beta_S(\mu_R) + a_S \beta_S(\mu_S)} \right] m(\mu_S - x) \\ & = \frac{1}{\Lambda} [a_R \delta_{\mu_R}(x) + a_S \delta_{\mu_S}(x)]. \end{aligned}$$

Supposons $m(x - y) \approx \delta_x(y)$, alors l'équation ci-dessus devient

$$\begin{cases} \frac{\varphi \Psi_R(\mu_R)}{\theta + a_R \beta_R(\mu_R) + a_S \beta_R(\mu_S)} + \frac{(1 - \varphi) \Psi_S(\mu_R)}{\theta + a_R \beta_S(\mu_R) + a_S \beta_S(\mu_S)} = \frac{1}{\Lambda}, \\ \frac{\varphi \Psi_R(\mu_S)}{\theta + a_R \beta_R(\mu_R) + a_S \beta_R(\mu_S)} + \frac{(1 - \varphi) \Psi_S(\mu_S)}{\theta + a_R \beta_S(\mu_R) + a_S \beta_S(\mu_S)} = \frac{1}{\Lambda}, \end{cases}$$

avec $a_S > 0$ et $a_R > 0$. Si on pose

$$\begin{cases} X = X(a_S, a_R) = (\theta + a_R \beta_R(\mu_R) + a_S \beta_R(\mu_S))^{-1}, \\ Y = Y(a_S, a_R) = (\theta + a_R \beta_S(\mu_R) + a_S \beta_S(\mu_S))^{-1}. \end{cases} \quad (3.13)$$

alors

$$\mathcal{K}(X, Y)^T = \frac{1}{c_0 \Lambda} (1, 1)^T, \quad (3.14)$$

où $\mathcal{K} = \begin{pmatrix} \varphi \beta_R(\mu_R) & (1 - \varphi) \beta_S(\mu_R) \\ \varphi \beta_R(\mu_S) & (1 - \varphi) \beta_S(\mu_S) \end{pmatrix}$ et c_0 une fonctionnelle positive telle $c_0(\mu_S) = c_0(\mu_R)$.

Dans ce scénario, *cad.* $\beta_S \neq \beta_R$, on suppose qu'il y a un compromis sur l'efficacité de l'infection. En d'autre termes, une souche pathogène très efficiente sur un hôte l'ai un peu moins sur l'autre. On suppose donc raisonnablement que $\beta_R(\mu_R) > \beta_R(\mu_S)$ et $\beta_S(\mu_S) >$

$\beta_S(\mu_R)$. Par conséquent, $\det(\mathcal{K}) = \varphi(1 - \varphi) (\beta_R(\mu_R)\beta_S(\mu_S) - \beta_R(\mu_S)\beta_S(\mu_R)) > 0$. Ensuite, la résolution du système (3.14) pour (X, Y) conduit à

$$\begin{cases} \theta X = \frac{\mathcal{R}_0^S(\mu_S) - \mathcal{R}_0^S(\mu_R)}{\mathcal{R}_0^R(\mu_R)\mathcal{R}_0^S(\mu_S) - \mathcal{R}_0^R(\mu_S)\mathcal{R}_0^S(\mu_R)} > 0, \\ \theta Y = \frac{\mathcal{R}_0^R(\mu_R) - \mathcal{R}_0^R(\mu_S)}{\mathcal{R}_0^R(\mu_R)\mathcal{R}_0^S(\mu_S) - \mathcal{R}_0^R(\mu_S)\mathcal{R}_0^S(\mu_R)} > 0. \end{cases}$$

En revenant à la définition de $X = X(a_S, a_R)$ et $Y = Y(a_S, a_R)$ fournie par (3.13), on trouve alors

$$\mathcal{G}(a_R, a_S)^T = \left(\frac{1}{X} - \theta, \frac{1}{Y} - \theta \right)^T,$$

avec $\mathcal{G} = \begin{pmatrix} \beta_R(\mu_R) & \beta_R(\mu_S) \\ \beta_S(\mu_R) & \beta_S(\mu_S) \end{pmatrix}$. Parce que $\det(\mathcal{G}) = (\beta_R(\mu_R)\beta_S(\mu_S) - \beta_R(\mu_S)\beta_S(\mu_R)) > 0$, il en résulte la condition nécessaire suivante pour un équilibre dimorphe

$$\begin{cases} \theta X < 1, & \theta Y < 1, \\ \beta_S(\mu_S) \left(\frac{1}{\theta X} - 1 \right) > \beta_R(\mu_S) \left(\frac{1}{\theta Y} - 1 \right), \\ \beta_R(\mu_R) \left(\frac{1}{\theta Y} - 1 \right) > \beta_S(\mu_R) \left(\frac{1}{\theta X} - 1 \right). \end{cases} \quad (3.15)$$

Cette condition heuristique (3.15) est nécessaire (mais pas nécessairement suffisante) pour que le système (3.1) (ici avec $N_c = 2$) admette un équilibre évolutif dimorphe. Une configuration avec une hypothèse technique sur les supports disjoints des β_k , est rigoureusement étudiée dans [12]. Mais ici, afin d'aller un peu plus loin dans notre analyse, nous supposons un compromis fort sur l'efficacité de l'infection, à savoir

$$\Psi_l(\mu_k) < 1 \text{ et } \beta_l(\mu_k) \ll 1 \text{ pour } l, k = R, S \text{ et } l \neq k.$$

Nous en déduisons que le système d'inéquations (3.15) se simplifie en

$$\begin{cases} \frac{\varphi\Psi_R(\mu_R)}{\theta + a_R\beta_R(\mu_R)} \approx \frac{1}{\Lambda}, \\ \frac{(1 - \varphi)\Psi_S(\mu_S)}{\theta + a_S\beta_S(\mu_S)} \approx \frac{1}{\Lambda}. \end{cases}$$

Par conséquent, les proportions de chaque phénotype évolutif, μ_S et μ_R , peuvent être calculées par

$$a_R \approx \frac{\varphi\Lambda\Psi_R(\mu_R) - \theta}{\beta_R(\mu_R)}, \quad \text{et} \quad a_S \approx \frac{(1 - \varphi)\Lambda\Psi_S(\mu_S) - \theta}{\beta_S(\mu_S)}, \quad (3.16)$$

conditionné par les inégalités de seuil suivantes

$$\mathcal{R}_0^R(\mu_R) = \varphi\frac{\Lambda}{\theta}\Psi_R(\mu_R) > 1 \text{ et } \mathcal{R}_0^S(\mu_S) = (1 - \varphi)\frac{\Lambda}{\theta}\Psi_S(\mu_S) > 1.$$

$\beta_S = \beta_R$: l'efficacité d'infection de l'agent pathogène est la même sur les hôtes S et R . Dans cette configuration, en utilisant le même argument que précédemment, on montre qu'un dimorphisme évolutif n'est pas plausible. À l'équilibre on a $A(x) = a^* \delta_{\mu^*}(x)$; où $a^* > 0$ est donné par

$$a^* = \frac{\Lambda \Psi(\mu^*) - \theta}{\beta(\mu^*)} = \frac{\theta}{\beta(\mu^*)} [\mathcal{R}_0(\mu^*) - 1],$$

avec $\mathcal{R}_0(\mu^*) > 1$.

3.3 Phénomène de concentration et métastabilité

Nous supposons maintenant que le noyau de mutation m du modèle (3.1) dépend d'un petit paramètre $0 < \varepsilon \ll 1$. Il est maintenant dénoté par m_ε et prend la forme

$$m(x) = m_\varepsilon(x) = \varepsilon^{-N} m\left(\frac{x}{\varepsilon}\right), \quad \forall x \in \mathbb{R}^N. \quad (3.17)$$

Le paramètre ε modélise la dispersion de la petite variance dans l'espace des valeurs phénotypiques. Notons également que les mutations ne sont pas rares puisqu'elles surviennent à chaque cycle de vie de l'agent pathogène. Nous cherchons à décrire le comportement en $\varepsilon \rightarrow 0$ du point d'équilibre non trivial $(H_\varepsilon^*, I_\varepsilon^*, A_\varepsilon^*)$ du système (3.1) lorsque m est remplacé par m_ε . Nous nous intéresserons plus particulièrement à la description des propriétés de concentration de l'unique fonction A_ε^* , dans le cas $N_c = 1$, qui se caractérise comme le vecteur propre principal de l'opérateur linéaire L^ε défini par

$$L^\varepsilon[\varphi](x) = \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(x) \int_{\mathbb{R}^N} m_\varepsilon(x-y) \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}(y) \varphi(y) dy. \quad (3.18)$$

Les hypothèses supplémentaires suivantes sont nécessaires

(P5) La fonction $\Theta = \mathcal{R}_0^{\frac{1}{2}}$ est de classe \mathcal{C}^∞ sur \mathbb{R}^N .

(P6) Il existe un nombre fini de points $\{x_1, \dots, x_M\} \subset \mathbb{R}^N$ tels que $\{x \in \mathbb{R}^N : \mathcal{R}_0(x) = \|\mathcal{R}_0\|_\infty\} = \{x_1^0, \dots, x_M^0\}$, et pour tout $k = 1, \dots, M$, la matrice Hessienne $-D^2\Theta(x_k^0)$ est définie positive.

(P7) m_ε décroît assez vite à l'infini dans le sens où $m(x) = O\left(\frac{1}{\|x\|^\infty}\right)$ quand $\|x\| \rightarrow \infty$. En d'autres termes, $\lim_{|x| \rightarrow \infty} |x|^n m(x) = 0$, pour tout $n \in \mathbb{N}$. Cette hypothèse ne signifie pas que le noyau de mutation a une décroissance très rapide à l'infini. Soulignons que la décroissance de la distribution du noyau de mutation considérée ici permet de considérer les queues d'une grande variété de distributions (*ex.* voir [56]).

(P8) La matrice de covariance $\Sigma[m] = (\Sigma_{i,j})_{i,j=1,\dots,N}$ de la mesure de probabilité $m(x)dx$ est définie positive. Rappelons que $\Sigma_{i,j} = \int_{\mathbb{R}^N} y_i y_j m(y) dy$, $i, j = 1, \dots, N$.

La suite de l'analyse sur la description des propriétés de concentration de l'équilibre non trivial repose assez sur des outils d'analyse semi-classique, *ex.* voir [48, 57, 88]. En effet, fixons $x_j^0 \in \{x_1^0, \dots, x_M^0\}$, et introduisons l'opérateur unitaire

$$U_j^\varepsilon[u](x) = \varepsilon^{-\frac{N}{4}} u\left(\varepsilon^{-\frac{1}{2}}(x - x_j)\right).$$

On peut ainsi "relocaliser" l'opérateur global L^ε autour du point x_j par

$$L_j^\varepsilon[u] = \left((U_j^\varepsilon)^{-1} \circ L^\varepsilon \circ U_j^\varepsilon \right) [u],$$

et on s'intéresse au problème spectral

$$L_j^\varepsilon \psi^\varepsilon(x) = \lambda^\varepsilon \psi^\varepsilon(x), \text{ dans } L^1(\mathbb{R}^N) \cap L^\infty(\mathbb{R}^N). \quad (3.19)$$

Plus précisément, on cherche une solution formelle de (3.19) de la forme

$$\psi_j^\varepsilon(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \varepsilon^{\frac{k}{2}} \varphi_{k,j} \left(\frac{x - x_j}{\varepsilon^{\frac{1}{2}}} \right) \text{ et } \lambda_j^\varepsilon = \|\mathcal{R}_0\|_\infty \left(1 + \sum_{k=0}^{\infty} \varepsilon^{1+\frac{k}{2}} \lambda_{k,j} \right).$$

Les suites $\{\varphi_{k,j}\}_{k \geq 0} \subset L^2(\mathbb{R})$ et $\{\lambda_{k,j}\}_{k \geq 0} \subset \mathbb{R}$ typiquement par une relation recurrence faisant usage de l'opérateur elliptique défini par

$$P_j = -\Delta + \left\| A_j^{\frac{1}{2}} x \right\|^2, \quad \text{pour } j = 1, \dots, M; \quad (3.20)$$

avec $A_j = -D^2 \mathcal{R}_0(x_j^0)$. Notons que

$$\varphi_{0,j}(x) = (2\pi)^{-\frac{N}{2}} \sqrt{\det(A_j^{\frac{1}{2}})} \exp \left(-\frac{\|A_j^{\frac{1}{2}} x\|^2}{2} \right), \quad \text{et } \lambda_{0,j} = -\text{tr} \left(A_j^{\frac{1}{2}} \right). \quad (3.21)$$

De plus, dans le cas unidimensionnel, *cad.* $N = 1$, on a

$$P_j[u](x) = u''(x) - \left(-2 \frac{\mathcal{R}_0''(x_j) m_0}{\mathcal{R}_0(x_j) m_2} \right) x^2,$$

où $m_i = \int_{\mathbb{R}} m(y) y^i dy$.

Nous pouvons ainsi construire une relation d'ordre notée \leq , dans l'ensemble $\{1, \dots, M\}$ telle que

$$i \leq j \Leftrightarrow \{\lambda_{k,i}\}_{k \geq 0} \preceq \{\lambda_{k,j}\}_{k \geq 0}.$$

Désignons ensuite par

$$\mathcal{M} = \max(\{1, \dots, M\}, \leq).$$

Grâce aux notes précédentes, nous pouvons introduire les résultat de concentration du vecteur propre principal $\Psi^\varepsilon p$ associé à L^ε , et donc la concentration de l'équilibre non trivial du modèle (3.1) quand $N_c = 1$.

Theorem 3.2 1. Soit λ^ε la valeur propre principale de l'opérateur L^ε . Alors λ^ε admet un développement en série asymptotique suivante, quand $\varepsilon \rightarrow 0$, pour tout $j \in \mathcal{M}$,

$$\frac{1}{\|\mathcal{R}_0\|_\infty} \lambda^\varepsilon = 1 + \sum_{k=0}^p \varepsilon^{1+k} \lambda_{2k,j} + O(\varepsilon^{p+2}) \text{ as } \varepsilon \rightarrow 0,$$

pour tout $p \geq 0$

2. Considérons le vecteur propre principal ψ^ε de L^ε , tel que $\|\psi^\varepsilon\|_{L^1(\mathbb{R}^N)} = 1$. Supposons $\mathcal{M} = \{i\}$. Alors,

— Alors, pour tout $\nu \in (0, \gamma_0)$, il existe $\eta > 0$ tel que

$$\int_{\mathbb{R}^N \setminus B(x_i, \varepsilon^\nu)} \psi^\varepsilon(x) dx = O(\exp(-\eta \varepsilon^{\nu-\gamma_0})) \text{ as } \varepsilon \rightarrow 0.$$

— En particulier, $\psi^\varepsilon \rightarrow \delta_{x_i}$ quand $\varepsilon \rightarrow 0$ pour la topologie faible : $\forall f \in \mathcal{C}(\mathbb{R}^N)$ on a

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{\mathbb{R}^N} f(x) \psi^\varepsilon(x) dx = \int_{\mathbb{R}^N} f(x) \delta_{x_i}(dx) = f(x_i).$$

Remarquons que, si \mathcal{R}_0 est symétrique ; $\mathcal{M} = \{i, j\}$ avec $i \neq j$ et $x_i = -x_j$, alors le vecteur propre principal est également symétrique, l'état stationnaire non trivial se concentre (également) sur ces deux points, et conduit à un état stationnaire dimorphe. D'un point de vue biologique, la condition $\mathcal{M} = \{i\}$ est une hypothèse raisonnable. En effet, dans le cas unidimensionnel, si $i \neq j$ sont dans \mathcal{M} , alors $\lambda_{k,i} = \lambda_{k,j}$ pour tout $k \geq 0$, *cad.* $(\mathcal{R}_0)^{(n)}(x_j^0) = (\mathcal{R}_0)^{(n)}(x_i^0)$, $\forall n \in \mathbb{N}$.

La développement asymptotique précédent permet d'aller un peu plus loin dans la caractérisation des attracteurs évolutifs. Par simplicité, mettons nous dans un cadre unidimensionnel, *cad.* $N = 1$. Alors, pour tout $j \in \{1, \dots, M\}$, on a

$$\lambda_{0,j} \sim \mathcal{R}_0(x_j^0), \quad \lambda_{1,j} \sim 0, \quad \lambda_{2,j} \sim -\mathcal{R}_0''(x_j^0), \quad (3.22)$$

à des constantes positives près (et indépendantes de x_j^0). Supposons que la fonction fitness Ψ (ou le $\mathcal{R}_0 = \frac{\Delta}{\theta} \Psi$) est maximisée globalement par deux valeurs phénotypiques x_1 et x_2 , *cad.* $\mathcal{R}_0(x_1) = \mathcal{R}_0(x_2) = \|\mathcal{R}_0\|_\infty$ (Figure 3.3). Une question se pose tout de suite : avec la dynamique à long terme, où sera la concentration dans l'espace des valeurs phénotypiques de la population pathogène ? En d'autres termes, entre ces deux valeurs phénotypiques, quel est l'Attracteur Évolutif Globalement Stable (AEGS) ? Dans la configuration décrite à la Figure 3.3(a), les valeurs phénotypiques x_1 et x_2 diffèrent par leurs dérivées secondes respectives de la fonction de fitness (*cad.* $\Psi''(x_2) > \Psi''(x_1)$). Dans ce cas, grâce à la décomposition (3.22) il vient que x_2 est l'AEGS. La simulation montre qu'à long terme, la population pathogène se concentre autour de cette valeur phénotypique x_2 (voir Figure 3.3(b)). Avant d'atteindre l'AEGS, la population pathogène vit pendant un certain temps autour de la valeur phénotypique dominante initialement x_0 , puis se "déplace" par mutation et vit pendant une période relativement longue autour du maximum local x_1 de la fonction de fitness (ou du \mathcal{R}_0).

Le temps nécessaire pour atteindre la valeur GSEA sera d'autant plus long que les attracteurs évolutifs x_1 et x_2 seront proches. La notion de proximité ici se définit au sens du gap spectral de l'opérateur L^ε . Plus précisément, nous savons que l'opérateur linéaire L^ε est auto-adjoint, compact, irréductible et positif sur $L^2(\mathbb{R}^N)$. Par conséquent, il admet une décomposition spectrale dont les valeurs propres sont

$$\lambda_1^\varepsilon > \lambda_2^\varepsilon \geq \lambda_3^\varepsilon \geq \dots \geq \lambda_n^\varepsilon, \quad \text{avec } \lambda_n^\varepsilon \rightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow \infty,$$

associés à l'ensemble des vecteurs propres $\{\varphi_n^\varepsilon\}_{n \geq 1}$ qui forment une base Hilbertienne de $L^2(\mathbb{R})$. Désignons ensuite par $G(\varepsilon)$ et $H(\varepsilon)$ les premier et deuxième gap spectraux :

$$G(\varepsilon) = \lambda_1^\varepsilon - \lambda_2^\varepsilon, \quad \text{et} \quad H(\varepsilon) = \lambda_2^\varepsilon - \lambda_3^\varepsilon.$$

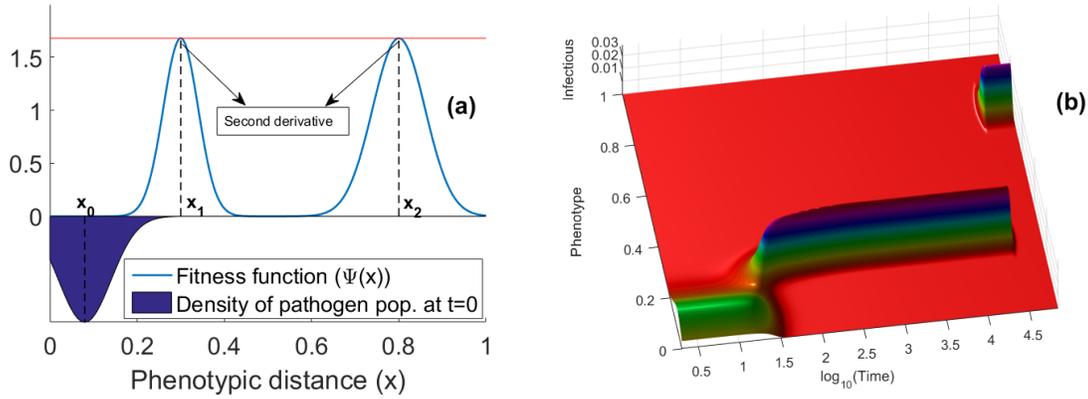


FIGURE 3.3 – **Dynamique avec deux maximum globaux pour la fonction de fitness Ψ (ou le \mathcal{R}_0).** (a) La fonction de fitness Ψ et la densité de la population pathogène au temps $t = 0$ par rapport à l'espace de valeur phénotypique. La fonction de fitness est maximisée par deux AEs (Attracteur Évolutif) x_1 et x_2 . Ces AEs diffèrent par leur seconde dérivée respective de la fonction de fitness : $\Psi''(x_2) > \Psi''(x_1)$. Selon un ordre bien défini sur l'ensemble des AEs, x_2 est l'AEGS (Attracteur Évolutif Globalement Stable). (b) Dynamique épidémiologique et évolutive des tissus infectieux par rapport à l'espace des valeurs phénotypiques. Initialement (à $t = 0$), la population pathogène est essentiellement concentrée autour de la valeur phénotypique x_0 . La dynamique à long terme illustre la concentration de la population pathogène autour de l'AEGS x_2 . Avant d'atteindre la valeur phénotypique x_2 , la population pathogène vit pendant un certain temps autour de la valeur phénotypique dominante initiale x_0 , puis par mutation, vit pendant un temps relativement long autour de la valeur phénotypique x_1 .

Dans le cas de la Figure 3.3, on a $\mathcal{R}_0(x_1) = \mathcal{R}_0(x_2)$ et $\mathcal{R}_0''(x_1) \neq \mathcal{R}_0''(x_2)$, de sorte que $G(\varepsilon) = O(\varepsilon)$. Par contre, supposons que les deux attracteurs évolutifs, x_1 et x_2 , satisfont $\mathcal{R}_0''(x_1) = \mathcal{R}_0''(x_2) < 0$, et qu'il existe une dérivée d'ordre supérieur, disons $k \geq 3$, telle que $\mathcal{R}_0^{(k)}(x_1) \neq \mathcal{R}_0^{(k)}(x_2)$. Dans cette situation, le gap spectral de L^ε est tel que $G(\varepsilon) = O(\varepsilon^3)$. En d'autres termes, c'est une configuration pour la quelle on a

$$H(\varepsilon) = h(\varepsilon)\varepsilon \text{ avec } h(\varepsilon) \rightarrow h > 0 \text{ et } G(\varepsilon) \ll \frac{\varepsilon}{|\ln \varepsilon|}, \quad (3.23)$$

pour $\varepsilon \ll 1$.

Dans une telle configuration où l'estimation (3.23) est vérifiée, la dynamique du pathogène peut avoir de longs régimes transitoires pendant lesquels le parasite évolue très lentement autour d'un quasi-équilibre (état métastable) du système. Durant ces longues périodes de métastabilité, l'agent pathogène est maintenu loin de son optimum de virulence. Bien que les dynamiques métastables soient présentes dans certains problèmes issus de la physique, ce type de phénomène semble moins étudié en épidémiologie évolutive. L'étude d'une telle dynamique requiert des outils d'analyse de la dynamique lente des systèmes, *ex.* [13, 40, 58]. En effet, si on simplifie le modèle (3.1) en négligeant la structuration en âge, en supposant que la dynamique des spores A est à l'équilibre, et en prenant $N_c = 1$, on obtient pour $t > 0$

et $x \in \mathbb{R}^N$,

$$\begin{cases} \frac{dH(t)}{dt} = \Lambda - \theta H(t) - H(t) \int_{\mathbb{R}^N} \beta(y) L^\varepsilon[I(t, \cdot)](y) dy, \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) = H(t) L^\varepsilon[I(t, \cdot)](x) - \mu I(t, x), \end{cases} \quad (3.24)$$

où L^ε est toujours défini par (3.18).

On se place dans la configuration de l'hypothèse (3.23), *cad.* qu'on a deux attracteurs évolutifs x_1 et x_2 qui ne sont distinguables que pour un ordre de dérivée du \mathcal{R}_0 supérieur à deux. Sans nuire à la généralité, on suppose que x_2 est l'AEGS. Pour $j = 1, 2$, posons

$$\beta_j^\varepsilon = \int \beta \varphi_j^\varepsilon dx, \quad \omega_j^\varepsilon = \int I^\varepsilon \varphi_j^\varepsilon dx, \quad \mathcal{R}_{0,j}^\varepsilon = \frac{\Lambda \lambda_j^\varepsilon}{\theta \mu}, \quad U_j^\varepsilon = \frac{\mathcal{R}_{0,j}^\varepsilon - 1}{\beta_j^\varepsilon \lambda_j^\varepsilon},$$

où $(H, I) = (H^\varepsilon, I^\varepsilon)$ est la solution de (3.24). Pour tout $\alpha \in (0, 1)$ et $\varepsilon \ll 1$ avec $\|\mathcal{R}_0\|_\infty > 1$, définissons

$$t_{\varepsilon, \alpha} = \inf \left\{ t \geq G(\varepsilon)^{-1} - \frac{|\ln \varepsilon|}{\varepsilon}, \beta_1^\varepsilon w_1^\varepsilon(t) = \alpha (1 - \|\mathcal{R}_0\|_\infty^{-1}) \right\}. \quad (3.25)$$

Ce temps $t_{\varepsilon, \alpha}$ est bien définie car on montre que

$$\beta_1^\varepsilon w_1^\varepsilon(t) \rightarrow (1 - \|\mathcal{R}_0\|_\infty^{-1}) \text{ quand } \varepsilon \rightarrow 0,$$

uniformément pour $t \in \left[\frac{\ell |\ln \varepsilon|}{\varepsilon}, \frac{1}{G(\varepsilon)} - \frac{|\ln \varepsilon|}{\varepsilon} \right]$, pour une certaine constante $\ell > 0$, tandis que pour toute $\varepsilon > 0$ assez petite on a

$$\beta_1^\varepsilon w_1^\varepsilon(t) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow \infty.$$

Le temps $t_{\varepsilon, \alpha}$ correspond approximativement à la première diminution de la concentration de l'infection autour de l'attracteur évolutif x_1 . On a ensuite le résultat suivant [10]

Theorem 3.3 *Supposons $\|\mathcal{R}_0\|_\infty > 1$ et soit $(H^\varepsilon, I^\varepsilon)$ la solution de (3.24). Soit $\alpha \in (0, 1)$, pour tout ε suffisamment petit, alors il existe $k > 0$ tel que*

$$\|I^\varepsilon(t, \cdot) - w_1^\varepsilon(t) \varphi_1^\varepsilon(\cdot) - w_2^\varepsilon(t) \varphi_2^\varepsilon(\cdot)\|_{L^2(\mathbb{R}^N)} \rightarrow 0, \quad (3.26)$$

et

$$H^\varepsilon(t) \rightarrow H^0 := \frac{\mu \theta}{\|\mathcal{R}_0\|_\infty}, \quad (3.27)$$

uniformément pour $t \geq k \frac{|\ln \varepsilon|}{\varepsilon}$ quand $\varepsilon \rightarrow 0$.

De plus, les coefficients w_i^ε satisfont, uniformément pour $t \geq k \frac{|\ln \varepsilon|}{\varepsilon}$

$$\beta_1^\varepsilon w_1^\varepsilon(t) + \beta_2^\varepsilon w_2^\varepsilon(t) \rightarrow (1 - \|\mathcal{R}_0\|_\infty^{-1}), \text{ quand } \varepsilon \rightarrow 0, \quad (3.28)$$

$$\beta_2^\varepsilon w_2^\varepsilon(t) - \frac{(1 - \alpha)(1 - \|\mathcal{R}_0\|_\infty^{-1})}{1 - \alpha + \alpha e^{-G(\varepsilon) \frac{\theta \mu}{\lambda_2^\varepsilon} (t - t_{\varepsilon, \alpha})}} \rightarrow 0, \text{ quand } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3.29)$$

et

$$\beta_1^\varepsilon w_1^\varepsilon(t) - \frac{\alpha(1 - \|\mathcal{R}_0\|_\infty^{-1})}{\alpha + (1 - \alpha) e^{G(\varepsilon) \frac{\theta \mu}{\lambda_1^\varepsilon} (t - t_{\varepsilon, \alpha})}} \rightarrow 0, \text{ quand } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3.30)$$

Enfin, le temps $t_{\varepsilon,\alpha}$ satisfait

$$t_{\varepsilon,\alpha} \gg \frac{1}{G(\varepsilon)}, \text{ quand } \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3.31)$$

Remarquons que le résultat ci-dessus fournit une description complète de la solution $(H^\varepsilon, I^\varepsilon)$ de (3.24) lorsque $\varepsilon \ll 1$. Cette description inclut les différents régimes du système (3.24) et correspond approximativement à :

1. Un régime long de longueur supérieure à $G(\varepsilon)^{-1}$ où I^ε est fortement concentré autour de l'attracteur évolutif x_1 ;
2. Un comportement de transition long d'une longueur d'ordre $G(\varepsilon)^{-1}$ pendant lequel les deux attracteurs évolutifs, x_1 et x_2 , coexistent à un niveau non négligeable ;
3. La solution atteint l'état stationnaire évolutif, qui est fortement concentré autour de l'AECS x_2 .

Chapitre 4

Perspectives

En plus de son impact sur la dynamique écologique, l'Homme influence grandement les dynamiques évolutives d'un grand nombre d'espèces dans le monde. Cette influence, qui a été documentée pour de nombreuses espèces, provient principalement de l'intensification de l'agriculture et de la médecine [80]. L'évolution de la résistance aux antimicrobiens (RAM) chez les agents pathogènes est un exemple d'adaptation microbienne qui pose un problème majeur en santé publique globale OMS. Au vu d'un tel contexte, de nombreux modèles mathématiques ont été développés pour étudier l'évolution de la RAM au sein d'un hôte traité [7]. Cependant, la plupart des approches de modélisation consacrées à la RAM et abordant le cas de la résistance qualitative (ou "binaire") sont généralement basées sur l'interaction dynamique entre deux souches parasitaires –une souche sensible au médicament et une souche résistante– conduisant à une formulation binaire de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Récemment, en tenant compte de différents modes de transmission de la résistance (par des mutations et/ou un transfert horizontal de gènes), nous avons étudié la dynamique de croissance intra-hôte de plus de deux souches de parasites [28]. Cependant, une telle analyse ne tient pas compte de la dynamique évolutive transitoire à court terme qui conduit à l'émergence de la résistance. Peu de modèles mathématiques prennent en compte la nature quantitative de la résistance aux antimicrobiens (qRAM), telle qu'elle est dans la réalité, et sa variabilité au sein de l'hôte. Définir des stratégies durables de gestion de l'efficacité à long terme des antimicrobiens, en temps et en espace, doit : (i) intégrer le caractère continu du niveau de RAM avec divers degrés de résistance intermédiaire (appelée tolérance), et (ii) clarifier les relations évolutives entre la virulence et la résistance chez les parasites colonisateurs. L'une de mes perspectives majeures à moyen terme est de proposer des recommandations issues de modèles mathématiques structurés pour aider à atteindre un tel objectif. Cela implique (i) analyser précisément de la dynamique intra-hôte, (ii) intégrer la dynamique intra-hôte dans un modèle épidémiologique sans l'hypothèse de séparation d'échelles de temps, et (iii) prendre en compte les perspectives de multi-traitement et l'hétérogénéité des options thérapeutiques de la population hôte pour proposer des stratégies de contrôle optimales permettant de maîtriser simultanément le niveau de résistance de la population bactérienne et les échecs cliniques dans un contexte de méta-population. D'ailleurs, cette perspective a été financé par l'ANR dans la section "Mathématiques et sciences du numérique pour la biologie et la santé" <https://anr.fr/Projet-ANR-21-CE45-0004>.

Résistance quantitative aux antimicrobiens. Dans un tel formalisme de la qRAM, la première barrière consiste ici à relier le descripteur quantitatif sans échelle de la RAM, pour une souche bactérienne donnée, à la CMI de cette souche par rapport à un antimicrobien donné. En effet, en raison de leur taille relative et de leur mécanisme d'action (du moins pour les familles d'antimicrobiens actuellement utilisées pour traiter les infections), une seule molécule antimicrobienne ne cause aucun dommage à une bactérie, tandis qu'aucune population bactérienne ne peut survivre dans un milieu entièrement saturé d'antimicrobiens. En d'autres termes, l'effet négatif d'une substance antimicrobienne sur la survie d'une bactérie donnée, appelé ici activité antimicrobienne et noté \mathcal{A} , est une fonction croissante de sa concentration dans le milieu (noté \mathcal{C}), avec pour limites $\mathcal{A}(\mathcal{C}) = 0$ lorsque $\mathcal{C} = 0$ et $\mathcal{A}(\mathcal{C}) \rightarrow \mathcal{A}_{\text{sat}}$ lorsque $\mathcal{C} \rightarrow \mathcal{C}_{\text{sat}}$, où \mathcal{A}_{sat} et \mathcal{C}_{sat} sont des seuils de saturation. Ici, \mathcal{A} est mesuré comme le taux de mortalité lié aux antimicrobiens. De cette approche intuitive, il découle qu'il existe \mathcal{C}^* dans $(0, \mathcal{C}_{\text{sat}})$ tel que $\mathcal{A}(\mathcal{C}^*)$ est égal au taux d'accroissement intrinsèque et inverse la croissance d'une population bactérienne. Cette concentration seuil à laquelle une population bactérienne ne se développe pas *in vitro* est appelée concentration minimale inhibitrice (CMI). Par conséquent, chaque souche peut être classée respectivement comme "sensible" ou "résistante" (R), selon que sa CMI est inférieure ou supérieure à un seuil thérapeutique \mathcal{C}_1 défini à partir d'études cliniques et pharmacocinétiques. Selon la nomenclature EUCAST 2019, les souches sensibles peuvent être classées en "exposition normale" (S) ou "exposition accrue" (I) selon que leur CMI est respectivement inférieure ou supérieure au seuil pharmacologique \mathcal{C}_0 correspondant à la concentration antimicrobienne atteinte par une posologie standard. Ils correspondent respectivement aux seuils de concentration des posologies normales et maximales tolérables. Sur cette base, pour toute souche d'une espèce bactérienne et exposée à un antimicrobien donné, nous pouvons définir un descripteur quantitatif sans échelle de la RAM par

$$x = \frac{\log\left(\frac{\mathcal{C}_x}{\mathcal{C}_0}\right)}{\log\left(\frac{\mathcal{C}_1}{\mathcal{C}_0}\right)} \in \mathbb{R},$$

où \mathcal{C}_x est la CMI de la souche par rapport à cet antimicrobien.

Émergence de la résistance quantitative à l'échelle intra-hôte. Donnons ici quelques lignes sur un modèle intra-hôte que nous avons commencé à développer dans une telle perspective [30]. La population bactérienne est supposée être phénotypiquement (et génétiquement) diverse, avec une structuration par le niveau de RAM, défini ici comme un trait continu $x \in \mathbb{R}$, et qui affecte différentes composantes du cycle de vie de la population bactérienne, telles que la croissance et le taux de mortalité. La population bactérienne ayant un niveau de résistance x a une densité $b(t, x)$ au temps t . À tout moment t , la densité totale de la population bactérienne est $B(t) = \int_{\mathbb{R}} b(t, y) dy$. La population bactérienne ayant un niveau de résistance $y \in \mathbb{R}$ donne naissance à la population bactérienne ayant un niveau de résistance $x \in \mathbb{R}$ à un taux par habitant $J(x - y) \frac{p(y)}{(1 + B(t))^\alpha} b(t, y)$, où $J(x - y)$ est la probabilité pour une population bactérienne ayant un niveau de résistance y de muter vers un niveau x pendant le processus de reproduction, $p(y)$ –décroissant par rapport à y – est le taux de croissance intrinsèque de la bactérie, $\frac{p(y)}{(1 + B(t))^\alpha}$ est le taux de croissance effectif, et $\alpha > 0$ est

une constante d'échelle. Ainsi, le nombre de bactéries produites au temps t avec un niveau de résistance x est $\frac{1}{(1+B(t))^\alpha} \int_{\mathbb{R}} J(x-y)p(y)b(t,y)dy$. L'élimination de la population bactérienne avec un niveau de résistance x due au système immunitaire se produit à un taux $\mu(x)$. Nous supposons ici que la réponse immunitaire μ est constante dans le temps. La présence d'antimicrobiens génère un taux de mortalité supplémentaire $k(x)$, qui dépend du niveau de résistance bactérienne, et qui est décroissante par rapport à x . Par conséquent, la fraction $\frac{p(y)}{(1+B(t))^\alpha}$ rend compte de la dépendance du taux de reproduction à la densité. Un tel formalisme est une alternative appropriée pour réguler la croissance d'une population structurée sans faire référence au concept de capacité de charge, qui n'est pas nécessairement un facteur mesurable pour ce type de population. Ainsi, le paramètre $\alpha > 0$ est introduit uniquement pour imposer l'homéostasie. La dynamique évolutive bactérienne est décrite par l'équation intégro-différentielle suivante

$$\begin{cases} \partial_t b(t, x) = \frac{1}{(1+B(t))^\alpha} \int_{\mathbb{R}} J(x-y)p(y)b(t,y)dy - (\mu(x) + k(x))b(t, x); & t > 0, \\ b(t=0, \cdot) = b_0(\cdot). \end{cases} \quad (4.1)$$

Une propriété intéressante du modèle intra-hôte (4.1) est le phénomène de concentration autour d'un attracteur évolutif unique x^* . De plus, l'attracteur x^* caractérise le niveau de résistance évolutive de la population bactérienne, qui est ainsi le niveau moyen de résistance de la population bactérienne à l'équilibre.

Bibliographie

- [1] R. M. Anderson and R. May. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, 1991. ISBN 978-0-19-854040-3.
- [2] S. Anita. *Analysis and Control of Age-Dependent Population Dynamics*. Mathematical Modelling : Theory and Applications. Springer Netherlands, 2000. ISBN 978-0-7923-6639-3. doi : 10.1007/978-94-015-9436-3.
- [3] M. Ba, R. Djidjou-Demasse, M. Lam, and J.-J. Tewa. Optimal intervention strategies of staged progression HIV infections through an age-structured model with probabilities of ART drop out. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 16 :30, 2021. ISSN 0973-5348, 1760-6101. doi : 10.1051/mmnp/2021024.
- [4] V. Barbu and M. Iannelli. Optimal Control of Population Dynamics. *Journal of Optimization Theory and Applications*, 102(1) :1–14, July 1999. ISSN 1573-2878. doi : 10.1023/A:1021865709529.
- [5] S. E. Bellan. The Importance of Age Dependent Mortality and the Extrinsic Incubation Period in Models of Mosquito-Borne Disease Transmission and Control. *PLOS ONE*, 5 (4) :e10165, Apr. 2010. ISSN 1932-6203. doi : 10.1371/journal.pone.0010165.
- [6] H. Berestycki, J. Coville, and H.-H. Vo. On the definition and the properties of the principal eigenvalue of some nonlocal operators. *Journal of Functional Analysis*, 271 (10) :2701–2751, Nov. 2016. ISSN 0022-1236. doi : 10.1016/j.jfa.2016.05.017.
- [7] F. Blanquart. Evolutionary epidemiology models to predict the dynamics of antibiotic resistance. *Evolutionary Applications*, 12(3) :365–383, Jan. 2019. ISSN 1752-4571. doi : 10.1111/eva.12753.
- [8] O. Bonnefon, J. Coville, and G. Legendre. Concentration phenomenon in some non-local equation. *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B*, 22(3) :763, 2017. doi : 10.3934/dcdsb.2017037.
- [9] J. S. Brownstein, K. P. Kleinman, and K. D. Mandl. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *American Journal of Epidemiology*, 162(7) :686–693, Oct. 2005. ISSN 0002-9262. doi : 10.1093/aje/kwi257.
- [10] J.-B. Burie, R. Djidjou-Demasse, and A. Ducrot. Slow convergence to equilibrium for an evolutionary epidemiology integro-differential system. *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B*, 25(6) :2223, 2020. doi : 10.3934/dcdsb.2019225.

- [11] J.-B. Burie, R. Djidjou-Demasse, and A. Ducrot. Asymptotic and transient behaviour for a nonlocal problem arising in population genetics. *European Journal of Applied Mathematics*, 31(1) :84–110, Feb. 2020. ISSN 0956-7925, 1469-4425. doi : 10.1017/S0956792518000487.
- [12] J.-B. Burie, A. Ducrot, Q. Griette, and Q. Richard. Concentration estimates in a multi-host epidemiological model structured by phenotypic traits. *Journal of Differential Equations*, 269(12) :11492–11539, Dec. 2020. ISSN 0022-0396. doi : 10.1016/j.jde.2020.08.029.
- [13] J. Carr and R. Pego. Invariant manifolds for metastable patterns in $u_t = E_2 u_{xx} - f(u)$. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh Section A : Mathematics*, 116(1-2) :133–160, 1990/ed. ISSN 1473-7124, 0308-2105. doi : 10.1017/S0308210500031425.
- [14] N. Chitnis, J. M. Hyman, and J. M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5) :1272–1296, July 2008. ISSN 1522-9602. doi : 10.1007/s11538-008-9299-0.
- [15] J. Chu, A. Ducrot, P. Magal, and S. Ruan. Hopf bifurcation in a size-structured population dynamic model with random growth. 2009. doi : 10.1016/J.JDE.2009.04.003.
- [16] T. S. Churcher, T. Bousema, M. Walker, C. Drakeley, P. Schneider, A. L. Ouédraogo, and M.-G. Basáñez. Predicting mosquito infection from *Plasmodium falciparum* gametocyte density and estimating the reservoir of infection. *eLife*, 2 :e00626, May 2013. ISSN 2050-084X. doi : 10.7554/eLife.00626.
- [17] J. E. Coalson, L. M. Cohee, A. G. Buchwald, A. Nyambalo, J. Kubale, K. B. Seydel, D. Mathanga, T. E. Taylor, M. K. Laufer, and M. L. Wilson. Simulation models predict that school-age children are responsible for most human-to-mosquito *Plasmodium falciparum* transmission in southern Malawi. *Malaria Journal*, 17(1) :147, Apr. 2018. ISSN 1475-2875. doi : 10.1186/s12936-018-2295-4.
- [18] R. D. Demasse and A. Ducrot. An Age-Structured Within-Host Model for Multistrain Malaria Infections. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(1) :572–593, Jan. 2013. ISSN 0036-1399. doi : 10.1137/120890351.
- [19] U. Dieckmann, J. A. J. Metz, M. W. Sabelis, and K. Sigmund, editors. *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases : In Pursuit of Virulence Management*. Cambridge Studies in Adaptive Dynamics. Cambridge University Press, Cambridge, 2002. ISBN 978-0-521-78165-7. doi : 10.1017/CBO9780511525728.
- [20] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases : Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley–Blackwell, Chichester ; New York, 2000. ISBN 978-0-471-98682-9.
- [21] O. Diekmann, J. A. Heesterbeek, and J. A. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous

- populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4) :365–382, 1990. ISSN 0303-6812. doi : 10.1007/BF00178324.
- [22] O. Diekmann, P.-E. Jabin, S. Mischler, and B. Perthame. The dynamics of adaptation : An illuminating example and a Hamilton-Jacobi approach. *Theoretical Population Biology*, 67(4) :257–271, June 2005. ISSN 0040-5809. doi : 10.1016/j.tpb.2004.12.003.
- [23] K. Dietz and D. Schenzle. Proportionate mixing models for age-dependent infection transmission. *Journal of Mathematical Biology*, 22(1) :117–120, 1985. ISSN 0303-6812. doi : 10.1007/BF00276550.
- [24] R. Djidjou Demasse, J.-J. Tewa, S. Bowong, and Y. Emvudu. Optimal control for an age-structured model for the transmission of hepatitis B. *Journal of Mathematical Biology*, 73(2) :305–333, Aug. 2016. ISSN 1432-1416. doi : 10.1007/s00285-015-0952-6.
- [25] R. Djidjou-Demasse, A. Ducrot, and F. Fabre. Steady state concentration for a phenotypic structured problem modeling the evolutionary epidemiology of spore producing pathogens. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 27(02) :385–426, Feb. 2017. ISSN 0218-2025. doi : 10.1142/S0218202517500051.
- [26] R. Djidjou-Demasse, B. Moury, and F. Fabre. Mosaics often outperform pyramids : Insights from a model comparing strategies for the deployment of plant resistance genes against viruses in agricultural landscapes. *New Phytologist*, 216(1) :239–253, 2017. ISSN 1469-8137. doi : 10.1111/nph.14701.
- [27] R. Djidjou-Demasse, C. Selinger, and M. T. Sofonea. épidémiologie mathématique et modélisation de la pandémie de Covid-19 : Enjeux et diversité. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(526) :63–69, Nov. 2020. ISSN 1773-035X. doi : 10.1016/S1773-035X(20)30315-4.
- [28] R. Djidjou-Demasse, S. Alizon, and M. T. Sofonea. Within-host bacterial growth dynamics with both mutation and horizontal gene transfer. *Journal of Mathematical Biology*, 82(3) :16, Feb. 2021. ISSN 1432-1416. doi : 10.1007/s00285-021-01571-9.
- [29] R. Djidjou-Demasse, A. Ducrot, N. Mideo, and G. Texier. Understanding dynamics of Plasmodium falciparum gametocytes production : Insights from an age-structured model. Sept. 2021.
- [30] R. Djidjou-Demasse, M. T. Sofonea, M. Choisy, and S. Alizon. Within-host evolutionary dynamics of antimicrobial quantitative resistance. Dec. 2021.
- [31] I. Ekeland. On the variational principle. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 47(2) :324–353, Aug. 1974. ISSN 0022-247X. doi : 10.1016/0022-247X(74)90025-0.
- [32] Y. Emvudu, R. Demasse, and D. Djeudeu. Optimal Control of the Lost to Follow Up in a Tuberculosis Model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2011 : e398476, Oct. 2011. ISSN 1748-670X. doi : 10.1155/2011/398476.

- [33] Y. Emvudu, R. D. Demasse, and D. Djeudeu. Optimal control using state-dependent Riccati equation of lost of sight in a tuberculosis model. *Computational and Applied Mathematics*, 32(2) :191–210, July 2013. ISSN 1807-0302. doi : 10.1007/s40314-013-0002-1.
- [34] F. Fabre, J.-B. Burie, A. Ducrot, S. Lion, Q. Richard, and R. Djidjou-Demasse. An epi-evolutionary model for predicting the adaptation of spore-producing pathogens to quantitative resistance in heterogeneous environments. *Evolutionary Applications*, n/a (n/a). ISSN 1752-4571. doi : 10.1111/eva.13328.
- [35] G. Feichtinger, G. Tragler, and V. M. Veliov. Optimality conditions for age-structured control systems. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 288(1) :47–68, Dec. 2003. ISSN 0022-247X. doi : 10.1016/j.jmaa.2003.07.001.
- [36] I. Felger, M. Maire, M. T. Bretscher, N. Falk, A. Tiaden, W. Sama, H.-P. Beck, S. Owusu-Agyei, and T. A. Smith. The Dynamics of Natural Plasmodium falciparum Infections. *PLOS ONE*, 7(9) :e45542, Sept. 2012. ISSN 1932-6203. doi : 10.1371/journal.pone.0045542.
- [37] N. M. Ferguson, D. A. T. Cummings, S. Cauchemez, C. Fraser, S. Riley, A. Meeyai, S. Iamsirithaworn, and D. S. Burke. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437(7056) :209–214, Sept. 2005. ISSN 1476-4687. doi : 10.1038/nature04017.
- [38] L. Ferretti, A. Ledda, C. Wymant, L. Zhao, V. Ledda, L. A. Dorner, M. Kendall, A. Nurtay, H.-Y. Cheng, T.-C. Ng, H.-H. Lin, R. Hinch, J. Masel, A. M. Kilpatrick, and C. Fraser. The timing of COVID-19 transmission. *medRxiv*, page 2020.09.04.20188516, Sept. 2020. doi : 10.1101/2020.09.04.20188516.
- [39] K. R. Fister and S. Lenhart. Optimal control of a competitive system with age-structure. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 291(2) :526–537, Mar. 2004. ISSN 0022-247X. doi : 10.1016/j.jmaa.2003.11.031.
- [40] G. Fusco and J. K. Hale. Slow-motion manifolds, dormant instability, and singular perturbations. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 1(1) :75–94, Jan. 1989. ISSN 1572-9222. doi : 10.1007/BF01048791.
- [41] K. V. Geisse, E. Butler, and J. Cordovez. Effects of Natural Acquired Immunity in an Age-Structured Malaria Model. <https://www.semanticscholar.org/paper/Effects-of-Natural-Acquired-Immunity-in-an-Malaria-Geisse-Butler/44863af0571340c8bea307226f9d9a55b5020939>, 2012.
- [42] S. Geritz, E. Kisdi, G. Meszéna, and J. Metz. Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. *Evolutionary Ecology*, 12(1) :35–57, Jan. 1998. ISSN 1573-8477. doi : 10.1023/A:1006554906681.
- [43] S. A. H. Geritz, J. A. J. Metz, É. Kisdi, and G. Meszéna. Dynamics of Adaptation and Evolutionary Branching. *Physical Review Letters*, 78(10) :2024–2027, Mar. 1997. doi : 10.1103/PhysRevLett.78.2024.

- [44] L. Göllmann, D. Kern, and H. Maurer. Optimal control problems with delays in state and control variables subject to mixed control–state constraints. *Optimal Control Applications and Methods*, 30(4) :341–365, 2009. ISSN 1099-1514. doi : 10.1002/oca.843.
- [45] M. E. Gurtin and R. C. MacCamy. Non-linear age-dependent population dynamics. *Arch. Rational Mech. Anal.*, pages 281–300, 1974.
- [46] M. Gyllenberg and R. Service. Necessary and sufficient conditions for the existence of an optimisation principle in evolution. *Journal of Mathematical Biology*, 62(3) :359–369, Mar. 2011. ISSN 1432-1416. doi : 10.1007/s00285-010-0340-1.
- [47] J. Hale, J. P. Lasalle, and M. Slemrod. Theory of a general class of dissipative processes. 1972. doi : 10.1016/0022-247X(72)90233-8.
- [48] B. Helffer and J. Sjostrand. Multiple wells in the semi-classical limit I. *Communications in Partial Differential Equations*, 9(4) :337–408, Jan. 1984. ISSN 0360-5302. doi : 10.1080/03605308408820335.
- [49] H. W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42(4) :599–653, 2000. doi : 10.1137/S0036144500371907.
- [50] M. Iannelli. *Mathematical Theory of Age-structured Population Dynamics*. Giardini editori e stampatori, 1995. ISBN 978-88-427-0250-4.
- [51] A. Iggidr, J.-C. Kamgang, G. Sallet, and J.-J. Tewa. Global Analysis of New Malaria Intrahost Models with a Competitive Exclusion Principle. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 67(1) :260–278, Jan. 2006. ISSN 0036-1399. doi : 10.1137/050643271.
- [52] H. Inaba. Threshold and stability results for an age-structured epidemic model. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4) :411–434, June 1990. ISSN 1432-1416. doi : 10.1007/BF00178326.
- [53] H. Inaba. On a new perspective of the basic reproduction number in heterogeneous environments. *Journal of Mathematical Biology*, 65(2) :309–348, Aug. 2012. ISSN 1432-1416. doi : 10.1007/s00285-011-0463-z.
- [54] M. J. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, Sept. 2011. ISBN 978-1-4008-4103-5. doi : 10.1515/9781400841035.
- [55] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 115 :700–721, 1927. doi : 10.1098/rspa.1927.0118.
- [56] E. K. Klein, C. Lavigne, and P.-H. Gouyon. Mixing of propagules from discrete sources at long distance : Comparing a dispersal tail to an exponential. *BMC ecology*, 6 :3, Feb. 2006. ISSN 1472-6785. doi : 10.1186/1472-6785-6-3.
- [57] M. Klein and E. Rosenberger. Agmon-Type Estimates for a Class of Difference Operators. *Annales Henri Poincaré*, 9(6) :1177–1215, Oct. 2008. ISSN 1424-0661. doi : 10.1007/s00023-008-0383-7.

- [58] G. Kreiss and H.-O. Kreiss. Convergence to steady state of solutions of Burgers's equation. *Applied Numerical Mathematics*, 2(3-5) :161, 1986. ISSN 0168-9274.
- [59] O. A. Ladyzhenskaya. On the determination of minimal global attractors for the Navier-Stokes and other partial differential equations. *Russian Mathematical Surveys*, 42(6) : 27, Dec. 1987. ISSN 0036-0279. doi : 10.1070/RM1987v042n06ABEH001503.
- [60] S. Lenhart and J. T. Workman. *Optimal Control Applied to Biological Models*. CRC press, 2007.
- [61] S. Lion and J. A. J. Metz. Beyond R_0 Maximisation : On Pathogen Evolution and Environmental Dimensions. *Trends in Ecology & Evolution*, 33(6) :458–473, June 2018. ISSN 0169-5347. doi : 10.1016/j.tree.2018.02.004.
- [62] G. Lo Iacono, F. van den Bosch, and N. Paveley. The evolution of plant pathogens in response to host resistance : Factors affecting the gain from deployment of qualitative and quantitative resistance. *Journal of Theoretical Biology*, 304 :152–163, July 2012. ISSN 1095-8541. doi : 10.1016/j.jtbi.2012.03.033.
- [63] B. Ma, C. Li, and J. Warner. Structured mathematical models to investigate the interactions between Plasmodium falciparum malaria parasites and host immune response. *Mathematical Biosciences*, 310 :65–75, Apr. 2019. ISSN 1879-3134. doi : 10.1016/j.mbs.2019.02.005.
- [64] G. Macdonald. Epidemiological basis of malaria control. *Bulletin of the World Health Organization*, 15(3-5) :613–626, 1956. ISSN 0042-9686.
- [65] P. Magal. Compact attractors for time-periodic age-structured population models. *Electronic Journal of Differential Equations (EJDE) [electronic only]*, 2001 :Paper No. 65, 35 p., electronic only–Paper No. 65, 35 p., electronic only, 2001. ISSN 1072-6691.
- [66] P. Magal and S. Ruan. On semilinear Cauchy problems with non-dense domain. *Advances in Differential Equations*, 14(11/12) :1041–1084, Nov. 2009. ISSN 1079-9389.
- [67] P. Magal and S. Ruan. *Center Manifolds for Semilinear Equations with Non-Dense Domain and Applications to Hopf Bifurcation in Age Structured Models*. American Mathematical Soc., 2009. ISBN 978-0-8218-4653-7.
- [68] P. Magal and S. Ruan. *Theory and Applications of Abstract Semilinear Cauchy Problems*. Springer Nature Switzerland AG, New York, NY, 1st ed. 2018 édition edition, 2018. ISBN 978-3-030-01505-3.
- [69] P. Magal and G. Webb. Predicting the number of reported and unreported cases for the COVID-19 epidemic in South Korea, Italy, France and Germany. *medRxiv*, page 2020.03.21.20040154, Mar. 2020. doi : 10.1101/2020.03.21.20040154.
- [70] P. Magal, S. Ruan, P. Auger, M. Ballyk, R. B. de la Parra, W.-E. Fitzgibbon, S. A. Gourley, D. Jones, M. Langlais, R. Liu, M. Martcheva, T. Nguyen-Huu, J.-C. Poggiale, E. Sánchez, H. L. Smith, H. R. Thieme, G. F. Webb, and J. Wu. *Structured Population*

Models in Biology and Epidemiology. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, Berlin ; New York, 2008e édition edition, 2008. ISBN 978-3-540-78272-8.

- [71] A. M. McBean and P. L. Hebert. New estimates of influenza-related pneumonia and influenza hospitalizations among the elderly. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 8(4) :227–235, July 2004. ISSN 1201-9712. doi : 10.1016/j.ijid.2004.04.013.
- [72] C. C. McCluskey. Global stability for an SEI epidemiological model with continuous age-structure in the exposed and infectious classes. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, 9(4) :819–841, Oct. 2012. ISSN 1551-0018. doi : 10.3934/mbe.2012.9.819.
- [73] J. Metz, S. Geritz, G. Meszner, F. Jacobs, and J. Van Heerwaarden. Adaptive dynamics : A geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. In S. J. Van Strien and S. M. Verduyn Lunel, editors, *Stochastic and Spatial Structures of Dynamical Systems*, pages 183–231. North-Holland, Amsterdam, 1996. ISBN 978-0-444-85809-2.
- [74] J. a. J. Metz, . S. D. Mylius, and O. Diekmann. When does evolution optimize? *Evolutionary Ecology Research*, 10(5) :629–654, 2008. ISSN 1522-0613.
- [75] P. Meyer-Nieberg. *BANACH LATTICES*. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, Berlin ; New York, softcover reprint of the original 1st ed. 1991 édition edition, Oct. 1991. ISBN 978-3-540-54201-8.
- [76] S. D. Mylius and O. Diekmann. On Evolutionarily Stable Life Histories, Optimization and the Need to Be Specific about Density Dependence. *Oikos*, 74(2) :218–224, 1995. ISSN 0030-1299. doi : 10.2307/3545651.
- [77] M. A. Nowak and K. Sigmund. Evolutionary Dynamics of Biological Games. *Science*, 303(5659) :793–799, Feb. 2004. doi : 10.1126/science.1093411.
- [78] J. R. Ohm, F. Baldini, P. Barreaux, T. Lefevre, P. A. Lynch, E. Suh, S. A. Whitehead, and M. B. Thomas. Rethinking the extrinsic incubation period of malaria parasites. *Parasites & Vectors*, 11(1) :178, Mar. 2018. ISSN 1756-3305. doi : 10.1186/s13071-018-2761-4.
- [79] G. Onder, G. Rezza, and S. Brusaferro. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, Mar. 2020. ISSN 1538-3598. doi : 10.1001/jama.2020.4683.
- [80] S. R. Palumbi. Humans as the World’s Greatest Evolutionary Force. *Science*, 293(5536) : 1786–1790, Sept. 2001. ISSN 0036-8075, 1095-9203. doi : 10.1126/science.293.5536.1786.
- [81] B. Reyné, Q. Richard, C. Noûs, C. Selinger, M. T. Sofonea, R. Djidjou-Demasse, and S. Alizon. The importance of the population age-structure : Insights from Covid-19 dynamics model structured by age, time since infection and acquired immunity, Oct. 2021.

- [82] Q. Richard, S. Alizon, M. Choisy, M. T. Sofonea, and R. Djidjou-Demasse. Age-structured non-pharmaceutical interventions for optimal control of COVID-19 epidemic. *PLOS Computational Biology*, 17(3) :e1008776, Mar. 2021. ISSN 1553-7358. doi : 10.1371/journal.pcbi.1008776.
- [83] Q. Richard, M. Choisy, T. Lefèvre, and R. Djidjou-Demasse. Human-vector malaria transmission model structured by age, time since infection and waning immunity. *Non-linear Analysis : Real World Applications*, 63 :103393, Feb. 2022. ISSN 1468-1218. doi : 10.1016/j.nonrwa.2021.103393.
- [84] L. Rimbaud, J. Papaix, J.-F. Rey, L. G. Barrett, and P. H. Thrall. Assessing the durability and efficiency of landscape-based strategies to deploy plant resistance to pathogens. *PLOS Computational Biology*, 14(4) :e1006067, Apr. 2018. ISSN 1553-7358. doi : 10.1371/journal.pcbi.1006067.
- [85] K. S. Rock, D. A. Wood, and M. J. Keeling. Age- and bite-structured models for vector-borne diseases. *Epidemics*, 12 :20–29, Sept. 2015. ISSN 1755-4365. doi : 10.1016/j.epidem.2015.02.006.
- [86] C. Rueffler and J. Metz. Necessary and sufficient conditions for R_0 to be a sum of contributions of fertility loops. *Journal of mathematical biology*, 2013. doi : 10.1007/s00285-012-0575-0.
- [87] A. Sasaki and M. A. Nowak. Mutation landscapes. *Journal of Theoretical Biology*, 224 (2) :241–247, Sept. 2003. ISSN 0022-5193. doi : 10.1016/s0022-5193(03)00161-9.
- [88] B. Simon. Semiclassical analysis of low lying eigenvalues. I. Non-degenerate minima : asymptotic expansions. *Annales de l’I.H.P. Physique théorique*, 38(3) :295–308, 1983.
- [89] D. L. Smith, K. E. Battle, S. I. Hay, C. M. Barker, T. W. Scott, and F. E. McKenzie. Ross, Macdonald, and a Theory for the Dynamics and Control of Mosquito-Transmitted Pathogens. *PLOS Pathogens*, 8(4) :e1002588, Apr. 2012. ISSN 1553-7374. doi : 10.1371/journal.ppat.1002588.
- [90] M. T. Sofonea, B. Reyné, B. Elie, R. Djidjou-Demasse, C. Selinger, Y. Michalakis, and S. Alizon. Memory is key in capturing COVID-19 epidemiological dynamics. *Epidemics*, 35 :100459, June 2021. ISSN 1755-4365. doi : 10.1016/j.epidem.2021.100459.
- [91] L. M. Styer, J. R. Carey, J.-L. Wang, and T. W. Scott. Mosquitoes do senesce : Departure from the paradigm of constant mortality. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(1) :111–117, Jan. 2007. ISSN 0002-9637.
- [92] P. Tchinda Moufofo, R. Djidjou Demasse, J. J. Tewa, and M. A. Aziz-Alaoui. Bifurcation Analysis and Optimal Harvesting of a Delayed Predator–Prey Model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 25(01) :1550012, Jan. 2015. ISSN 0218-1274. doi : 10.1142/S0218127415500121.

- [93] H. R. Thieme. “Integrated semigroups” and integrated solutions to abstract Cauchy problems. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 152(2) :416–447, Nov. 1990. ISSN 0022-247X. doi : 10.1016/0022-247X(90)90074-P.
- [94] W. W. Thompson, D. K. Shay, E. Weintraub, L. Brammer, C. B. Bridges, N. J. Cox, and K. Fukuda. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*, 292(11) :1333–1340, Sept. 2004. ISSN 1538-3598. doi : 10.1001/jama.292.11.1333.
- [95] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1) :29–48, Nov. 2002. ISSN 0025-5564. doi : 10.1016/S0025-5564(02)00108-6.
- [96] R. Verity, L. C. Okell, I. Dorigatti, P. Winskill, C. Whittaker, N. Imai, G. Cuomo-Dannenburg, H. Thompson, P. G. T. Walker, H. Fu, A. Dighe, J. T. Griffin, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, A. Cori, Z. Cucunubá, R. FitzJohn, K. Gaythorpe, W. Green, A. Hamlet, W. Hinsley, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, S. Riley, S. van Elsland, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, X. Xi, C. A. Donnelly, A. C. Ghani, and N. M. Ferguson. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019 : A model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6) :669–677, June 2020. ISSN 1473-3099, 1474-4457. doi : 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- [97] G. F. Webb. *Theory of Nonlinear Age-dependent Population Dynamics Age-dependent Population Dynamics*. Marcel Dekker, 1985.
- [98] C. O. Wilke. Quasispecies theory in the context of population genetics. *BMC evolutionary biology*, 5 :44, Aug. 2005. ISSN 1471-2148. doi : 10.1186/1471-2148-5-44.
- [99] C. O. Wilke and A. Christoph. Interaction between directional epistasis and average mutational effects. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 268(1475) :1469–1474, July 2001. doi : 10.1098/rspb.2001.1690.