



HAL
open science

Modélisation, analyse et simulation de systèmes complexes structurés en épidémiologie

Robin Vaudry

► **To cite this version:**

Robin Vaudry. Modélisation, analyse et simulation de systèmes complexes structurés en épidémiologie. Mathématiques [math]. Université Grenoble - Alpes, 2024. Français. NNT : . tel-04901851

HAL Id: tel-04901851

<https://hal.science/tel-04901851v1>

Submitted on 20 Jan 2025

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : MSTII - Mathématiques, Sciences et technologies de l'information, Informatique

Spécialité : Mathématiques Appliquées

Unité de recherche : Laboratoire Jean Kuntzmann

**Modélisation, analyse et simulation de systèmes complexes
structurés en épidémiologie**

**Modeling, analysis and simulation of structured complex systems in
epidemiology.**

Présentée par :

Robin VAUDRY

Direction de thèse :

Clémentine PRIEUR

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Directrice de thèse

Didier GEORGES

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, GRENOBLE INP - UGA

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

ALAIN RAPAPORT

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INRAE CENTRE OCCITANIE-MONTPELLIER

AMANDINE VEBER

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS ILE-DEFRANCE VILLEJUIF

Thèse soutenue publiquement le **24 octobre 2024**, devant le jury composé de :

AMANDINE VEBER,

DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS ILE-DEFRANCE VILLEJUIF

Présidente

CLEMENTINE PRIEUR,

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Directrice de thèse

DIDIER GEORGES,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES, GRENOBLE INP - UGA

Co-directeur de thèse

ALAIN RAPAPORT,

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INRAE CENTRE OCCITANIE-MONTPELLIER

Rapporteur

PAOLO FRASCA,

CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS DELEGATION ALPES

Examineur

JOSEPH WINKIN,

PROFESSEUR, UNIVERSITE DE NAMUR

Examineur



Remerciements

Ce projet de thèse n'aurait pas été le même sans l'aide précieuse de toutes les personnes qui ont contribué à son aboutissement.

Je suis profondément redevable à mes directeurs de thèse, Clémentine Prieur et Didier Georges, pour leurs conseils avisés ainsi que leur soutien indéfectible même dans les moments difficiles. Je ne saurais trop les remercier pour leur expertise, leur suivi régulier ainsi que leur implication dans cette thèse.

Je tiens également à remercier mes rapporteurs, Alain Rapaport et Amandine Véber, pour leur relecture approfondie ainsi que leurs remarques qui ont contribué à l'amélioration du manuscrit. Je remercie également les autres membres du jury, Paolo Frasca et Joseph Winkin, avec qui j'ai pu avoir des discussions particulièrement enrichissantes lors de ma soutenance.

Un grand merci à mes collègues du Laboratoire Jean Kuntzmann, de Grenoble-INP, de GRICAD, avec une pensée particulière pour les assistantes d'équipe (Annie Simon, Laurence Wazné et Luce Coelho) pour leur aide au quotidien, et pour mes compères du bureau 195 (Clément, Gabriel, Pierre et Romain) pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Je remercie également le groupe de travail MODCOV19 pour leur aide sur la modélisation en épidémiologie. Je suis également extrêmement reconnaissant envers Elisabeth Vergu qui, même dans les derniers moments de sa vie, a été présente et m'a guidé dans la réalisation de ma thèse.

Je remercie également mes anciens professeurs de classe préparatoire, Eddy Routin et Serge Dupont, qui m'ont transmis leur savoir ainsi que leur passion des mathématiques. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes parents, mon frère ainsi qu'à toute ma famille pour leur soutien constant. Je remercie également tous mes amis, en particulier Nicolas, Fiona, Florian, Jordan, pour leur soutien et leur disponibilité dans les moments difficiles.

Enfin, je tiens à adresser mes remerciements sincères aux institutions qui ont rendu cette thèse possible, en particulier le CNRS, l'INRIA, le LJK, Grenoble-INP et GRICAD.

A toutes celles et ceux cités précédemment, je suis extrêmement reconnaissant de votre soutien et je vous dois la réussite de ce travail.

Résumé

L'espèce humaine est l'espèce animale la plus parasitée par les maladies infectieuses. Le développement d'une épidémie est lourd de conséquences pour les populations : hausse de la mortalité, saturation des hôpitaux, répercussions économiques... L'épidémiologie des maladies infectieuses est la science qui étudie la fréquence et la répartition de ces maladies dans le temps et dans l'espace, leur impact sur les populations ainsi que les paramètres qui les déterminent. La récente pandémie de COVID-19, qui a touché le monde entre Décembre 2019 et Mai 2023, a renforcé la nécessité de créer des modèles mathématiques performants afin de limiter l'impact sanitaire de telles épidémies.

L'objectif de cette thèse est de proposer un modèle réaliste de l'évolution de l'état sanitaire d'une population lors d'une épidémie. Nous construisons dans ce travail de recherche un modèle compartimental SEHIRVD structuré en âge de maladie et en âge d'immunité. Ce modèle prend en compte la perte d'immunité progressive des individus ainsi que la vaccination. Les équations qui régissent ce modèle sont un système d'équations aux dérivées partielles couplées avec des termes intégraux. Pour ce modèle, nous proposons un schéma numérique basé sur la méthode des Différences Finies supportées par des Fonctions à Base Radiale (RBF-FD) pour l'approximation des opérateurs en âge, et semi-implicite pour la discrétisation en temps. Les intégrales sont approchées par une méthode de Quasi-Monte Carlo. Nous établissons ensuite des propriétés théoriques de notre modèle SEHIRVD. Nous prouvons son caractère bien posé : le système d'équations admet une unique solution qui dépend continûment des paramètres et des conditions initiales du problème. Nous démontrons également que la taille de chaque compartiment du modèle reste positive au cours du temps et ne dépasse pas celle de la population totale. Nous présentons enfin des simulations numériques de notre modèle réalisées en langage Python. Ces simulations explorent l'impact des structures en âge sur l'évolution du système ainsi que l'effet de la vaccination.

Mots Clés : Systèmes dynamiques complexes, Modèles compartimentaux en épidémiologie, Analyse des EDP, Structure en âge, Fonction à base radiale, Méthode de différences finies.

Abstract

Humans are the animal species most affected by infectious diseases. The development of an epidemic is fraught with consequences for populations : increased mortality, saturation of hospitals, economic repercussions... The epidemiology of infectious diseases is the science that studies the frequency and distribution of these diseases in time and space, their impact on populations and the parameters that determine them. The recent COVID-19 pandemic that affected the world between December 2019 and May 2023 has reinforced the need to create high-performance mathematical models to limit the health impact of such epidemics.

The aim of this thesis is to propose a realistic model of the evolution of the health status of a population during an epidemic. In this research work, we are building a compartmental SEHIRVD model structured according to age of illness and age of immunity. This model takes into account the progressive loss of immunity of individuals, as well as vaccination. The equations governing this model are a system of coupled partial differential equations with integral terms. For this model, we propose a numerical scheme based on the Finite Difference method supported by Radial Basis Functions (RBF-FD) for age operator approximation, and semi-implicit for discretization in time. The integrals are approximated by a Quasi-Monte Carlo method. We then establish theoretical properties of our SEHIRVD model. We prove its well-posedness : the system of equations admits a unique solution that depends continuously on the parameters and initial conditions of the problem. We also demonstrate that the size of each compartment in the model remains positive over time, and does not exceed that of the total population. Finally, we present numerical simulations of our model performed in Python. These simulations explore the impact of age structures on the evolution of the system, as well as the effect of vaccination.

Keywords : Complex dynamical systems, Compartmental models in epidemiology, PDE Analysis, Age structure, Radial basis function, Finite difference method.

Table des matières

Introduction	1
1 Choix de modélisation	6
1.1 Modèles en épidémiologie	6
1.1.1 Modèles EDO	7
1.1.2 Modèles EDP	9
1.1.3 Choix des compartiments	13
1.2 Modèles structurés	15
1.2.1 Structure en âge	15
1.2.2 Structure discrète ou continue?	16
1.3 Paramètres du modèle	16
1.4 Equilibres du système	17
2 Outils mathématiques	21
2.1 Approximation d'opérateurs linéaires par les méthodes RBF	21
2.1.1 Introduction aux fonctions à base radiale	22
2.1.2 Description de l'interpolation RBF	24
2.1.3 Description de la méthode RBF globale	24
2.1.4 Description de la méthode RBF-FD	25
2.1.5 Traitement des conditions aux limites	27
2.1.6 Application à notre problème	28
2.1.7 Remarques et discussion	29
2.2 Méthodes d'approximation d'intégrales	31
2.2.1 Méthodes de quadrature classiques	31
2.2.2 Méthodes de Monte Carlo	35
2.2.3 Méthodes de Quasi-Monte Carlo	36
2.2.4 Construction des suites de Sobol'	39
2.2.5 Application à notre modèle	41
2.3 Schéma numérique en temps	41
2.3.1 Généralités sur les méthodes de résolution numériques	41
2.3.2 Application de la méthode d'Euler pour l'équation d'advection 1D	45
2.3.3 Discrétisation temporelle du modèle	46
2.3.4 Choix des conditions initiales	48
3 Existence et unicité d'une solution au problème	51
3.1 Introduction	52
3.2 SEHIRVD model	52
3.3 Well-posedness and bounds of the system	54

3.4	Numerical scheme	58
3.4.1	RBF-FD method	58
3.4.2	Computation of the integrals	60
3.4.3	Equations of the numerical scheme	61
3.5	Numerical simulations	63
3.6	Conclusion and perspectives	67
	Appendix A : Completeness of $(Y_{T'}^{\xi}, \ \cdot\ _{X_T'})$	68
	Appendix B : Lipschitz continuity of the solution operator	69
	Appendix C : Continuity of solution	80
	Appendix D : Bounds of solution	81
4	Comparaison de scénarios	84
4.1	Choix des paramètres	84
4.1.1	Liste des valeurs des paramètres	85
4.1.2	Justification de la forme des sigmoïdes	87
4.2	Simulation du modèle sans vaccination	89
4.2.1	Modèle SEHIRD sans âge	90
4.2.2	Modèle SEHIRD avec âge de maladie	93
4.2.3	Modèle SEHIRD avec âge d'immunité	98
4.2.4	Modèle SEHIRD avec âge de maladie et âge d'immunité	101
4.3	Simulation du modèle avec vaccination	103
4.3.1	Modèle SEHIRDV sans âge	104
4.3.2	Modèle SEHIRDV avec âge de maladie et âge d'immunité	106
	Conclusions et perspectives	109

Table des figures

1	Exemple de schéma d'un modèle compartimental. S, E, I, A, R sont les compartiments. La flèche de A vers R signifie que la transition du compartiment A vers R est possible.	2
1.1	Schéma du modèle SIR.	7
1.2	Schéma du modèle SIRD.	8
1.3	Schéma du modèle SIRS.	9
1.4	Exemple de matrice de contact.	12
1.5	Schéma du modèle SEHIRVD	14
1.6	Schéma du modèle SEHIRVD avec ses paramètres	17
2.1	Visualisation des différentes familles RBF sur $[-2, 2]^2$. Les familles MQ, IMQ et GA sont tracées avec $\varepsilon = 1$	23
2.2	Exemple de disposition de $n = 22$ plus proches voisins. Le point entouré en bleu correspond au point dont on recherche les plus proches voisins. Les points entourés en violet correspondent aux 21 plus proches voisins du point bleu dans cette configuration (le point bleu faisant également partie de ses $n = 22$ voisins).	30
2.3	Illustration de la méthode des rectangles à droite. L'intégrale de la fonction sinus sur $[0, \pi]$ est approchée par le calcul de l'aire de 10 rectangles (le premier rectangle est aplati). L'aire ainsi obtenue est de 1.98, avec $\int_0^\pi \sin(t)dt = 2$	32
2.4	Illustration de la méthode des trapèzes. L'intégrale de la fonction sinus sur $[0, \pi]$ est approchée par le calcul de l'aire de 10 trapèzes (les triangles aux extrémités sont des cas limites de trapèzes avec une petite base de longueur 0). L'aire ainsi obtenue est encore de 1.98, avec $\int_0^\pi \sin(t)dt = 2$	33
2.5	Visualisation de trois suites de 128 points sur $[0, 1]^2$	38
3.1	Compartmental model developed	53
3.2	Compartmental model with its parameters	55
3.3	Simulation of the SEHIRDV model.	64
3.4	Simulation of the SEHIRDV model. Only H, I, R et D are shown.	65
3.5	$I(t, \alpha)$ in 2D.	65
3.6	$R(t, \tilde{\alpha})$ in 2D.	66
3.7	$V(t, \tilde{\alpha})$ in 2D.	66
4.1	Taux de transmission β de la maladie en fonction de l'âge de maladie α	86
4.2	Taux de vaccination θ des individus S et I asymptomatiques en fonction du temps.	87
4.3	Comparaison de la solution du modèle localisé avec la solution numérique du modèle distribué en âge.	90
4.4	Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge.	91

4.5	Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge. Seules les courbes de H , I et D sont représentées.	92
4.6	Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge en temps long.	93
4.7	Simulation du modèle SEHIRD avec âge de maladie.	95
4.8	Simulation du modèle SEHIRD avec âge de maladie. Seules les courbes de E, H, I, R et D sont présentées.	95
4.9	Comparaison des courbes des individus Infectieux pour le modèle sans âge (I sans âge) et pour le modèle structuré en âge de maladie (I).	96
4.10	Comparaison des courbes des individus Hospitalisés et Décédés dans le modèle avec âge de maladie et le modèle non structuré en âge.	96
4.11	Représentation de $I(t, \alpha)$ en 2D.	97
4.12	Représentation de $I(t, \alpha)$ pour différentes valeurs de α . 30 valeurs de α sont représentées entre $\alpha_0 = 0$ et $\alpha = 30$ jours. La première courbe bleue correspond à l'âge α_0 , la courbe orange correspond à $\alpha_1 \approx 0.1$ jours et ainsi de suite.	97
4.13	Simulation du modèle SEHIRD avec âge d'immunité.	99
4.14	Comparaison des courbes des individus Susceptibles et Rétablis dans le modèle avec âge d'immunité et le modèle non structuré en âge.	99
4.15	Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ en 2D.	100
4.16	Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ en 2D. Zoom sur la section $\tilde{\alpha} \in [182, 185]$	100
4.17	Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ pour différentes valeurs de $\tilde{\alpha}$. 26 valeurs de $\tilde{\alpha}$ sont représentées entre $\tilde{\alpha}_0 = 0$ et $\tilde{\alpha} = 187.5$ jours.	101
4.18	Simulation du modèle SEHIRD avec deux structures en âge.	102
4.19	Simulation du modèle SEHIRD avec deux structures en âge. La courbe S n'est pas représentée.	103
4.20	Simulation du modèle SEHIRDV sans structure d'âge.	105
4.21	Comparaison des courbes d'individus Infectieux I pour le modèle sans vaccination et le modèle avec vaccination.	105
4.22	Simulation du modèle SEHIRDV sans structure d'âge jusqu'à $T = 5500$ jours.	106
4.23	Simulation du modèle SEHIRDV avec 2 structures d'âge.	107
4.24	Simulation du modèle SEHIRDV avec 2 structures d'âge. Seules les courbes H , I , R et D sont représentées.	108
4.25	Représentation de $V(t, \tilde{\alpha})$ en 2D.	108

Liste des tableaux

- 2.1 Fonctions de base Ψ pour les fonctions à base radiale 23
- 3.1 Scalar parameters of the model 63
- 3.2 Function parameters of the model 63
- 4.1 Paramètres scalaires du modèle 85
- 4.2 Paramètres fonctionnels du modèle 85

Introduction

Contexte de l'étude

Les maladies infectieuses ont depuis toujours affecté les mondes humain, animal et végétal. Qu'elles soient causées par un virus, une bactérie, un parasite ou encore un champignon, ces maladies affectent souvent sévèrement les populations infectées. L'épidémiologie des maladies infectieuses est la science qui étudie la fréquence et la répartition de ces maladies dans le temps et dans l'espace, leur impact sur les populations ainsi que les paramètres qui les déterminent. Les premières traces de l'épidémiologie remontent à la Grèce antique et à Hippocrate qui expliquait soigner ses patients en rééquilibrant leurs "humeurs" en influant sur leur environnement ainsi que leur régime alimentaire ([Morabia et al., 2004]). Epidémiologie et médecine étaient alors deux disciplines scientifiques confondues. Ce n'est qu'au XVI^e siècle que l'épidémiologie devient une science à part entière lorsque l'italien Girolamo Fracastoro publie son livre *De contagione et contagiosis morbis* dans lequel il émet la théorie que de petites particules vivantes sont la cause de certaines maladies et que l'hygiène de vie est un facteur clé pour se prémunir contre l'infection.

Aujourd'hui, l'épidémiologie est une science centrale dans notre société et est essentielle pour répondre à toutes les questions de santé publique. Les travaux des épidémiologistes sont à la frontière entre la médecine, la biologie, les mathématiques, la sociologie ou encore l'écologie. Cette discipline contribue à la création et à la mise en place d'études biologiques, à l'analyse de données biostatistiques, au développement des enquêtes de santé publique ainsi qu'à la recherche clinique. Les domaines de recherche des épidémiologistes sont très variés. On peut notamment citer l'étude des causes, de la transmission et de la surveillance des maladies infectieuses, ainsi que la comparaison statistique de traitements lors d'essais cliniques.

Les épidémiologistes ont notamment été très sollicités lors des différentes pandémies qui ont touché le monde ces 20 dernières années. En effet, la grippe A (H1N1) de 2009 a touché le monde entier et a démontré la nécessité de la mise en place de mesures d'hygiène plus strictes afin de limiter la transmission du virus. Désormais, la grippe est devenue saisonnière : chaque année, une nouvelle vague de grippe touche la France et le monde entier et cause de nombreux décès. De même, le syndrome d'immunodéficience acquise, SIDA, est une maladie sexuellement transmissible due au virus de l'immunodéficience humaine VIH, et est aujourd'hui une pandémie affectant 25% de la population sud et est-africaine ([Iliffe, 2005]). Cette maladie est aussi très présente en Asie et en Amérique. Il n'y a aucun vaccin efficace contre cette pathologie à ce jour. Les épidémies de peste et de choléra, toutes les deux causées par une bactérie, ont décimé les populations européennes durant le Moyen-Age. Plus récemment, en 2017, une épidémie de peste est apparue à Madagascar et a engendré plus de 200 décès par peste pneumonique ([Galy et al., 2018]). Enfin, 2019 et 2020 ont été marquées par la crise

sanitaire mondiale due à la pandémie de COVID19 causée par le virus SARS-CoV-2 ([Lim, 2021]). Ce virus a entraîné la mise en place de mesures sanitaires strictes dans la plupart des pays touchés afin de limiter sa transmission. La mise en place de ces mesures a été motivée par les travaux des épidémiologistes qui ont notamment développé des modèles mathématiques de prédiction de la transmission du virus sur une ou plusieurs semaines et tenté de calibrer ces modèles à l'aide de données collectées par les médecins et les biologistes. Ces travaux de modélisation ont permis de guider les décisions des autorités telles que la mise en place du confinement, du couvre-feu, du passe sanitaire en France ainsi qu'une stratégie de vaccination afin de réguler l'épidémie.

Introduction aux modèles mathématiques

Les modèles mathématiques sont des outils indispensables à l'étude du monde qui nous entoure. Ces modèles sont utilisés entre autres en physique, biologie, chimie, en informatique, en économie et en psychologie. L'idée de la modélisation mathématique est de décrire des systèmes ou des phénomènes concrets à l'aide d'outils mathématiques abstraits. Dans la plupart des cas, un modèle mathématique ne retranscrit pas de manière exacte la réalité des choses. Les systèmes étudiés sont trop complexes pour être représentés dans leur entièreté par les outils mathématiques. La modélisation mathématique permet de présenter de manière simplifiée un phénomène complexe. Néanmoins, un modèle trop simple ne peut pas capturer toutes les nuances d'un système élaboré. Il s'agit donc de trouver le bon équilibre entre simplicité du modèle et sa capacité à décrire le système considéré. Cette question est d'autant plus importante en épidémiologie car les phénomènes modélisés ont un impact direct sur la santé publique. Doit-on considérer le modèle complexe qui requiert énormément de données pour donner des résultats précis ou bien le modèle simplifié qui donne rapidement avec peu de données des résultats moins précis ?

Le modèle mathématique prédominant dans l'étude de la transmission des maladies infectieuses est le modèle compartimental. Ce type de modèles fut introduit pour dans les travaux de [Kermack and McKendrick, 1927]. L'idée de ces modèles est de diviser une population sujette à une maladie infectieuse en sous-catégories ou compartiments selon leur état d'infection. On peut par exemple distinguer les individus sains, infectés, rétablis, hospitalisés, vaccinés, etc. Ensuite on relie ces compartiments entre eux pour exprimer la possibilité d'effectuer la transition d'un compartiment à un autre au cours du temps. Un exemple de modèle compartimental est présenté en Figure 1.

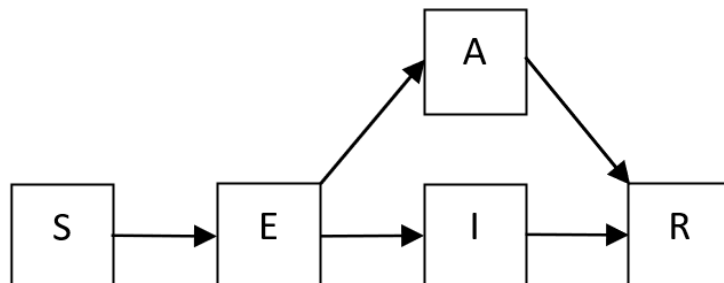


FIGURE 1 – Exemple de schéma d'un modèle compartimental. S, E, I, A, R sont les compartiments. La flèche de A vers R signifie que la transition du compartiment A vers R est possible.

Ce type de modèles peut être étendu ou complexifié sur de nombreux aspects. Tout

d’abord, le nombre de compartiments est variable, pouvant passer de 3 dans [Kermack and McKendrick, 1927] à 12 dans [Cazelles et al., 2021]. De plus, une structure en âge peut également être considérée ([Gurtin and MacCamy, 1974], [Castillo-Chavez et al., 1989]). On peut également discuter de l’influence d’une structure spatiale ([Guan et al., 2020],[Oliver et al., 2022]). Des facteurs sociaux peuvent également être pris en compte dans de tels modèles ([Han et al., 2022]). Dans toutes ces extensions, chaque compartiment et chaque transition devient dépendante de la structure considérée. Dans les modèles structurés en espace par exemple, il est naturel de considérer un taux de transmission de l’agent pathogène à une position x qui dépend de la densité de population à cette position x . Ces modèles peuvent également se classer en 2 catégories : les modèles déterministes et les modèles stochastiques. Les modèles déterministiques décrivent la dynamique de la population uniquement à l’aide des paramètres épidémiologiques. Ainsi, pour un jeu de conditions initiales et pour une liste de paramètres épidémiologiques donnés, le modèle renverra toujours la même dynamique. Parmi ces modèles, on peut citer notamment les modèles à équations différentielles ordinaires ([Brauer et al., 2012]). Dans ces modèles, l’évolution de la population de chaque compartiment au cours du temps est gouvernée par un système d’équations différentielles ordinaires (EDO). Il existe également des modèles compartimentaux se basant sur un système d’équations aux dérivées partielles (EDP), ou encore sur des équations intégro-différentielles ([Chalub and Souza, 2011],[Chekroun and Kuniya, 2020b]). Les modèles stochastiques reposent sur une philosophie différente. Les paramètres ne sont plus tous définis de manière fixe : certains sont aléatoires. Les paramètres aléatoires sont alors sélectionnés à chaque simulation du modèle selon une loi de probabilité. Ainsi, pour des conditions initiales et des paramètres fixés, chaque simulation va différer selon les lois de probabilités choisies pour les paramètres aléatoires. Ces modèles donnent lieu à deux sous-familles de modèles : les modèles markoviens et les modèles non-markoviens ([Gani and Lewis, 1973], [Starnini et al., 2017]). La différence entre ces deux familles est que, dans la dynamique markovienne, la structure du système au temps $t + 1$ dépend uniquement de la donnée du système au temps t , ce qui n’est pas vérifié dans le cas non-markoviens. Il apparaît que le choix du modèle et des paramètres est crucial pour pouvoir bien modéliser la propagation d’une maladie infectieuse. Ce choix est guidé par l’ensemble des données qui sont à notre disposition au moment de l’élaboration du modèle ainsi que l’expertise des épidémiologistes.

Les données

Les données accessibles sont d’une importance capitale pour la conception d’un modèle en épidémiologie. Dans le cadre de cette thèse, on s’appuiera sur les données relatives à la pandémie du COVID19. La crise sanitaire causée par cette épidémie a engendré une recrudescence des travaux de recherche des biologistes et des épidémiologistes autour des caractéristiques du virus afin de pouvoir proposer des solutions et des stratégies pour endiguer la pandémie. Cette recherche a été d’autant plus stimulée que le nombre de cas de COVID19 dans le monde a été très important et qu’il a donc été plus facile d’avoir un échantillon large pour réaliser des tests statistiques. Ainsi, en France, des données allant de l’échelle nationale à l’échelle départementale ont été recensées dans l’application Geodes maintenue par Santé Publique France . On peut y consulter des données sur les hospitalisations, sur les tests COVID envoyés en laboratoire, sur le taux de mortalité du virus, sur l’occupation des urgences hospitalières, etc. De même l’Assurance Maladie a entretenu le programme DataVaccin-COVID qui a mis à disposition les taux de vaccination hebdomadaires dans les différents départements français. Ces données sont également triées par âge, ce qui permet d’observer les différentes

étapes de la politique vaccinale française dans laquelle les personnes à risque ont été vaccinées en premier lieu, avant d'étendre la vaccination à l'ensemble de la population. Cependant, certaines données sont plus difficiles d'accès. En effet, des informations telles que la perte d'efficacité des vaccins ou encore la durée de la période infectieuse sont difficilement mesurables. Israël fut néanmoins l'un des premiers pays à distribuer un vaccin à sa population et à effectuer une étude retrospective sur la mémoire immunitaire après vaccination ([Goldberg et al., 2021]). Des travaux cliniques plus tardifs de [Pérez-Alós et al., 2022] ont permis de quantifier le taux d'anticorps au cours du temps après vaccination sans expliciter de manière précise une date limite de perte d'immunité après vaccination. Enfin, des données telle que la durée de la période d'incubation ainsi que la durée de la perte d'immunité naturelle engendrée par l'infection sont des données qui ne sont pas observables. L'instabilité des modèles par rapport à certains paramètres et des problèmes d'observabilité et de disponibilité des données telles que le nombre de personnes infectées rendent la calibration de tels modèles difficile.

Problématiques

L'objectif de cette thèse est de construire un modèle mathématique permettant de simuler la propagation d'une maladie infectieuse au sein d'une population, de l'étudier de manière théorique et de le simuler numériquement. Le modèle et ses paramètres utiliseront les données du virus de la COVID19. Nos contributions portent sur la construction d'un modèle mathématique complexe avec une double structure en âge et sur les garanties théoriques de ce modèle. Ce travail de recherche a permis de répondre aux problématiques suivantes :

- Construire un modèle mathématique permettant de reproduire la propagation du virus de la COVID19 dans le département de l'Isère en France
- Tenir compte de l'action de la vaccination et de la perte d'immunité dans le modèle
- Proposer un modèle continu de dimension 3 avec une structure en âge d'infection et en âge de maladie (voire 5 en introduisant une structure spatiale)
- Etudier de manière théorique et simuler ce modèle
- Comparer des scénarios

Organisation du manuscrit

La thèse comporte 4 chapitres organisés comme suit.

Dans le chapitre 1, les différents modèles classique en épidémiologie sont présentés. Ensuite, nous exposons le modèle que nous avons élaboré durant la thèse. Nous étudions sa structure en âge et ses paramètres.

Dans le chapitre 2, nous présentons les outils mathématiques indispensables à la simulation numérique de notre modèle. Nous commençons par présenter les méthodes d'approximation d'opérateurs différentiels et intégraux utilisés pour nos simulations. Nous introduisons les méthodes RBF d'approximation d'opérateurs différentiels ainsi que les méthodes de quadrature de Monte Carlo et de Quasi-Monte Carlo pour l'approximation des calculs d'intégrales. Nous discutons également des schémas numériques d'intégration temporelle explicites et implicites.

Dans le chapitre 3, nous démontrons que le modèle mathématique est bien posé. Nous établissons que, sous des hypothèses raisonnables sur les conditions initiales et les paramètres du modèle, le système admet une unique solution. De plus, nous prouvons que la solution dépend continûment des paramètres du problème. Enfin, nous démontrons que la solution du

problème conserve des bonnes propriétés au sens épidémiologique.

Le chapitre 4 propose une comparaison de différentes simulations du modèle construit dans ce travail de thèse. Nous étudions dans un premier temps le modèle sans structure d'âge, puis l'impact de l'ajout de chaque structure d'âge. Enfin, nous étudions l'influence du terme de vaccination sur la dynamique du modèle.

Nous concluons ce manuscrit par un rappel de l'apport de ce travail de recherche dans le domaine de l'épidémiologie, ainsi que par une description des perspectives envisagées.

Présentations et publications

Parmi les contributions scientifiques apportées durant cette thèse, on compte la présentation d'un poster aux Journées Maths Bio Santé 2023, une présentation orale à ModCovGre (une demi-journée organisée à Grenoble en 2022 sur la modélisation en épidémiologie), ainsi qu'une présentation orale dans le groupe de travail *Modèles mésoscopiques de dynamiques épidémiques* de l'action coordonnée *Modélisation des maladies infectieuses* de l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes en janvier 2023. De plus, le contenu du chapitre 3 devrait donner lieu à la soumission prochaine d'un article dans un journal international avec comité de lecture.

Chapitre 1

Choix de modélisation

Sommaire

Ce chapitre a pour objectif de présenter un état de l’art des modèles en épidémiologie, en nous focalisant sur les modèles de type équations aux dérivées partielles structurés. Ceci nous conduira à l’introduction du modèle développé pendant cette thèse en collaboration avec Elisabeta Vergu¹ ainsi qu’à l’étude de ses équilibres.

Contents

1.1	Modèles en épidémiologie	6
1.1.1	Modèles EDO	7
1.1.2	Modèles EDP	9
1.1.3	Choix des compartiments	13
1.2	Modèles structurés	15
1.2.1	Structure en âge	15
1.2.2	Structure discrète ou continue?	16
1.3	Paramètres du modèle	16
1.4	Equilibres du système	17

1.1 Modèles en épidémiologie

Dans cette section, nous réalisons un état de l’art des modèles épidémiologiques qui ont déjà été étudiés en nous focalisant sur les modèles déterministes qui constituent le cadre de cette thèse. La littérature en épidémiologie est très dense et la récente crise de la COVID-19 a généré de nombreux travaux scientifiques, notamment sur l’analyse et l’utilisation des modèles compartimentaux pour la gestion de crise. L’état de l’art présenté ici n’a absolument pas vocation à être exhaustif. Nous pouvons par exemple citer l’implication de Neil Ferguson et de son équipe à l’Imperial College of London dans la gestion de la crise au Royaume-Uni et leurs travaux [Ferguson et al., 2020], [Verity et al., 2020], [Flaxman et al., 2020].

Nous effectuons la distinction entre les modèles à équations différentielles ordinaires (EDO) et ceux à équations aux dérivées partielles (EDP). Enfin, nous présentons le modèle qui a été élaboré au cours de la thèse ainsi que ses points d’équilibre.

Dans toute cette partie, nous étudions des modèles à population constante. Nous faisons en effet l’hypothèse que les taux de natalité et de mortalité naturelle sont négligeables à

1. Elisabeta Vergu est tristement décédée au printemps 2023. Elle dirigeait l’équipe Dynenvie de l’unité de recherche MaIAGE à l’INRAE.

l'échelle de la dynamique de l'épidémie. Comme la population est constante, il est équivalent de travailler avec des proportions d'individus qu'avec des nombres d'individus. Dans notre travail, nous raisonnons avec des proportions d'individus. Nous décrirons alors dans ce manuscrit les compartiments comme étant des regroupements d'individus plutôt que des proportions de la population totale, par souci de clarté.

Avant de commencer l'étude des modèles déterministes, il est important de discuter des modèles stochastiques. En effet, un modèle déterministe basé sur des équations différentielles ordinaires peut être vu comme limite d'un modèle stochastique markovien. Ce résultat a été prouvé dans [Kurtz, 1978]. Les modèles déterministes sont donc une limite de modèles stochastiques pour une grande taille de population. Pour une population large, le comportement global des individus l'emporte sur le comportement individuel qui constitue la partie aléatoire des modèles stochastiques. Ainsi, pour une taille de population faible, il est plus adapté de considérer un modèle markovien. Nous ne traiterons pas en détail la théorie des modèles stochastiques en épidémiologie dans ce manuscrit mais le lecteur pourra se référer à [Allen, 2008] et à [Britton et al., 2019] pour plus de détails sur cette théorie. Pour les résultats spécifiques de convergence des modèles stochastiques, le lecteur pourra aussi s'intéresser aux travaux de [Kurtz, 1971], [Kurtz, 1976], [Barbour, 1980] et [Ethier and Kurtz, 2009].

Les modèles déterministes présentent cependant l'avantage de faciliter l'étude théorique et en particulier l'étude des équilibres du système ou encore de calculer le taux de reproduction de l'agent pathogène considéré, le nombre moyen d'individus qui peuvent être infectés par un seul individu infectieux.

1.1.1 Modèles EDO

En épidémiologie des maladies infectieuses, le modèle le plus connu et le plus simple est le modèle SIR (voir Figure 1.1). Il s'agit d'un modèle compartimental introduit dans [Kermack and McKendrick, 1927]. Dans ce modèle, la population est divisée en 3 catégories. Les individus Susceptibles (S) n'ont jamais été en contact avec l'agent pathogène et peuvent être infectés suite à un contact. Les individus Infectés (I) sont porteurs de la maladie et peuvent la transmettre par contact aux individus S . Les personnes Rétablies (R) correspondent aux individus ayant été infectés par le passé et qui sont maintenant guéris ou décédés suite à l'infection. Ils ne peuvent plus être réinfectés par la suite. Le système d'EDO régissant ce modèle est le suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \gamma I(t)\end{aligned}$$

avec $S(t) + I(t) + R(t)$ constant égal à 1 et des conditions initiales S_0, I_0, R_0 telles que $S_0 + I_0 + R_0 = 1$. On normalise en effet les états en divisant par la taille supposée constante de la population.

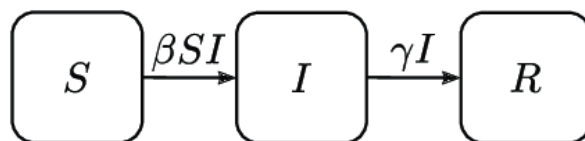


FIGURE 1.1 – Schéma du modèle SIR.

Ce modèle repose sur deux paramètres β et γ :

- β est appelé taux de transmission de la maladie. Il quantifie la vitesse à laquelle l'agent pathogène va se transmettre dans la population. Plus β est grand, plus rapide sera l'infection de la population S par la population I .
- γ est le taux de rétablissement de la maladie. Il s'agit de l'inverse de la durée moyenne d'infection du pathogène. Il représente la vitesse à laquelle les individus infectés guérissent ou décèdent suite à l'infection. Plus γ est grand, plus rapide sera la transition d'un individu I en individu R .

Ces deux paramètres sont centraux dans la modélisation de la transmission de la maladie. Pour chaque agent pathogène et chaque population, la valeur du β et du γ est différente.

Les équations composant le système sont couplées. Il est donc impossible de les traiter individuellement. De plus le terme de contact βSI dans les deux premières équations rend le système non-linéaire, ce qui en complexifie l'analyse.

Ce modèle très parcimonieux présente néanmoins de nombreuses lacunes.

- Le modèle ne distingue pas les individus guéris des individus décédés.
- Le modèle ne permet pas de quantifier l'impact sanitaire d'une épidémie. Ce modèle ne donne pas accès au nombre d'individus hospitalisés ou encore vaccinés.
- Les individus R disposent d'une immunité permanente contre la réinfection, ce qui n'est pas réaliste pour certaines maladies infectieuses.

Malgré toutes ces limites, ce modèle est le travail fondateur de l'ensemble de l'épidémiologie des maladies infectieuses moderne. Les modèles qui ont été étudiés par la suite ont tous tenté de répondre à ces problèmes.

Le premier point peut être résolu par l'ajout d'un compartiment D , correspondant aux individus décédés. Le modèle le plus simple que l'on peut alors étudier est le modèle SIRD. Un schéma de ce modèle est présenté en Figure 1.2

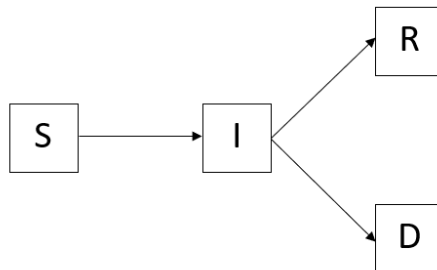


FIGURE 1.2 – Schéma du modèle SIRD.

Les équations régissant ce modèle sont les suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) &= \beta S(t)I(t) - (\gamma_R + \gamma_D)I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \gamma_R I(t) \\ \frac{dD}{dt}(t) &= \gamma_D I(t)\end{aligned}$$

où γ_R est le taux de guérison de la maladie, et γ_D est le taux de mortalité associé au pathogène.

Ce modèle a été très utilisé pour décrire la période correspondant au début de la crise sanitaire de COVID-19 afin de donner des estimations sur le nombre de décès dus à l'infection sur un court terme, comme par exemple dans [Chatterjee et al., 2021] pour l'Inde ou dans [Calafiore et al., 2020] pour l'Italie.

De la même manière que pour la comptabilisation des individus décédés, on peut mesurer l'impact sanitaire de l'épidémie en ajoutant un compartiment H pour les individus hospitalisés (e.g. [Jiao and Huang, 2020]) ou V pour les individus vaccinés (e.g. [Schlickeiser and Kröger, 2021]).

Néanmoins, ces modèles ne prennent pas en compte la perte progressive d'immunité qui a été un facteur crucial dans l'évolution de la pandémie de COVID-19. Le modèle de base pour simuler cette perte d'immunité progressive est le modèle SIRS. Un schéma de ce modèle est présenté en Figure 1.3.

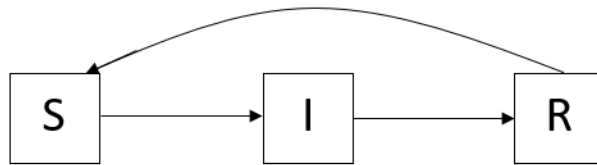


FIGURE 1.3 – Schéma du modèle SIRS.

Le système différentiel régissant ce modèle est présenté ci-dessous :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \sigma R(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \gamma I(t) - \sigma R(t)\end{aligned}$$

σ représente ici la perte de l'immunité naturelle conférée par l'infection par le pathogène. Cette perte d'immunité est cruciale dans la modélisation d'une pandémie car elle permet d'observer les éventuelles vagues de contamination qui ont été constatées lors de la pandémie de COVID-19.

Les modèles EDO constituent la porte d'entrée vers des modèles épidémiologiques plus complexes en combinant plus de compartiments ou en passant à un système où les variables ne dépendent plus uniquement du temps, mais également d'autres grandeurs telles que des âges ou des coordonnées spatiales. Les systèmes épidémiologiques sont alors régis par un système d'équations aux dérivées partielles (EDP).

1.1.2 Modèles EDP

Les modèles EDP sont un prolongement naturel des modèles EDO que nous venons de décrire. Ce prolongement vient du fait que tous les individus de la population étudiée ne se comportent pas de la même manière. Ainsi, leur localisation géographique, leur âge ou encore

leur niveau d'infection vont affecter leur comportement vis à vis de l'épidémie en cours. Le premier modèle EDP fut également introduit dans [Kermack and McKendrick, 1927]. Il s'agit d'une généralisation du modèle SIR aux équations différentielles ordinaires. Les équations sont les suivantes :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -S(t) \int_0^\infty \beta(s)I(t,s)ds \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t,\alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t,\alpha) &= -\gamma(\alpha)I(t,\alpha) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \int_0^\infty \gamma(s)I(t,s)ds \\ I(t,0) &= S(t) \int_0^\infty \beta(s)I(t,s)ds\end{aligned}$$

avec $S(t) + \int_0^\infty I(t,s)ds + R(t)$ constant égal à 1.

On constate la dépendance du compartiment I en une nouvelle variable, α . α correspond à l'âge de la maladie, c'est à dire au temps écoulé depuis l'infection. Ainsi la quantité $I(t,\alpha)$ correspond à la proportion d'individus à l'instant t qui sont infectés depuis une durée α . L'âge α ainsi défini est une variable qu'il est naturel d'introduire dans l'étude des maladies infectieuses. En effet, la probabilité de transmettre le virus ainsi que la probabilité de guérir dépendent de la durée depuis laquelle un individu est infecté. Plus une personne est infectée depuis longtemps, plus son corps aura lutté contre l'agent pathogène, et moins elle aura de chance de contaminer les individus avec lesquels elle interagit. De même, plus α est grand, plus sa probabilité de guérir est grande. Cela explique pourquoi les coefficients β et γ du modèle EDO sont remplacés par des fonctions $\beta(\alpha)$ et $\gamma(\alpha)$ dans le modèle EDP. Le terme d'advection $\frac{\partial I}{\partial t}(t,\alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t,\alpha)$ montre que les deux variables temporelles t et α évoluent à la même vitesse. Les opérateurs intégraux apparaissent pour sommer l'impact de chaque âge dans la transmission et dans le rétablissement des individus lors de l'épidémie. Ces modèles avec opérateurs intégraux et opérateurs différentiels sont dits intégro-différentiels.

De nombreuses études ont été réalisées sur des modèles avec âge de maladie. Dans les travaux de [McCluskey, 2012], les auteurs étudient un modèle SEI structuré en âge d'infection dans les compartiments E et I et en dérivent les états d'équilibres endémiques et non-endémiques et prouvent leur stabilité asymptotique. Dans [Chen et al., 2013], un modèle SIRS avec âge de maladie est également considéré, et il est prouvé que les états d'équilibres endémiques et l'état d'équilibre non-endémique sont asymptotiquement stables. Les travaux de [Liu et al., 2015] explorent un modèle SEIR structuré en âge d'infection et obtiennent la stabilité locale et la stabilité globale des équilibres de leur système. Dans [Magal and McCluskey, 2013], les auteurs prouvent que dans leur modèle SI structuré en âge de maladie, l'équilibre sans individu malade est asymptotiquement stable si le taux de reproduction est inférieur à 1 et que l'équilibre endémique est asymptotiquement stable lorsque le taux de reproduction est supérieur à 1.

De la même manière, on peut aussi définir un âge d'immunité. Cet âge quantifie la durée depuis laquelle un individu est immunisé contre la réinfection. Cet âge entre dans les modèles

avec perte d'immunité, en particulier le SIRS. Dans ce cas, les équations deviennent alors :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -\beta S(t)I(t) + \int_0^\infty \sigma(s)R(t,s)ds \\ \frac{dI}{dt}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{\partial R}{dt}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) &= -\sigma(\tilde{\alpha})R(t, \tilde{\alpha}) \\ R(t, 0) &= \gamma I(t)\end{aligned}$$

avec $S(t) + I(t) + \int_0^\infty R(t,s)ds$ constant égal à 1.

On observe ici la dépendance du compartiment R en cette nouvelle variable, $\tilde{\alpha}$. $R(t, \tilde{\alpha})$ correspond à la proportion d'individus à l'instant t qui sont rétablis depuis une durée $\tilde{\alpha}$. L'âge $\tilde{\alpha}$ ainsi défini est une variable qu'il est logique d'introduire dans l'étude des épidémies. En effet, la perte d'immunité progressive due à la mémoire immunitaire nous guide vers l'ajout de cette dépendance. Plus un individu passe du temps dans le compartiment R , plus sa mémoire immunitaire diminue, et plus il aura de chance d'être réinfecté. Cela explique pourquoi le coefficient σ du modèle EDO est ici remplacé par une fonctions $\sigma(\tilde{\alpha})$ dans le modèle EDP. Comme dans le cas de l'âge de maladie, on observe également un terme d'advection ainsi qu'un opérateur intégral dans ce nouveau modèle.

De nombreuses études ont été réalisées sur des modèles avec âge d'immunité. Dans [Li et al., 2010], les auteurs considèrent un modèle SIVS avec âge de vaccination et obtiennent des résultats de stabilité et de bifurcation sur leur modèle. Dans [Duan et al., 2014], les épidémiologistes présentent un modèle SVIR avec âge de vaccination et démontrent que la stabilité des équilibres de leur système dépend uniquement du taux de reproduction R_0 du virus. Les travaux de [Barbarossa et al., 2018b] explorent un modèle SIRS avec âge d'immunité dans le compartiment R et une possibilité de boosting dans ce compartiment, afin de retrouver une immunité maximale. Dans [Bhattacharya and Adler, 2012], un modèle SIRS avec âge d'immunité est étudié. Les auteurs prouvent que l'état d'équilibre endémique peut être instable pour une certaine forme de perte d'immunité.

Similairement, il existe des modèles structurés en âge des individus a . Le modèle SIR avec âge des individus s'écrit alors :

$$\begin{aligned}\frac{\partial S}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial S}{\partial a}(t, a) &= - \int_0^\infty \beta(a, v)S(t, a)I(t, v)dv + \sigma(a)R(t, a) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial I}{\partial a}(t, a) &= \int_0^\infty \beta(a, v)S(t, a)I(t, v)dv - \gamma(a)I(t, a) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial R}{\partial a}(t, \tilde{\alpha}) &= -\sigma(a)R(t, a) + \gamma(a)I(t, a)\end{aligned}$$

avec $\int_0^\infty [S(t, u) + I(t, u) + R(t, u)] du$ constant égal à 1.

Comme pour les deux âges précédents, des termes d'advection et des termes intégraux sont présents dans chaque équation. La différence de ce modèle par rapport au deux autres est la dépendance de β en deux variables d'âge des individus. Le terme $\beta(a, v)$ dans les deux premières équations représente le terme de contact entre les individus d'âge a avec les individus d'âge v . Ces contacts peuvent être mesurés sous la forme d'une matrice de contact. Un exemple de telle matrice est donné en Figure 1.4. Cette matrice est issue du projet SOCRATES-CoMix [Gimma et al., 2021].

On remarque ainsi que la plupart des contacts se font entre individus de même âge, chez les moins de 20 ans. Les moins de 20 ans sont également en contact avec les 20-40 et les 40-60 ans, ce qui correspond à leur cercle familial actif.

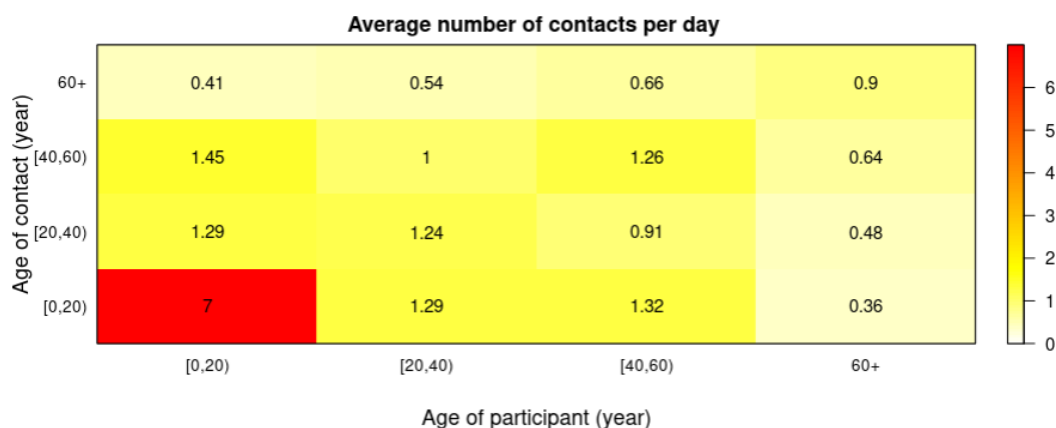


FIGURE 1.4 – Exemple de matrice de contact.

De la même manière la perte d'immunité σ ainsi que le taux de guérison γ dépendent de l'âge a de l'individu concerné. En effet, les personnes âgées ont en moyenne un système immunitaire plus faible que les enfants ainsi que les jeunes adultes, ce qui réduit leur capacité à guérir rapidement et à conserver une immunité sur le long terme, comme décrit dans [Pawelec, 2018]. Les modèles avec âge des individus ont été très étudiés dans le contexte de l'épidémiologie. Dans [Dietz and Schenzle, 1985], les auteurs étudient un modèle SI structuré en âge d'infection et en âge des individus et obtiennent une formule du taux de reproduction de ce système. L'étude de [Anderson and May, 1985] se focalise sur un modèle SEIR structuré en âge des individus et explore pourquoi l'âge est un facteur central dans le choix des stratégies de vaccination. Dans les travaux de [Inaba, 1990], un modèle SIR avec âge des individus est considéré et des résultats d'existence et d'unicité de solution ainsi que de stabilité des équilibres sont démontrés. Plus récemment, [Richard et al., 2021] déterminent des stratégies optimales d'interventions non-pharmaceutiques afin d'endiguer la propagation d'un virus au sein d'une population. Dans leur modèle SIRD, il apparaît qu'il faut protéger en priorité les individus très âgés et les très jeunes.

Pour une théorie plus générale des modèles non-linéaires avec une structure d'âge, le lecteur pourra lire [Webb, 1985].

Les modèles à retard sont également étudiés en épidémiologie comme alternative aux modèles à âge de maladie ou d'immunité. Dans ce manuscrit, nous ne rentrerons pas en détails dans la théorie des modèles à retard, mais le lecteur intéressé pourra lire [Arino and Van Den Driessche, 2006]. Les travaux de [Stech and Williams, 1981] et de [McCluskey, 2010] étudient la stabilité de leur modèle à retard. Pour une application plus récente des modèles à retard dans le cadre de la COVID-19 en France, le lecteur pourra s'intéresser aux travaux de [Forien et al., 2020] et [Forien et al., 2021] dans le cadre des modèles stochastiques.

Enfin, des modèles avec une structure spatiale ont été considérés par les épidémiologistes. En effet, les mouvements d'une population dans une région donnée a une grande importance dans la propagation d'une épidémie. Ainsi les travaux de [Chekroun and Kuniya, 2020a] et [Chekroun and Kuniya, 2020b] étudient un modèle structuré en âge des individus et en espace et démontrent l'existence d'un taux de reproduction R_0 qui, selon sa valeur, entraîne un état d'équilibre endémique ou non-endémique. Dans ces travaux, un opérateur de diffusion est utilisé pour simuler le mouvement des individus. Les travaux de [Oliver et al., 2022] utilisent également un opérateur spatial diffusif pour simuler l'évolution de la pandémie de COVID-19 en Isère et proposent une méthode de prédiction de l'évolution de la pandémie pour un

modèle de type SIR. Dans [Guan et al., 2020], les auteurs proposent un modèle pour la propagation du COVID-19 entre chaque région de la France sous la forme d'un terme de transport entre chacune des régions. [Thomine et al., 2021] utilisent l'outil Epidemap pour simuler le mouvement de 60 millions d'individus en France et modéliser numériquement la propagation d'une épidémie.

Toutes ces considérations sur les variables d'âge et de position spatiale sont importantes mais il est tout aussi important de bien choisir les différents compartiments que l'on souhaite intégrer dans notre modèle.

1.1.3 Choix des compartiments

Le choix des compartiments est une étape cruciale dans l'élaboration d'un modèle en épidémiologie. En effet, selon les motivations de l'étude, le choix de certains compartiments est plus pertinent que d'autres.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons souhaité étudier la propagation du virus de la COVID-19 en Isère et les stratégies possibles pour limiter sa propagation et les décès liés à la maladie. Dans cette optique, il nous a semblé primordial de modéliser la partie de la population hospitalisée dans un compartiment H ainsi que les décès résultants dans un compartiment D . Afin d'étudier les stratégies de vaccination permettant d'endiguer la propagation de la maladie, nous avons décidé d'ajouter un compartiment V pour quantifier la proportion d'individus qui ont une protection vaccinale. Le compartiment E , pour Exposé, est un compartiment transitoire entre le compartiment S et le compartiment I . Les individus E correspondent aux individus qui sont infectés par le virus, mais qui ne sont pas encore infectieux, ils ne peuvent pas encore transmettre la maladie. La durée moyenne du séjour dans cet état est appelée période d'incubation. En complétant avec le compartiment R des individus rétablis, non décédés, on aboutit alors à un modèle SEHIRVD.

Pour résumer, voici la liste des compartiments :

- S : Susceptible. S représente les individus qui ne sont pas infectieux mais qui peuvent être infectés par contact avec un individu infectieux.
- E : Exposé. Ces individus sont infectés mais pas encore infectieux. Il s'agit d'un compartiment transitoire entre S et I .
- I : Infectieux. Les individus infectieux sont des individus infectés qui peuvent transmettre le pathogène aux individus S . Ils peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Dans cette thèse, nous avons supposé en première approximation que les individus asymptomatiques possèdent la même force d'infection que les individus symptomatiques.
- R : Rétablis. Ce compartiment reçoit les individus qui sont rétablis de la maladie, sont encore immunisés et n'ont pas été vaccinés depuis leur dernière guérison.
- H : Hospitalisés. Ce compartiment représente les individus hospitalisés qui ont des symptômes légers ou sévères.
- D : Décédés. Ce compartiment représente les individus qui sont morts à cause de l'infection par le pathogène.
- V : Vaccinés. Dans ce compartiment, les individus ont été vaccinés et ont encore une protection contre l'infection.

Ce modèle est représenté en Figure 1.5.

Le schéma met en évidence deux aspects que nous avons jugés cruciaux dans la modélisation de la pandémie de COVID-19 : la vaccination ainsi que la perte d'immunité. Pour la vaccination, 3 compartiments sont éligibles. Les compartiments S et R correspondent aux deux compartiments où les individus sont sains et ont donc accès à la vaccination. Nous avons cependant également choisi d'ajouter une vaccination des individus infectés I . En effet, cer-

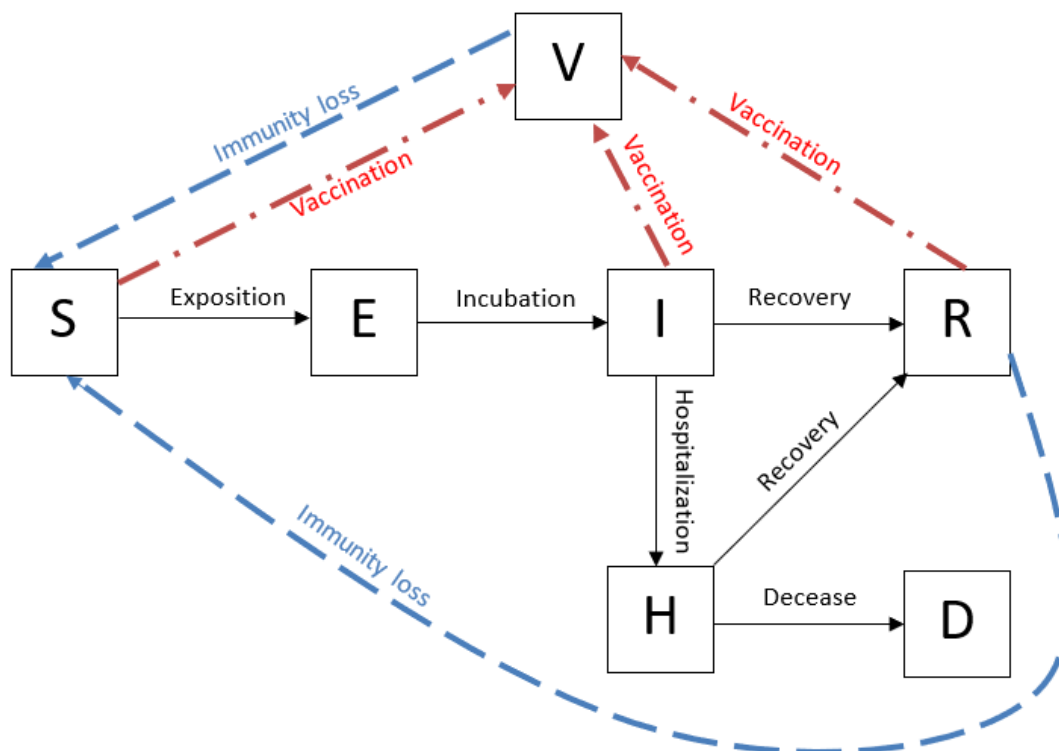


FIGURE 1.5 – Schéma du modèle SEHIRVD

tains individus I sont asymptomatiques. Ainsi, ils se comportent comme des individus des catégories S et R . De ce fait, s'ils ne font pas de test au préalable, ils peuvent tout à fait se faire vacciner, ce qui explique la transition de I vers V . Pour la perte d'immunité, deux compartiments disposent d'une protection contre la réinfection : R et V . Les individus R disposent d'une résistance dite naturelle, conférée par leur infection par le virus, et les individus V disposent d'une résistance induite par le vaccin, une version atténuée du virus. Cette protection s'amointrit au cours du temps. Au terme de cette période d'immunité, les individus redeviennent susceptibles de contracter la maladie. Cela justifie les flèches de R vers S et de V vers S . Ce modèle représente un bon compromis entre réalisme et simplicité. En effet, c'est un modèle plus complet que le modèle SIR et suffisamment parcimonieux pour permettre d'effectuer des simulations numériques en temps raisonnable.

En ce qui concerne la structure du modèle. Nous avons choisi un modèle EDP avec âge de maladie α et âge d'immunité $\tilde{\alpha}$. Nous ne prenons pour l'instant pas en compte l'âge des individus dans ce modèle. Cette hypothèse revient à étudier le système sur des courtes périodes temporelles pour lesquelles les phénomènes dépendant de l'âge d'infectiosité et de l'âge d'immunité dominant. Les équations sont les suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) + \left(\int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') V(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \right) - \theta(t) S(t) \\
\frac{dE}{dt}(t) = S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\
\frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H I(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\
\frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) - \theta(t) \tau_A I(t, \alpha) \\
\frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\theta_R(t, \tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) - \sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\
\frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial V}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_V(\tilde{\alpha}) V(t, \tilde{\alpha}) \\
\frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\
I(t, 0) = \delta E(t) \\
R(t, 0) = \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) \\
V(t, 0) = \int_0^\infty \theta(t) \tau_A I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(t, \tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(t) S(t)
\end{array} \right. \quad (1.1)$$

avec la contrainte additionnelle :

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1 \quad (1.2)$$

Dans la partie 1.2 , nous expliquons plus en détails la structure en âge du système. Ensuite, dans la partie 1.3 , nous expliquerons en détails chaque paramètre du modèle. Enfin, dans la partie 1.4 , nous décrivons les états d'équilibre du système.

1.2 Modèles structurés

Dans cette partie, nous revenons sur les choix de la structure en âge dans notre modèle. Dans un premier temps, nous expliquerons ces deux âges dans notre modèle, puis nous explorons une alternative discrète de ce modèle.

1.2.1 Structure en âge

Dans ce modèle, deux âges sont présents :

- L'âge de maladie α qui porte sur le compartiment I
- L'âge d'immunité $\tilde{\alpha}$ qui porte sur les compartiments R et V .

On remarque que malgré la présence de deux structures d'âge, celles-ci portent sur des compartiments différents. Ainsi, chaque compartiment est caractérisé par au plus deux variables : le temps et un âge. Il s'agit donc d'un système d'EDP en 3 dimensions mais chaque EDP individuelle fait intervenir seulement deux dimensions. Cela va nous être utile lors de la recherche de solutions au système par méthode des caractéristiques dans le chapitre 3 puis pour les simulations numériques au chapitre 4.

Comme expliqué précédemment, ces deux âges nous permettent de raffiner le modèle. Cela autorise notre modèle à mieux rendre compte de la temporalité du système à travers l'utilisation de paramètres dépendant de cette structure en âge. En effet, les paramètres du modèle varient beaucoup selon l'âge considéré. Par exemple, pour le choix de $\gamma_I(\alpha)$, on a $\gamma_I(1) \approx 0.0055$ puis $\gamma_I(\alpha)$ croît avant d'atteindre son maximum de 0.5 pour $\alpha \geq 20$. Cela signifie que les individus qui viennent d'être infectés ont beaucoup moins de chance de guérir 1 jour après le début des symptômes par rapport à 20 jours après les symptômes. Sans cette structure d'âge, nous aurions dû utiliser un taux moyen $\tilde{\gamma}_I$ qui aurait permis à une proportion importante d'individus I de sortir au bout d'une journée de symptômes.

De la même manière, la perte d'immunité suite à une infection ou à une vaccination n'est pas immédiate. Cela explique l'utilisation des fonctions de perte d'immunité $\sigma_R(\tilde{\alpha})$ et $\sigma_V(\tilde{\alpha})$ comme dans les travaux de [Bhattacharya and Adler, 2012].

De plus, l'âge d'immunité permet également de jauger le taux de vaccination $\theta_R(t, \tilde{\alpha})$. En effet, en France, pour pouvoir être vacciné, il fallait impérativement ne pas avoir été en contact avec le virus depuis au moins 3 semaines. Ainsi le taux de vaccination des individus R , $\theta_R(t, \tilde{\alpha})$, était quasi nulle pour $\tilde{\alpha}$ proche de 0 et proche de son maximum pour $\tilde{\alpha}$ de l'ordre de 3 semaines.

Dans ce travail de thèse, l'âge des individus n'est pas étudié. Nous n'avons pas eu le temps de développer des résultats théoriques et numériques dans ce cas-ci. Cependant, l'ajout de cette variable est tout à fait envisageable et est l'une des pistes d'exploration pour la suite.

L'ajout de l'âge des individus peut se faire comme expliqué dans la partie 1.1.2 sous forme d'un terme d'advection dans les EDP ou bien sous une forme discrète avec des classes d'âge comme le suggère la matrice de contact (voir Figure 1.4).

1.2.2 Structure discrète ou continue ?

Il est possible de donner une structure discrète à la variable a d'âge des individus. En effet, il est possible de segmenter les individus par tranches d'âge : 0-10, 10-20, 20-40, 40-60, 60+ par exemple. Si l'on raisonne ainsi, on obtient, à la place d'un terme de dérivée partielle en a , une suite de systèmes différentiels couplés indexés par les classes d'âge considérées. Cette transformation est décrite dans [Tudor, 1985]. Similairement on peut raisonner par classe pour l'âge de maladie et l'âge d'immunité. Dans le cas où les fonctions dépendant de la variable d'âge sont constantes par morceaux sur les classes d'âge, les deux méthodes sont équivalentes. L'avantage du modèle EDP est qu'il permet de raisonner avec des fonctions qui sont continues et de ne pas avoir à gérer N systèmes différentielles pour N classes d'âge. Cependant, il est parfois plus simple d'obtenir des résultats théoriques lorsque les variables d'âge sont discrétisées. La théorie des EDO s'applique alors et les résultats sont plus nombreux que pour les EDP. Dans le cadre de notre modèle, nous prouverons dans le chapitre 3 que sous certaines hypothèses sur les paramètres, le problème (1.1) est bien posé : il existe une unique solution au système qui dépend continûment des conditions initiales.

Le choix de la forme des paramètres est donc un facteur important dans l'étude de notre système.

1.3 Paramètres du modèle

Les paramètres du système sont définis comme suit :

- $\beta(t, \alpha)$ est le taux de transmission du modèle. Ce taux peut être pris indépendant du temps si aucune mesure sanitaire n'est prise en compte au cours de la simulation.

- $\theta(t)$ modélise le taux de vaccination des individus S et I asymptomatiques. $\theta_R(t, \tilde{\alpha})$ représente le taux de vaccination des individus du compartiment R .
 - $\sigma_R(\tilde{\alpha})$ et $\sigma_V(\tilde{\alpha})$ sont les pertes d'immunité progressives dans les compartiments R et V .
 - δ est le taux d'incubation du pathogène.
 - γ_I et γ_H sont les taux de transition à partir des compartiments I et H .
 - τ_A est la proportion d'individus infectieux qui sont asymptomatiques.
 - τ_H est la proportion d'individus infectieux dont l'état nécessite une hospitalisation.
 - τ_D est la proportion d'individus hospitalisés qui décèdent à cause de leurs symptômes.
- On peut alors réécrire le schéma (1.5) avec ses paramètres (voir Figure 1.6).

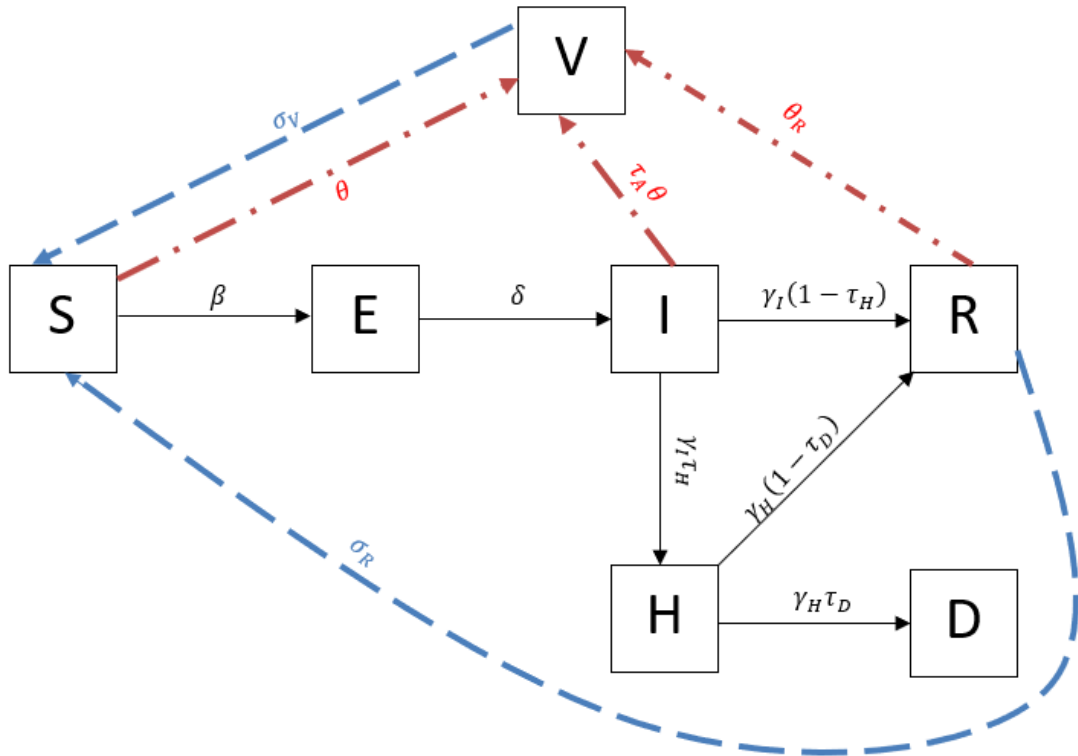


FIGURE 1.6 – Schéma du modèle SEHIRVD avec ses paramètres

1.4 Equilibres du système

Dans cette partie nous étudions les états d'équilibre du système pour certains jeux de paramètres. Nous nous restreignons au cas particulier $\tau_D = 0$ (mortalité négligeable), en supposant que le taux de vaccination à l'équilibre des individus susceptibles et asymptomatiques, θ^e , ainsi que le taux de vaccination à l'équilibre du compartiment R , $\theta_R^e(\tilde{\alpha})$, appartiennent à $[0, 1]$.

Nous commençons par établir un lemme technique qui sera utilisé dans la suite :

Lemme 1.1. Soit $\phi : \mathbb{R}^+ \mapsto \mathbb{R}^+$ telle que $\int_0^\infty \phi(\alpha') d\alpha' = +\infty$, alors

$$\int_0^\infty \phi(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \phi(\alpha') d\alpha'} d\alpha = 1.$$

Démonstration.

On a

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \phi(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \phi(\alpha') d\alpha'} d\alpha &= \left[-e^{-\int_0^\alpha \phi(\alpha') d\alpha'} \right]_0^\infty \\ &= 1 - e^{-\int_0^\infty \phi(\alpha') d\alpha'} \\ &= 1. \end{aligned}$$

□

Le théorème suivant donne une condition nécessaire et suffisante d'existence d'un équilibre dans cette situation.

Théorème 1.1. Supposons que

$$\int_0^\infty \beta(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} d\alpha - \theta^e \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha} \geq 1.$$

Alors le système (1.1) admet un unique point d'équilibre.

Démonstration.

A l'équilibre, les équations algébro-différentielles sont :

$$\left\{ \begin{array}{l} -S_e \int_0^\infty \beta(\alpha) I_e(\alpha) d\alpha + \int_0^\infty [\sigma_R(\tilde{\alpha}) R_e(\tilde{\alpha}) + \sigma_V(\tilde{\alpha}) V_e(\tilde{\alpha})] d\tilde{\alpha} - \theta^e S_e = 0 \\ S_e \int_0^\infty \beta(\alpha) I_e(\alpha) d\alpha - \delta E_e = 0 \\ \int_0^\infty \gamma_I(\alpha) \tau_H I_e(\alpha) d\alpha - \gamma_H H_e = 0 \\ \partial_\alpha I_e(\alpha) = -[\gamma_I(\alpha) + \theta^e \tau_A] I_e(\alpha) \\ \partial_{\tilde{\alpha}} R_e(\tilde{\alpha}) = -[\sigma_R(\tilde{\alpha}) + \theta_R^e(\tilde{\alpha})] R_e(\tilde{\alpha}) \\ \partial_{\tilde{\alpha}} V_e(\tilde{\alpha}) = -\sigma_V(\tilde{\alpha}) V_e(\tilde{\alpha}) \\ I_e(0) = \delta E_e \\ R_e(0) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha) (1 - \tau_H) I_e(\alpha) d\alpha + \gamma_H H_e \\ V_e(0) = \int_0^\infty \theta^e \tau_A I_e(\alpha) d\alpha + \int_0^\infty \theta_R^e(\tilde{\alpha}) R_e(\tilde{\alpha}) d\tilde{\alpha} + \theta^e S_e. \end{array} \right. \quad (1.3)$$

On calcule d'abord les solutions explicites des équations différentielles en âge α et $\tilde{\alpha}$:

$$\left\{ \begin{array}{l} I_e(\alpha) = e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} I_e(0) \\ R_e(\tilde{\alpha}) = e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} [\sigma_R(\tilde{\alpha}') + \theta_R^e(\tilde{\alpha}')] d\tilde{\alpha}'} R_e(0) \\ V_e(\tilde{\alpha}) = e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} V_e(0). \end{array} \right.$$

Pour le moment, on suppose E_e connu, pour obtenir des expressions paramétrées en E_e . A l'aide de la deuxième équation de (1.3) ainsi que de la forme de $I_e(\alpha)$, on obtient :

$$S_e = \frac{1}{a} \quad (1.4)$$

avec $a = \int_0^\infty \beta(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} d\alpha$.

A l'aide de la troisième équation de (1.3) ainsi que de la forme de $I_e(\alpha)$, on obtient :

$$H_e = \frac{\tau_H b \delta E_e}{\gamma_H} \quad (1.5)$$

avec $b = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} d\alpha$.

En utilisant les expressions de S_e et H_e , ainsi que les conditions initiales dans (1.3), on obtient les expressions de I_e , R_e , V_e en fonction de E_e :

$$I_e(\alpha) = e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} \delta E_e \quad (1.6)$$

$$R_e(\tilde{\alpha}) = e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} [\sigma_R(\tilde{\alpha}') + \theta_R^e(\tilde{\alpha}')] d\tilde{\alpha}'} b \delta E_e \quad (1.7)$$

$$V_e(\tilde{\alpha}) = e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} \left[(\theta^e c \tau_A + db) \delta E_e + \frac{\theta^e}{a} \right] \quad (1.8)$$

avec $c = \int_0^\infty e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} d\alpha$ et $d = \int_0^\infty \theta_R^e(\tilde{\alpha}) e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} [\sigma_R(\tilde{\alpha}') + \theta_R^e(\tilde{\alpha}')] d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}$.

A partir des équations du modèle et en utilisant (1.4) à (1.8), on obtient une expression paramétrée en E_e :

$$\frac{(g-1)\theta^e}{a} + [fb + g(\theta^e c \tau_A + db) - 1] \delta E_e = 0 \quad (1.9)$$

avec $f = \int_0^\infty \sigma_R(\tilde{\alpha}) e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} [\sigma_R(\tilde{\alpha}') + \theta_R^e(\tilde{\alpha}')] d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}$ et $g = \int_0^\infty \sigma_V(\tilde{\alpha}) e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}$.

D'après le lemme 1.1, on observe que comme $\int_0^\infty \sigma_V(\alpha') d\alpha' = +\infty$, alors $g = 1$.

La condition (1.8) devient alors

$$[fb + (\theta^e c \tau_A + db) - 1] \delta E_e = 0$$

Ainsi, pour obtenir une solution non triviale, il faut que

$$fb + (\theta^e c \tau_A + db) - 1 = 0. \quad (1.10)$$

Avec notre jeu de paramètres, c'est bien le cas. En effet, nous verrons dans le paragraphe 4.1.1 que les fonctions σ_R et γ_I retenues pour notre étude sont des sigmoïdes. Ces fonctions vérifient $\int_0^\infty \sigma_R(\alpha') d\alpha' = +\infty$ et $\int_0^\infty \gamma_I(\alpha') d\alpha' = +\infty$. Cela implique par le Lemme 1.1 que $f + d = 1$ et $b + \theta^e c \tau_A = 1$.

Pour déterminer E_e , on utilise la conservation de la population :

$$1 = \frac{1}{a} + E_e + \frac{\tau_H b \delta E_e}{\gamma_H} + c \delta E_e + h b \delta E_e + j [(\theta^e c \tau_A + db) \delta E_e + \frac{\theta^e}{a}]$$

avec $h = \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} [\sigma_R(\tilde{\alpha}') + \theta_R^e(\tilde{\alpha}')] d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}$ et $j = \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}$.

Finalement, on obtient l'expression de E_e :

$$E_e = \frac{(a-1-j\theta^e)}{a(1 + \frac{\tau_H b \delta}{\gamma_H} + c\delta + hb\delta + j(\theta^e c \tau_A + db)\delta)}. \quad (1.11)$$

Par hypothèse, on a $a - j\theta^e \geq 1$. Par conséquent E_e est positif et donc le point d'équilibre est admissible. \square

Corollaire 1.1. Supposons que

$$\int_0^\infty \beta(\alpha) e^{-\int_0^\alpha \gamma_I(\alpha') d\alpha' - \theta^e \tau_A \alpha} d\alpha - \theta^e \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha} = 1.$$

Alors à l'équilibre, le système vérifie

$$\begin{aligned} E_e = H_e &= \int_0^\infty I_e(\alpha') d\alpha' = \int_0^\infty R_e(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' = 0, \\ S_e &= \frac{1}{1 + \theta^e \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha}}, \\ V_e(\tilde{\alpha}) &= \frac{\theta^e e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'}}{1 + \theta^e \int_0^\infty e^{-\int_0^s \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} ds}. \end{aligned}$$

Démonstration.

Avec cette hypothèse d'égalité, (1.11) devient $E_e = 0$. A l'aide des équations du modèle (1.3) ainsi que la conservation de la masse totale du système, on obtient le résultat annoncé. \square

Remarque 1.1. On peut remarquer dans ce cas que, si σ_V est constant égal à σ_l , les expressions de S_e et V_e deviennent :

$$\begin{aligned} S_e &= \frac{\sigma_l}{\theta^e + \sigma_l}, \\ V_e(\tilde{\alpha}) &= \sigma_l e^{-\sigma_l \tilde{\alpha}} \frac{\theta^e}{\theta^e + \sigma_l}. \end{aligned}$$

Chapitre 2

Outils mathématiques

Sommaire

Dans ce chapitre, nous développons les outils mathématiques et numériques utilisés durant la thèse pour la simulation numérique et l'analyse de notre modèle. Dans un premier temps nous présenter notre approche pour l'approximation numérique des opérateurs différentiels en âge. Ensuite nous étudions les méthodes de calcul numérique des opérateurs intégraux en âge. Enfin, nous décrivons le schéma numérique d'intégration temporelle utilisé dans nos simulations.

Contents

2.1	Approximation d'opérateurs linéaires par les méthodes RBF	21
2.1.1	Introduction aux fonctions à base radiale	22
2.1.2	Description de l'interpolation RBF	24
2.1.3	Description de la méthode RBF globale	24
2.1.4	Description de la méthode RBF-FD	25
2.1.5	Traitement des conditions aux limites	27
2.1.6	Application à notre problème	28
2.1.7	Remarques et discussion	29
2.2	Méthodes d'approximation d'intégrales	31
2.2.1	Méthodes de quadrature classiques	31
2.2.2	Méthodes de Monte Carlo	35
2.2.3	Méthodes de Quasi-Monte Carlo	36
2.2.4	Construction des suites de Sobol'	39
2.2.5	Application à notre modèle	41
2.3	Schéma numérique en temps	41
2.3.1	Généralités sur les méthodes de résolution numériques	41
2.3.2	Application de la méthode d'Euler pour l'équation d'advection 1D	45
2.3.3	Discretisation temporelle du modèle	46
2.3.4	Choix des conditions initiales	48

2.1 Approximation d'opérateurs linéaires par les méthodes RBF

Cette section est consacrée à la description des outils mathématiques utilisés pour l'approximation numérique des opérateurs différentiels présents dans le modèle (1.1). Dans un premier temps, nous présenterons la méthode d'interpolation par les fonctions à base radiale

(RBF) afin d'introduire la méthode RBF globale d'approximation des opérateurs différentiels. Dans un second temps, nous discuterons de l'approche RBF-FD, une variation de la méthode RBF globale qui s'appuie sur une interpolation locale. Enfin nous discuterons des avantages et inconvénients de ces méthodes par rapport aux méthodes classiques.

2.1.1 Introduction aux fonctions à base radiale

La théorie des fonctions à base radiale a vu le jour à la fin des années 1980 dans les travaux de [Micchelli, 1986], [Powell, 1987], et [Dyn, 1987]. Elle a ensuite été développée dans [Powell, 1992]. Ce type de fonctions a tout d'abord été introduit pour résoudre des problèmes d'interpolation, comme alternative aux méthodes d'interpolation polynomiale. La question de l'interpolation peut être vue comme suit : "Etant donné des valeurs $\{f_j\}_{j=1}^N \subset \mathbb{R}$, et des positions $\{x_j\}_{j=1}^N \subset \mathbb{R}^d$, est-il possible de construire une fonction f telle que pour tout $1 \leq j \leq N$, $f(x_j) = f_j$? De plus, existe-t-il des fonctions $\{\phi_j\}_{j=1}^N$ et des coefficients $\{c_j\}_{j=1}^N$ tels que cette fonction f soit de la forme $\sum_{j=1}^N c_j \phi_j$ et que, pour tout $1 \leq j \leq N$, ϕ_j ne dépende que de x_j ? Cette question fut soulevée par Hardy dans [Hardy, 1971]. Un premier élément de réponse avait été apporté dans [Mairhuber, 1956] : en dimensions $d \geq 2$, si les fonctions $\{\phi_j\}_{j=1}^N$ de l'interpolation sont indépendantes des noeuds $\{x_j\}_{j=1}^N$, alors il existe une infinité de listes de positions $\{x_j\}_{j=1}^N$ telles que le problème n'a pas une solution unique et le problème est donc mal posé. Ainsi, [Hardy, 1971] propose une famille $\{\phi_j\}_{j=1}^N$ qui dépend de la position des noeuds de l'interpolation et prouve l'existence et l'unicité d'une solution dans ce cadre pour n'importe quelle liste de positions $\{x_j\}_{j=1}^N$ et pour toute dimension $d \geq 1$.

Ce constat nous conduit à définir la notion de fonction à base radiale.

Définition 2.1. On dit qu'une fonction $\phi : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction à base radiale si ϕ peut s'écrire sous la forme $x \mapsto \Psi(\|x - a\|)$ où $\Psi : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}$, $a \in \mathbb{R}^d$ et $\|\cdot\|$ est la norme euclidienne sur \mathbb{R}^d .

Dans [Micchelli, 1986], l'auteur prouve, dans le Théorème 12, que pour $\Psi : r \mapsto \sqrt{1 + r^2}$, les fonctions $(\phi_j)_{j=1}^N$ définies par

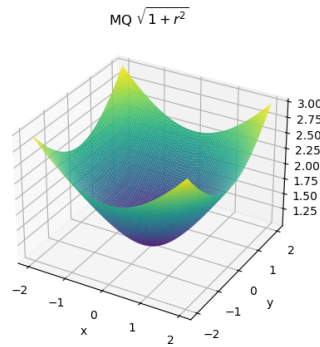
$$\phi_j(x) = \Psi(\|x - x_j\|) = \sqrt{1 + \|x - x_j\|^2}$$

forment une famille pour laquelle le problème d'interpolation est bien posé. Plus tard, les travaux de [Powell, 1992], [Madych and Nelson, 1992] et [Yoon, 2001] renforcent la théorie et proposent d'autres fonctions Ψ pour lesquelles le problème reste bien posé. Une liste non-exhaustive de ces fonctions est présentée dans la Table 2.1.

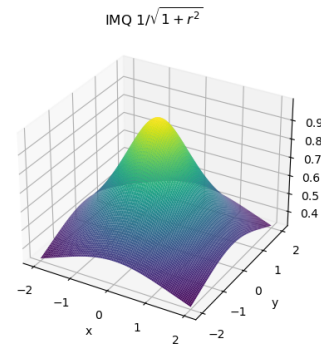
Une représentation graphique des différentes familles de RBF est présentée dans la Figure 2.1.

Nom	Expression
Multiquadrique (MQ)	$\sqrt{1 + (\varepsilon r)^2}$
Multiquadrique Inverse (IMQ)	$\frac{1}{\sqrt{1 + (\varepsilon r)^2}}$
Gaussienne (GA)	$e^{-(\varepsilon r)^2}$
Polyharmonique (PHS)	$r^{2m+1}, m \in \mathbb{N}$

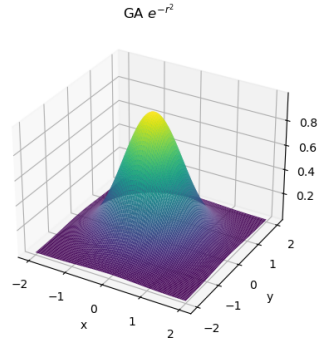
TABLE 2.1 – Fonctions de base Ψ pour les fonctions à base radiale



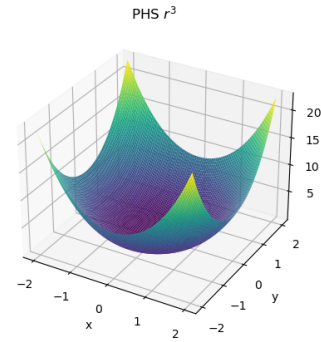
(a) RBF Multiquadrique



(b) RBF Multiquadrique Inverse



(c) RBF Gaussienne



(d) RBF Polyharmonique r^3

FIGURE 2.1 – Visualisation des différentes familles RBF sur $[-2, 2]^2$. Les familles MQ, IMQ et GA sont tracées avec $\varepsilon = 1$.

Dans les expressions des bases RBF Multiquadrique, Multiquadrique Inverse et Gaussienne, on observe un paramètre supplémentaire ε . Ce paramètre est appelé facteur de forme et a une influence sur l'étalement de la base RBF considérée. Le choix de la valeur de ε est important et fait varier le conditionnement des matrices RBF Φ dans (2.3) et A^i dans (2.11) qui sont amenées à être inversées. Une étude de l'influence du facteur de forme a été réalisée dans [Flyer et al., 2016].

Les RBF constituent un outil puissant pour les problèmes d'interpolation. Elles peuvent également être utilisées pour les problèmes d'approximation d'opérateurs différentiels, il s'agit

des méthodes RBF globale, que nous verrons dans la section 2.1.3, et RBF-FD qui sera détaillée dans la partie 2.1.4.

2.1.2 Description de l'interpolation RBF

Dans cette partie, nous présentons la méthode d'interpolation RBF. Nous reprenons les notations introduites dans la partie précédente.

Soient $\Omega \subset \mathbb{R}^d$ et $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$. L'idée de l'interpolation RBF est de proposer un interpolant \hat{f} de f sous la forme : pour tout $y \in \Omega$,

$$\hat{f}(y) = \sum_{j=1}^N \mu_j \phi_j(y) = \sum_{j=1}^N \mu_j \psi(\|y - x_j\|). \quad (2.1)$$

L'interpolation doit être exacte aux noeuds $\{x_j\}_{j=1}^N$ avec pour valeurs $\{f_j\}_{j=1}^N$, le problème se réécrit alors :

$$\hat{F} = \Phi \hat{\mu} \quad (2.2)$$

avec $\hat{F} = (f_1, f_2, \dots, f_N)^T$, $\hat{\mu} = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_N)^T$ et

$$\Phi = \begin{pmatrix} \phi_1(x_1) & \dots & \phi_N(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(x_N) & \dots & \phi_N(x_N) \end{pmatrix}.$$

Dès lors, si Φ est inversible, le problème d'interpolation est bien posé et on peut obtenir les coefficients de l'interpolation en inversant le système :

$$\hat{\mu} = \Phi^{-1} \hat{F}. \quad (2.3)$$

Pour les bases présentées dans la Table 2.1, il a été prouvé que le problème d'interpolation (2.2) est bien posé dans [Fornberg and Flyer, 2015] et [Barnett, 2015].

L'interpolation par les bases RBF peut être appliquée dans le cadre des équations aux dérivées partielles afin d'approcher les opérateurs de dérivée spatiale. Il s'agit de la méthode RBF globale.

2.1.3 Description de la méthode RBF globale

Dans cette section nous expliquons comment les opérateurs différentiels peuvent être discrétisés en utilisant les RBF. L'utilisation des RBF pour approcher des opérateurs différentiels a été initiée dans le cadre de la résolution numérique des équations aux dérivées partielles par les travaux de [Kansa, 1990a] et [Kansa, 1990b].

L'idée de la méthode est d'utiliser l'équation (2.1) et de la dériver par rapport à la variable spatiale d'intérêt y . L'équation devient alors

$$\hat{f}'(y) = \sum_{j=1}^N \mu_j \phi'_j(y) \quad (2.4)$$

avec ϕ'_j la dérivée par rapport à la variable spatiale de ϕ_j .

En notant alors, pour $y \in \mathbb{R}^d$, $\Phi'(y) = (\phi'_1(y), \phi'_2(y), \dots, \phi'_N(y))$, on a :

$$\hat{f}'(y) = \Phi'(y) \hat{\mu}.$$

A l'aide de la formule (2.3), on obtient :

$$\hat{f}'(y) = \Phi'(y)\Phi^{-1}\hat{F}.$$

Ainsi, le vecteur $\hat{F}' = (\hat{f}'(x_1), \dots, \hat{f}'(x_N))^T$ est obtenu par :

$$\hat{F}' = \Phi'\Phi^{-1}\hat{F} \quad (2.5)$$

avec

$$\Phi' = \begin{pmatrix} \phi'_1(x_1) & \dots & \phi'_N(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi'_1(x_N) & \dots & \phi'_N(x_N) \end{pmatrix}.$$

L'équation (2.5) nous montre que la matrice $\Phi'\Phi^{-1}$ est la matrice correspondant à l'opérateur de la dérivation par la méthode RBF globale.

La méthode RBF globale permet donc d'approcher l'opérateur de dérivation et, par extension, n'importe quel opérateur différentiel. Cependant, la méthode implique le calcul et le stockage des matrices Φ et Φ' de taille $N \times N$ puis l'inversion de la matrice Φ qui est non-creuse. Il semble donc important, dans le cas où les valeurs de N ne permettent pas la résolution du système linéaire (2.2), de proposer une méthode alternative utilisant des systèmes creux.

2.1.4 Description de la méthode RBF-FD

La méthode RBF-FD est une variation de la méthode RBF globale. Cette approche est présentée dans [Flyer et al., 2016], [Fornberg and Flyer, 2015]. Il s'agit d'une méthode de différences finies particulière qui ne nécessite aucune contrainte sur la disposition des points dans l'espace étudié.

Soient encore $\Omega \subset \mathbb{R}^d$, $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ et $\{x_j\}_{j=1}^N \subset \mathbb{R}^d$. Soit également $n \ll N$.

La méthode RBF globale utilisait l'interpolation RBF pour approcher f sur tout Ω . L'idée de la méthode RBF-FD est d'utiliser une interpolation locale de f .

Pour tout $x \in \Omega$, on appelle $V_n(x)$ l'ensemble des indices des n points dans l'ensemble $\{x_j\}_{j=1}^N$ qui sont les plus proches voisins de x au sens de la norme euclidienne. On note alors $S(x) = \{x_j\}_{j \in V_n(x)}$ l'ensemble des plus proches voisins de x . L'approximation locale de f en $x \in \Omega$ est alors donnée par :

$$\hat{f}(x) = \sum_{j \in V_n(x)} \mu_j \phi_j(x) = \sum_{j \in V_n(x)} \mu_j \psi(\|x - x_j\|). \quad (2.6)$$

Pour $1 \leq i \leq N$, on note $S(x_i) = \{v_j^i\}_{j=1}^n$ et $(\mu_j^i)_{j \in V_n(x_i)}$ les coefficients (μ_j) apparaissant dans l'expression (2.6) avec $x = x_i$. On remarque que $x_i \in S(x_i)$. On impose que l'approximation doive être exacte à tous les points de $S(x_i)$. Cela donne lieu au système suivant :

$$\hat{F}^i = \Phi^i \hat{\mu}^i \quad (2.7)$$

avec $\hat{F}^i = (f(v_1^i), f(v_2^i), \dots, f(v_n^i))^T$, $\hat{\mu}^i = (\mu_1^i, \mu_2^i, \dots, \mu_n^i)^T$ et

$$\Phi^i = \begin{pmatrix} \psi(\|v_1^i - v_1^i\|) & \dots & \psi(\|v_1^i - v_n^i\|) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi(\|v_n^i - v_1^i\|) & \dots & \psi(\|v_n^i - v_n^i\|) \end{pmatrix}.$$

La formule (2.7) obtenue ci-dessus est très proche de l'équation (2.2) dans le cas RBF global mais fait intervenir une matrice Φ^i de taille $n \times n$. L'idée est ensuite de résoudre ce

système pour chaque $1 \leq i \leq N$ pour obtenir une approximation locale de f autour de chaque x_i .

Il est cependant recommandé dans [Flyer et al., 2016] d'ajouter un autre terme polynomial dans l'expression (2.6) dans le cas de la base MQ ou PHS. La formule d'interpolation locale devient alors, pour tout $1 \leq i \leq N$:

$$\hat{f}(x_i) = \sum_{j=1}^n \mu_j^i \psi(\|x_i - v_j^i\|) + \sum_{k=1}^m \mu_{n+k}^i p_k(x_i) \quad (2.8)$$

où les $\{p_k\}_{k=1}^m$ sont des monômes régularisateurs de l'approximation soumis à la contrainte suivante : pour tout $1 \leq k \leq m$,

$$\sum_{j=1}^n \mu_j^i p_k(x_j) = 0. \quad (2.9)$$

Dès lors le problème (2.7) devient :

$$\hat{F}_c^i = A^i \hat{\mu}_c^i \quad (2.10)$$

avec $\hat{F}_c^i = (f(v_1^i), f(v_2^i), \dots, f(v_n^i), \underbrace{0, \dots, 0}_{m \text{ fois}})^T$, $\hat{\mu}_c^i = (\mu_1^i, \mu_2^i, \dots, \mu_{n+m}^i)^T$ et

$$A^i = \begin{pmatrix} \Phi^i & P^i \\ (P^i)^T & 0 \end{pmatrix}$$

avec P de taille $n \times m$ telle que $P_{j,k}^i = p_k(v_j^i)$. Nous reviendrons plus en détails sur l'effet des polynômes régularisateurs dans la section 2.1.7.

Comme pour la méthode RBF globale, si la matrice A^i est inversible, on peut obtenir les coefficients $\hat{\mu}_c^i$ correspondant à l'opérateur d'interpolation locale de f autour de x_i par la formule :

$$\hat{\mu}_c^i = (A^i)^{-1} \hat{F}_c^i. \quad (2.11)$$

Maintenant, en procédant comme dans la section 2.1.3, il est possible d'interpoler localement un opérateur différentiel linéaire \mathcal{L} . En appliquant l'opérateur \mathcal{L} à l'expression (2.8), on obtient, pour $1 \leq i \leq N$:

$$\mathcal{L}\hat{f}(x_i) = \sum_{j=1}^n \mu_j^i \mathcal{L}\psi(\|x_i - v_j^i\|) + \sum_{k=1}^m \mu_{n+k}^i \mathcal{L}p_k(x_i). \quad (2.12)$$

D'où, en posant

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\Phi^i(x_i) &= (\mathcal{L}\psi(\|x_i - v_1^i\|), \dots, \mathcal{L}\psi(\|x_i - v_n^i\|), \mathcal{L}p_1(x_i), \dots, \mathcal{L}p_m(x_i)), \\ \mathcal{L}\hat{f}(x_i) &= \mathcal{L}\Phi^i(x_i) \hat{\mu}_c^i. \end{aligned} \quad (2.13)$$

Par conséquent, avec (2.11), on a finalement :

$$\mathcal{L}\hat{f}(x_i) = \mathcal{L}\Phi^i(x_i) (A^i)^{-1} \hat{F}_c^i. \quad (2.14)$$

Ainsi le vecteur ligne $(\omega_1^i, \dots, \omega_{n+m}^i) = \mathcal{L}\Phi^i(x_i) (A^i)^{-1}$ tronqué en $(\omega_1^i, \dots, \omega_n^i)$ contient les poids de différentiation discrétisant l'opérateur \mathcal{L} au point x_i . On transforme ensuite ce vecteur en un vecteur ω^i de taille N de sorte que pour tout $1 \leq k \leq N$:

$$\omega^i[k] = \begin{cases} 0 & \text{si } k \notin V_n(x_i) \\ \omega_j^i & \text{si } x_k = v_j^i. \end{cases}$$

Cette opération permet de réindicer les poids de discrétisation dans l'ensemble total $\{x_j\}_{j=1}^N$. Enfin, on répète cette opération pour tout $1 \leq i \leq N$ afin de créer la matrice L de taille $N \times N$ dont la ligne i correspond à ω^i . Cette matrice est de taille $N \times N$ mais est creuse : elle ne contient que $N \times n$ coefficients non-nuls.

Cette matrice L vérifie, en posant $\hat{F} = (f(x_1), \dots, f(x_N))^T$ et $\mathcal{L}\hat{F} = (\mathcal{L}f(x_1), \dots, \mathcal{L}f(x_N))^T$:

$$\mathcal{L}\hat{F} = L\hat{F}.$$

L correspond à la discrétisation de l'opérateur \mathcal{L} par la méthode RBF-FD. Cet opérateur \mathcal{L} peut représenter n'importe quel opérateur linéaire. Ainsi, dans le contexte des équations aux dérivées partielles, \mathcal{L} peut être l'opérateur différentiel d'intérêt ou l'opérateur qui intervient aux limites du domaine afin de traiter les conditions aux limites.

2.1.5 Traitement des conditions aux limites

Dans cette section, nous expliquons comment appliquer la méthode RBF-FD dans le cadre d'une équation aux dérivées partielles stationnaire.

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^d . On considère l'équation aux dérivées partielles stationnaire suivantes :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}u(x) &= g_{int}(x), & \text{si } x \in \Omega \\ \mathcal{B}u(x) &= g_{bound}(x), & \text{si } x \in \partial\Omega \end{aligned}$$

où \mathcal{L} est l'opérateur différentiel linéaire agissant sur l'intérieur du domaine et \mathcal{B} l'opérateur linéaire de condition aux limites imposant des conditions (par exemple Dirichlet, Neumann ou Robin) sur le bord du domaine $\partial\Omega$.

Soient N_{int} , N_{bound} deux entiers non nuls et $N = N_{int} + N_{bound}$. Soient désormais $X_{int} = \{x_1, \dots, x_{N_{int}}\}$ une discrétisation de Ω , $X_{bound} = \{x_{N_{int}+1}, \dots, x_{N_{int}+N_{bound}}\}$ une discrétisation de $\partial\Omega$ et $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ la discrétisation de $\bar{\Omega}$ associée. On définit ensuite l'opérateur \mathcal{M} tel que, pour tout $x \in \bar{\Omega}$,

$$\mathcal{M}u(x) = \begin{cases} \mathcal{L}u(x) & \text{si } x \in \Omega \\ \mathcal{B}u(x) & \text{si } x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

On construit alors la matrice M de taille $N \times N$ correspondant à l'opérateur \mathcal{M} comme expliqué dans la section 2.1.4.

Ainsi le système discrétisé correspondant à cette équation aux dérivées partielles est :

$$M\hat{U} = \hat{G},$$

avec

$$\hat{U} = \begin{pmatrix} u(x_1) \\ \vdots \\ u(x_{N_{int}}) \\ u(x_{N_{int}+1}) \\ \vdots \\ u(x_N) \end{pmatrix}, \hat{G} = \begin{pmatrix} g_{int}(x_1) \\ \vdots \\ g_{int}(x_{N_{int}}) \\ g_{bound}(x_{N_{int}+1}) \\ \vdots \\ g_{bound}(x_N) \end{pmatrix}.$$

Ainsi, la méthode RBF-FD permet également de traiter les conditions au bord et ainsi de résoudre numériquement des équations aux dérivées partielles.

2.1.6 Application à notre problème

Dans cette section, nous expliquons comment nous discrétisons les équations aux dérivées partielles présentes dans notre modèle (1.1). Pour illustrer l'approche, nous nous focalisons sur les équations sur I données par :

$$\begin{aligned}\frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) &= -\gamma_I(\alpha)I(t, \alpha) - \theta(t)\tau_A I(t, \alpha) \\ I(t, 0) &= \delta E(t).\end{aligned}$$

La même méthode peut être appliquée pour les équations portant sur R et V .

Dans notre étude, l'opérateur de dérivation temporelle $\frac{\partial}{\partial t}$ n'a pas été approché par la méthode RBF. Cet opérateur est discrétisé par une méthode d'Euler que nous expliquerons plus en détails dans la section 2.3 .

Nous discutons ici de l'approximation de l'opérateur $\frac{\partial}{\partial \alpha}$ ainsi que le traitement de la condition de Dirichlet au bord du domaine.

Soient N_α un entier naturel, $n \ll N_\alpha$ et $0 = \alpha_0 < \alpha_1 < \dots < \alpha_{N_\alpha} < \alpha_{max} < +\infty$ une discrétisation de l'âge d'infectiosité sur l'intervalle borné $J_b = [0, \alpha_{max}]$. La méthode est ici présentée en utilisant la fonction de base PHS $\phi : r \mapsto r^3$ et avec un nombre de polynômes régularisateurs $m = 1$.

Les points $(\alpha_i)_{i=1}^{N_\alpha}$ correspondent aux points à l'intérieur du domaine J_b , et $\alpha_0 = 0$ correspond au bord du domaine sur lequel la condition de Dirichlet va s'appliquer.

Soient $0 \leq i \leq N_\alpha$, $t > 0$. Soit $S(\alpha_i) = \{v_1^i, \dots, v_n^i\}$ l'ensemble des voisins de α_i . On discrétise l'opérateur différentiel en âge de maladie au temps t au point α_i comme dans l'expression (2.14) :

$$\frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_i) = \partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i)(A^i)^{-1} I^i(t)$$

avec $\partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i)$ défini en (2.1.4) avec $\mathcal{L} = \partial_\alpha$, A^i la matrice défini en (2.10) avec P de taille $n \times 1$ dont toutes les entrées sont 1 et

$$\hat{I}^i(t) = (I(t, v_1^i), \dots, I(t, v_n^i), 0)^T.$$

De la même manière que dans la section 2.1.3 on peut introduire la matrice M_α correspondant à la discrétisation de l'opérateur $\frac{\partial}{\partial \alpha}$ telle que si au temps t , nous avons

$$\begin{aligned}\hat{I}(t) &= (I(t, \alpha_0), I(t, \alpha_1), \dots, I(t, \alpha_{N_\alpha}))^T \\ \partial_\alpha \hat{I}(t) &= \left(\frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_0), \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_1), \dots, \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_{N_\alpha}) \right)^T\end{aligned}$$

alors :

$$\partial_\alpha \hat{I}(t) = M_\alpha \hat{I}(t) \tag{2.15}$$

Nous construisons ensuite les sous-matrices $M_{1,\alpha}$ et $M_{2,\alpha}$ définies par :

$$\begin{aligned}M_{1,\alpha} &= \left(M_\alpha[i, j] \right)_{1 \leq i, j \leq N_\alpha} \\ M_{2,\alpha} &= \left(M_\alpha[i, 0] \right)_{1 \leq i \leq N_\alpha}\end{aligned}$$

avec $M_{1,\alpha}$ une matrice de taille $N_\alpha \times N_\alpha$ et $M_{2,\alpha}$ de taille $N_\alpha \times 1$.

La matrice $M_{1,\alpha}$ est l'approximation en dimension finie de l'opérateur différentiel en âge α de l'EDP dans le domaine, hors condition à la limite en $\alpha_0 = 0$. La matrice $M_{2,\alpha}$ permet la prise en compte de la condition au limite de Dirichlet en $\alpha_0 = 0$.

Notons $\hat{I}^{int}(t) = (I(t, \alpha_1), I(t, \alpha_2), \dots, I(t, \alpha_{N_\alpha}))^T$ les valeurs prises par I à l'intérieur du domaine, et $I^{bound}(t) = I(t, 0)$ la valeur de I au bord $\alpha_0 = 0$.

Le système discrétisé correspondant aux équations sur la variable I peut alors s'écrire comme une EDO :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{I}^{int}}{dt}(t) &= -M_{1,\alpha}\hat{I}^{int}(t) - \delta E(t)M_{2,\alpha} + F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) \\ I^{bound}(t) &= \delta E(t) \end{aligned}$$

avec

$$F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) = \begin{pmatrix} -(\gamma(\alpha_1) + \tau_A\theta(t))I(t, \alpha_1) \\ \vdots \\ -(\gamma(\alpha_{N_\alpha}) + \tau_A\theta(t))I(t, \alpha_{N_\alpha}) \end{pmatrix}$$

De la même manière on construit également la matrice $M_{\tilde{\alpha}}$ d'approximation de l'opérateur différentiel $\frac{\partial}{\partial \tilde{\alpha}}$ aux noeuds $(\tilde{\alpha}_i)_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}}$ et les sous-matrices correspondantes $M_{1,\tilde{\alpha}}$ and $M_{2,\tilde{\alpha}}$.

2.1.7 Remarques et discussion

La méthode RBF-FD présentée ci-dessus décrit le cas de l'opérateur $\frac{\partial}{\partial \alpha}$ sur l'intervalle $J_b = [0, \alpha_{max}[$ en dimension 1. Cependant, comme pour la méthode d'interpolation RBF, cette méthode peut également permettre d'approcher n'importe quel opérateur différentiel linéaire dans un espace Ω de dimension quelconque. Dans [Flyer et al., 2014], l'auteur étudie des équations de type "Shallow water" sur le bord d'une sphère, ce qui correspond à un domaine de dimension 2. Une équation de réaction diffusion est aussi résolue sur ce même domaine. L'équation de Poisson est ensuite résolue numériquement par cette méthode sur une couronne sphérique en dimension 3. [Oliver et al., 2022] utilise la méthode RBF-FD pour discrétiser l'opérateur de diffusion pour représenter le mouvement des individus sur une surface de dimension 2. La thèse de [Lopez Ferber, 2024] utilise également cette méthode pour résoudre un problème d'advection-diffusion en dimension 3.

La recherche de plus proches voisins de α_i en dimension 1 est assez simple, il suffit de prendre n points à gauche ou à droite de α_i qui minimisent la distance entre α_i et l'ensemble des (α_j) . Cependant, en dimension supérieure, cette tâche peut s'avérer plus complexe. La structure de données des arbres k-d est particulièrement adaptée à la recherche des plus proches voisins. Cette structure a été introduite dans [Bentley, 1975] et l'algorithme de recherche des plus proches voisins a été développé dans [Friedman et al., 1977]. L'algorithme naïf de recherche de plus proches voisins consisterait à comparer itérativement les distances de chaque α_j avec α_i et de conserver les n points qui correspondent aux distances les plus faibles. Cet algorithme présente une complexité en $O(nN_\alpha)$. Ainsi, pour l'ensemble des (α_i) , l'algorithme a une complexité en $O(nN_\alpha^2)$. La construction de l'arbre k-d s'effectue en une complexité $O(N_\alpha \log(N_\alpha))$. Ensuite, une fois l'arbre construit l'algorithme de recherche des n plus proches voisins de α_i présente une complexité en $O(n \log(N_\alpha))$. Ainsi pour l'ensemble des (α_i) , la recherche s'effectue en $O(nN_\alpha \log(N_\alpha))$. Au final l'algorithme de recherche des plus proches voisins par la méthode des arbres k-d s'effectue en

$$O(N_\alpha \log(N_\alpha)) + O(nN_\alpha \log(N_\alpha)) = O(nN_\alpha \log(N_\alpha)).$$

Un exemple de disposition des plus proches voisins en dimension 2 est présenté en Figure 2.2.

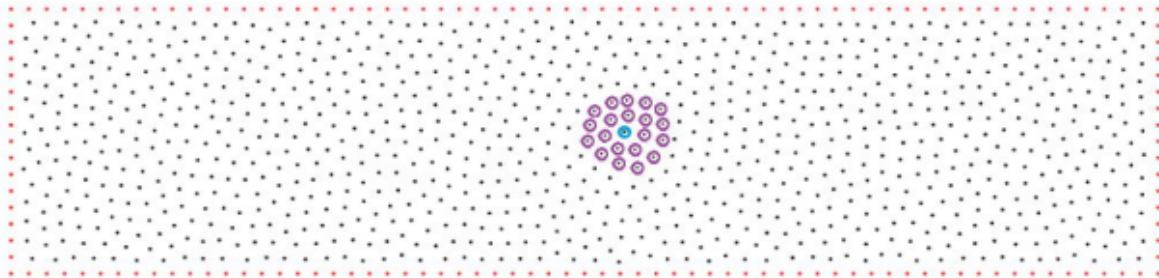


FIGURE 2.2 – Exemple de disposition de $n = 22$ plus proches voisins. Le point entouré en bleu correspond au point dont on recherche les plus proches voisins. Les points entourés en violet correspondent aux 21 plus proches voisins du point bleu dans cette configuration (le point bleu faisant également partie de ses $n = 22$ voisins).

Le fait de prendre $n \ll N_\alpha$ plus proches voisins nous permet d’obtenir une matrice de différentiation M_α creuse. Cela permet, grâce à des bibliothèques numériques adaptées au calcul matriciel des matrices creuses, de diminuer grandement les temps de calcul. Dans le cas $n = N_\alpha$, la méthode RBF-FD revient à effectuer la méthode RBF globale présentée dans la section 2.1.3.

Dans nos simulations, nous travaillons avec les fonctions de base PHS $\Psi : r \mapsto r^3$ afin de ne pas avoir à se soucier du choix d’un facteur de forme ε . Dans [De Marchi, 2013], Théorème 12, l’auteur prouve qu’avec $m \leq n$, la matrice A^i dans l’expression (2.10) est bien inversible et que l’on peut donc écrire (2.11).

Les polynômes régularisateurs jouent un rôle important dans la méthode RBF-FD. La condition supplémentaire (2.9) est une contrainte sur les polynômes de l’approximation RBF-FD. Dans [Flyer et al., 2016], il est expliqué que, pour des noeuds espacés en moyenne d’une distance h , pour la famille PHS, l’erreur effectuée par l’approximation d’une dérivée d’ordre k est en $O(h^{l-k+1})$, avec l le degré maximal des polynômes régularisateurs ajoutés. Ainsi, plus le nombre de monômes régularisateurs apporté est grand, plus l’approximation sera précise. Il est donc recommandé d’ajouter des polynômes dans la méthode RBF-FD avec la famille PHS. Cependant, il est impossible d’ajouter plus de polynômes que n , le nombre de points du voisinage. En effet, on perd alors le caractère bien posé du problème. Cette borne est également indépendante du degré p dans l’expression de la PHS r^p considérée. Dans notre étude, nous avons travaillé uniquement avec les polynômes de degré 0 étant donné que les performances de la méthode étaient déjà très satisfaisantes.

La méthode RBF-FD est une alternative aux schémas classiques d’approximation d’opérateurs différentiels tels que les différences finies ou les volumes finis. Elle présente l’avantage de mieux s’adapter à la grande dimension et de pouvoir prendre en compte des domaines à géométrie complexe sans avoir à imposer de grille régulière. Cela permet entre autres de passer outre les problèmes de bord rencontrés dans le cas des grilles classiques ou des volumes finis.

Ainsi, la méthode RBF-FD ne nous contraint pas sur le choix des discrétisations (α_i) et $(\tilde{\alpha}_i)$, ce qui nous laisse plus de liberté pour les méthodes de calcul d’intégrales. On peut par exemple utiliser des suites quasi-aléatoires (Halton, Sobol’, ...) afin de pouvoir bien remplir l’espace considéré et utiliser leur faible discrédance pour le calcul approché d’intégrales.

2.2 Méthodes d'approximation d'intégrales

Les intégrales jouent un rôle central dans la dynamique de notre modèle SEHIRVD. Le terme $S(t) \int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha'$ correspond à l'infection d'individus Susceptibles par contact avec l'ensemble des individus Infectieux au temps t . Il est donc important de calculer avec précision cette valeur. Dans un premier temps, nous décrivons les méthodes usuelles de calcul numérique d'intégrales. Ensuite, nous présentons la méthode de Monte Carlo qui utilise une approche probabiliste pour le calcul d'intégrales. Enfin, nous présentons les méthodes déterministes de Quasi-Monte Carlo qui utilisent des suites quasi-aléatoires.

Dans toute la partie 2.2, les fonctions f étudiées sont Riemann-intégrables sur leur domaine de définition.

2.2.1 Méthodes de quadrature classiques

Dans cette section, nous étudions les méthodes classiques d'intégration des fonctions $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ où a et b sont des réels avec $a < b$.

La notion d'intégrale en mathématique est complexe. Elle fut introduite vers la fin du XVII^e siècle dans le contexte du calcul infinitésimal. C'est Leibniz qui propose en juin 1686 la notation \int pour symboliser une somme infinie de quantités infinitésimales. Cependant, ce n'est qu'en 1867 qu'une définition de l'intégrale est apportée. Dans [Riemann, 1867], Riemann donne un sens mathématique à l'objet $\int_a^b f(t)dt$.

Définition 2.2. Intégrale de Riemann.

Soit pour $N \in \mathbb{N}^*$,

$$S_N(f) = \frac{b-a}{N} \sum_{k=0}^{N-1} f\left(a + k \frac{b-a}{N}\right).$$

Si $\lim_{N \rightarrow +\infty} S_N$ existe et vaut $S(f) \in \mathbb{R}$, on dit que f est Riemann-intégrable sur $[a, b]$ et on pose

$$\int_a^b f(t)dt := \int_a^b f := S(f).$$

Cette définition fait le lien entre la notion d'intégrale de f et l'aire sous sa courbe représentative. Elle conduit directement à la notion de formule de quadrature.

Définition 2.3. Formule de quadrature simple

Soit $N > 0$. Une formule de quadrature à N points pour le calcul de $\int_a^b f(t)dt$ est une expression de la forme

$$I_N(f) = \sum_{k=0}^{N-1} \omega_k f(x_k)$$

où $(x_k)_{k=0}^{N-1}$ est une suite de points distincts dans l'intervalle $[a, b]$, appelée suite des noeuds de la quadrature, et la suite $(\omega_k)_{k=0}^{N-1}$ est une suite de réels, appelée suite des poids de la quadrature.

L'erreur d'intégration associée à cette méthode de quadrature simple est donnée par

$$E_N(f) = \int_a^b f - I_N(f).$$

Ainsi pour $(x_k) = \left(a + k \frac{b-a}{N}\right)$ et $(\omega_k) = \left(\frac{b-a}{N}\right)$, on remarque que $S_N(f)$ est une formule de quadrature pour le calcul de $\int_a^b f(t)dt$. C'est la formule des rectangles à droite (voir Figure 2.3).

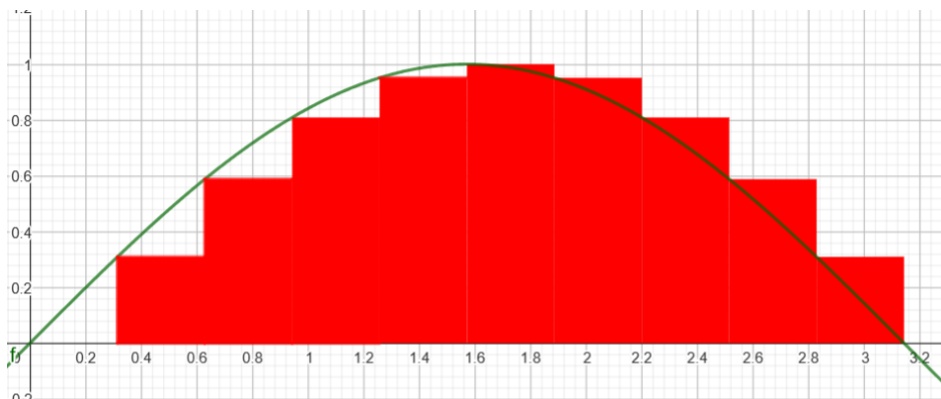


FIGURE 2.3 – Illustration de la méthode des rectangles à droite. L'intégrale de la fonction sinus sur $[0, \pi]$ est approchée par le calcul de l'aire de 10 rectangles (le premier rectangle est aplati). L'aire ainsi obtenue est de 1.98, avec $\int_0^\pi \sin(t)dt = 2$.

Par définition de l'intégrale de f , cette formule converge vers la valeur de l'intégrale de f lorsque N tend vers l'infini.

De la même manière, on peut définir la formule des rectangles à droite, en considérant la somme

$$S_N^d(f) = \frac{b-a}{N} \sum_{k=1}^N f\left(a + k \frac{b-a}{N}\right).$$

Cette formule converge également vers $\int_a^b f$.

Définition 2.4. Formule des trapèzes

Soient $N > 0$, $a, b \in \mathbb{R}$ avec $a < b$ et $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$. La formule des trapèzes à $N + 1$ points est une formule de quadrature simple dont l'expression $T_N(f)$ est donnée par

$$T_N(f) = \frac{b-a}{2N} \left(f(a) + 2 \sum_{k=1}^{N-1} f\left(a + k \frac{b-a}{N}\right) + f(b) \right)$$

Une illustration de cette méthode est présentée en figure 2.4.

Définition 2.5. Ordre d'une quadrature simple

Soient $N \in \mathbb{N}^*$, $K \in \mathbb{N}^*$, $a, b \in \mathbb{R}$ avec $a < b$. On dit qu'une formule de quadrature simple I_N sur $[a, b]$ est d'ordre supérieur ou égal à K si pour toute fonction polynomiale P de degré au plus K , on a

$$\int_a^b P(t)dt = I_N(P).$$

Autrement dit la formule de quadrature I_N est d'ordre supérieur ou égal à K si l'erreur E_N commise par la quadrature simple est nulle pour tout polynôme de degré inférieur ou égal à K .

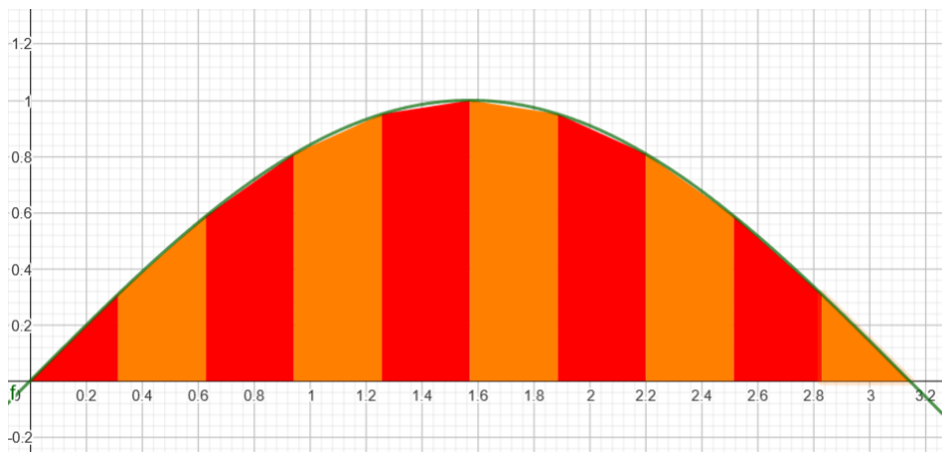


FIGURE 2.4 – Illustration de la méthode des trapèzes. L'intégrale de la fonction sinus sur $[0, \pi]$ est approchée par le calcul de l'aire de 10 trapèzes (les triangles aux extrémités sont des cas limites de trapèzes avec une petite base de longueur 0). L'aire ainsi obtenue est encore de 1.98, avec $\int_0^\pi \sin(t)dt = 2$.

On dit qu'une formule de quadrature simple est d'ordre exactement K si elle est d'ordre supérieur ou égal à K et qu'il existe une fonction polynômiale Q de degré $K + 1$ telle que $E_N(Q) \neq 0$.

Remarque 2.1. Les formules des rectangles sont des formules d'ordre 0 et la formule des trapèzes est d'ordre 1.

Afin d'approcher au mieux le calcul numérique d'une intégrale avec une méthode de quadrature simple, il convient de prendre une formule d'un ordre élevé, afin de limiter les erreurs d'approximation. L'ordre maximal que l'on peut attendre d'une quadrature simple est donné dans le Théorème 2.1 suivant.

Théorème 2.1. Soit $N \in \mathbb{N}^*$. $a, b \in \mathbb{R}$ avec $a < b$. Il existe une unique formule de quadrature sur $[a, b]$ à $N + 1$ points d'ordre supérieur ou égal à $2N + 1$. De plus, cette formule de quadrature est d'ordre exactement $2N + 1$.

Démonstration. La preuve de ce résultat et l'obtention des noeuds et des poids de la quadrature sont explicitées dans [Demailly, 2006]. L'expression des noeuds correspond aux racines d'un translaté de P_{N+1} , le $(N + 1)^{\text{ème}}$ polynôme de Legendre, qui est l'unique polynôme de degré $N + 1$ tel que pour toute fonction polynômiale Q de degré inférieur ou égal à N , on ait :

$$\int_{-1}^1 Q(t)P_{N+1}(t)dt = 0.$$

□

La méthode de quadrature associée à ce choix de noeuds et de poids est appelée méthode de Gauss-Legendre.

Il existe un lien fort entre l'ordre d'une méthode de quadrature et l'ordre de grandeur de l'erreur commise lors de l'approximation du calcul de la valeur de l'intégrale. Ce résultat est résumé dans le théorème suivant.

Théorème 2.2. Soient $N \in \mathbb{N}^*$, $a, b \in \mathbb{R}$ avec $a < b$ et $m \in \mathbb{N}$. Soit alors I_N une formule de quadrature d'ordre m sur $[a, b]$ et E_N son erreur associée. Alors pour toute fonction f de classe C^{m+1} sur $[a, b]$, on a

$$E_N(f) = O(N^{-m}).$$

Démonstration. Voir paragraphe 2.4 dans [Demailly, 2006]. □

Ce résultat justifie l'intérêt des méthodes d'ordre élevé, qui donnent une précision plus grande lors du calcul approché de l'intégrale de f , sous condition que f soit suffisamment régulière.

Remarque 2.2. Pour $N = 10$, la méthode des rectangles à gauche et la méthode des trapèzes pour le calcul de $\int_0^\pi \sin(t)dt = 2$ donnent une valeur de 1,9835 arrondi à 10^{-4} près. La méthode de Gauss-Legendre pour $N = 10$ donne quant à elle $2 + 4 \times 10^{-16}$. Même avec un nombre faible de points, cette quadrature est très performante et surclasse la méthode des rectangles et celle des trapèzes.

Remarque 2.3. La méthode de quadrature de Gauss-Legendre est particulièrement efficace pour le calcul d'intégrale de fonctions régulières. Cette méthode se généralise également en dimension supérieure.

Soient $d \geq 1$, $\{a_j\}_{j=1}^d$ $\{b_j\}_{j=1}^d$ des réels vérifiant $\forall j, a_j < b_j$ et $\Omega = \prod_{j=1}^d [a_j, b_j]$. Soit

$f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$. On souhaite obtenir une approximation de $\int_\Omega f(x)dx$ en utilisant les méthodes de quadrature présentées pour la dimension 1.

L'idée de la méthode est de constater que :

$$\int_\Omega f(t)dt = \int_{a_1}^{b_1} \left(\int_{a_2}^{b_2} \left(\dots \left(\int_{a_d}^{b_d} f(t_1, t_2, \dots, t_d) dt_d \right) \dots \right) dt_2 \right) dt_1.$$

Cette observation permet de passer du calcul d'une intégrale sur un espace de dimension d au calcul de d intégrales sur un espace de dimension 1.

Soit alors $N \in \mathbb{N}^*$. On se donne une discrétisation à $N + 1$ points $X = \{x_j\}_{j=0}^N$ dans $[0, 1]$ et des poids $\Lambda = \{\lambda_j\}_{j=0}^N$ de quadrature. On calcule alors, pour $1 \leq i \leq d$:

$$\begin{aligned} Y_i &= (b_i - a_i)X + a_i \\ W_i &= (b_i - a_i)\Lambda. \end{aligned}$$

Soit $1 \leq i \leq d$. L'ensemble Y_i est alors une discrétisation à $N + 1$ points de $[a_i, b_i]$. Les poids sont alors renormalisés pour que leur somme fasse la longueur de l'intervalle $(b_i - a_i)$. Notons $Y_i = \{y_{i,0}, \dots, y_{i,N}\}$ et $W_i = \{w_{i,0}, \dots, w_{i,N}\}$ les poids correspondants. Une approximation de l'intégrale de f sur Ω est donnée par :

$$\int_\Omega f(t)dt \approx \sum_{i_1=0}^N w_{1,i_1} \left(\sum_{i_2=0}^N w_{2,i_2} \left(\dots \left(\sum_{i_d=0}^N w_{d,i_d} f(y_{1,i_1}, y_{2,i_2}, \dots, y_{d,i_d}) \right) \right) \right). \quad (2.16)$$

Ainsi, l'ensemble des points de quadrature utilisés pour estimer l'intégrale de f sur l'ensemble Ω est $Y = \prod_{i=1}^d Y_i$, de cardinal $\tilde{N} = (N + 1)^d$

Cette méthode requiert l'utilisation d'une même formule de quadrature répétée d fois. Soit r l'ordre de la formule de quadrature utilisée. Supposons que, pour la fonction f étudiée, il existe $A > 0$ tel que pour tout $1 \leq j \leq d$, pour tous $t_1, \dots, t_{j-1}, t_{j+1}, \dots, t_d$, on ait :

$$\left| \int_{a_j}^{b_j} f(t_1, \dots, t_{j-1}, t, t_{j+1}, \dots, t_d) dt - \sum_{i_j=0}^N w_{j,i_j} f(t_1, \dots, t_{j-1}, y_{j,i_j}, t_{j+1}, \dots, t_d) \right| \leq AN^{-r}.$$

On peut montrer alors (voir section 7.4 de [Owen, 2013]) que l'erreur d'approximation de la formule de quadrature définie par (2.16) est au mieux en $O(N^r) = O(\tilde{N}^{-r/d})$.

On voit donc que cette méthode n'est pas adaptée à la grande dimension. Dans la section 2.2.2, nous présentons les méthodes de Monte Carlo qui proposent une approche non-déterministe pour le calcul d'intégrale. Dans la partie 2.2.3, nous explorons les méthodes de Quasi-Monte Carlo qui utilisent des suites à discrétance faible et qui sont une alternative déterministe au calcul d'intégrale.

2.2.2 Méthodes de Monte Carlo

Dans cette section, d est un entier strictement positif, Ω désigne un pavé de \mathbb{R}^d non-vide de la forme $\prod_{j=1}^d [a_j, b_j]$. Soit $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ la fonction dont on souhaite estimer l'intégrale sur Ω .

On notera dans cette section $I = \int_{\Omega} f(x) dx$.

La méthode de Monte-Carlo est une approche probabiliste du calcul d'intégrale.

Soit U la loi uniforme sur Ω . Une telle loi existe car Ω est un pavé non-vide de \mathbb{R}^d . On a alors :

$$I = E[f(U)].$$

On rappelle ici la loi forte des grands nombres.

Théorème 2.3. Loi forte des grands nombres, (Kolmogrov, 1929).

Soit $(X_n)_{n \geq 1}$ une suite de variable aléatoires indépendantes et identiquement distribuées. Les deux assertions suivantes sont équivalentes :

(i) $E(|X_1|) < +\infty$.

(ii) La moyenne empirique $\bar{X}_N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i$ converge presque sûrement lorsque $N \rightarrow +\infty$.

De plus, dans ce cas, $(\bar{X}_N)_{N \geq 1}$ converge presque sûrement vers la valeur de $E(X_1)$.

Démonstration. Une démonstration de ce théorème avec ses hypothèses minimales est disponible dans [Billingsley, 2017]. □

Ce théorème justifie le lien entre l'espérance de la variable aléatoire X_1 et la moyenne empirique des X_i .

Ainsi, pour calculer $I = E[f(U)]$, il est possible en première approximation de tirer $N > 0$ variables aléatoires U_1, \dots, U_N indépendantes de loi uniforme sur Ω et de calculer

$$\overline{f(U)}_N = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(U_i).$$

La vitesse de convergence de la suite $(\overline{f(U)}_N)_{N > 1}$ est donnée par le théorème central limite qui est rappelé ci-après.

Théorème 2.4. Théorème central limite, (Laplace, 1809).

Soit $(X_n)_{n \geq 1}$ une suite de variable aléatoires indépendantes et identiquement distribuées suivant la même loi X . On suppose que X admet un moment d'ordre 2 et on note $\mu = E[X]$ et $\sigma = \sqrt{\text{Var}(X)}$.

Soit pour $N \geq 1$, \bar{X}_N la moyenne empirique des X_i .

Alors la suite $\left(\sqrt{N}(\bar{X}_N - \mu) \right)_{N \geq 1}$ converge en loi vers une variable gaussienne centrée d'écart type σ .

Démonstration. Une preuve de ce théorème est présentée dans [Billingsley, 2017]. □

Le théorème central limite complète le résultat apporté par la loi forte des grands nombres. La loi forte des grands nombres assure la convergence de la moyenne empirique des X_i vers l'espérance de X_1 et le théorème central limite donne la vitesse pour la convergence en probabilité sous réserve d'existence d'un moment d'ordre 2.

Ainsi, il est possible de construire un intervalle de confiance asymptotique permettant d'estimer la moyenne $E[f(U)]$.

Cette vitesse de convergence de l'erreur semble relativement faible en comparaison avec les vitesses obtenues pour les quadratures simples dans le Théorème 2.2. Cependant, la borne obtenue pour les quadratures simples requiert une régularité importante sur les fonctions que l'on souhaite intégrer. La méthode de Monte Carlo nécessite uniquement que la fonction f soit intégrable pour assurer la convergence de la méthode, et de carré intégrable pour donner une vitesse de convergence. De plus, la borne obtenue par la méthode de Monte Carlo est indépendante de la dimension d du problème. Ainsi, pour des valeurs élevées de d , les méthodes de quadrature simple deviennent moins précises que la méthode de Monte Carlo.

La méthode de Monte Carlo nécessite la génération de nombres pseudo-aléatoires pour être appliquée. La génération de ces points peut laisser des zones du domaine inexplorées ou au contraire surreprésentées en particulier pour des valeurs de N faibles. Une manière de pallier à ce problème est de considérer des suites déterministes qui remplissent l'espace de manière uniforme et d'utiliser ces suites pour le calcul approché de l'intégrale. Il s'agit des méthodes de Quasi-Monte Carlo.

2.2.3 Méthodes de Quasi-Monte Carlo

Les méthodes de Quasi-Monte Carlo constituent une alternative déterministe à la méthode de Monte Carlo.

Dans cette section nous nous restreignons d'abord au cas, $\Omega_0 = [0, 1]^d$ puis nous étendons l'approche à n'importe quel ensemble Ω de la forme $\prod_{j=1}^d [a_j, b_j]$ avec a_j et b_j des réels vérifiant $\forall j, a_j < b_j$.

Commençons avec quelques définitions.

Définition 2.6. Pavé semi-ouvert

Soient $a = (a_1, \dots, a_d), b = (b_1, \dots, b_d) \in \mathbb{R}^d$, On définit le pavé semi-ouvert $[a, b)$ de la manière suivante :

$$[a, b) = \prod_{j=1}^d [a_j, b_j) = \left\{ x \in \mathbb{R}^d \mid \forall 1 \leq j \leq d, a_j \leq x_j < b_j \right\}.$$

Cette définition permet d'introduire la notion de discrédance locale.

Définition 2.7. Discrépance locale

Soient $n \in \mathbb{N}^*$, $x_1, \dots, x_n \in \Omega_0$ et $a \in \Omega_0$. La discrépance locale de x_1, \dots, x_n en a est définie par :

$$\delta(a) = \delta(a; x_1, \dots, x_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{x_i \in [0, a)} - \prod_{j=1}^d a_j.$$

L'expression $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{x_i \in [0, a)}$ quantifie la proportion des n points qui se situe dans le pavé semi-ouvert $[0, a)$. La composante $\prod_{j=1}^d a_j$ mesure quant à elle le volume du pavé $[0, a)$.

Lorsque $\delta(a) > 0$, les x_i sont présents en excès dans le pavé $[0, a)$. Au contraire, si $\delta(a) < 0$, les x_i sont en déficit dans ce pavé. Lorsque $\delta = 0$, les points x_i remplissent le pavé $[0, a)$ en adéquation avec son volume.

La discrépance locale en a permet donc de mesurer à quel point le pavé $[0, a)$ est bien représenté par la distribution des x_i . Plus cette valeur est proche de 0, plus les x_i remplissent uniformément le pavé.

Ce constat nous mène à la définition suivante.

Définition 2.8. Discrépance  toil e

Soient $n \in \mathbb{N}^*$, $x_1, \dots, x_n \in \Omega_0$. La discrépance  toil e de x_1, \dots, x_n est définie par :

$$D_n^* = D_n^*(x_1, \dots, x_n) = \sup_{a \in \Omega_0} |\delta(a; x_1, \dots, x_n)|.$$

La notion de discrépance  toil e est une extension logique de la discrépance locale. Elle permet de mesurer si chaque pavé de la forme $[0, a)$, avec $a \in \Omega_0$, est bien représenté par la distribution des x_i . Plus la valeur de D_n^* est proche de 0, plus les x_i remplissent bien chaque $[0, a)$ et donc l'espace Ω_0 de manière uniforme.

Des variantes de la discrépance  toil e existent, comme la discrépance extrême ou encore la discrépance L^2 - toil e. Ces mesures sont explor es dans le chapitre 15.2 de [Owen, 2023].

Dans la pratique, la notion de discrépance est utilis e pour donner des bornes sur l'erreur effectu e lors du calcul approch e d'une intégrale. Le résultat suivant justifie l'utilisation de la discrépance  toil e.

Théorème 2.5. Inégalité de Koksma-Hlawka

Soit $n \in \mathbb{N}^*$, $x_1, \dots, x_n \in \Omega_0$ et D_n^* sa discrépance  toil e associ e. Soit $f : \Omega_0 \rightarrow \mathbb{R}$. On a l'inégalité suivante :

$$\left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i) - \int_{\Omega_0} f(x) dx \right| \leq D_n^* \times V_{HK}(f) \quad (2.17)$$

où $V_{HK}(f)$ est la variation totale de f au sens de Hardy et Krause.

Cette borne est optimale : pour tout $\gamma < 1$, il existe $f_\gamma : \Omega_0 \rightarrow \mathbb{R}$ telle que :

$$\left| \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f_\gamma(x_i) - \int_{\Omega_0} f_\gamma(x) dx \right| > \gamma D_n^* \times V_{HK}(f_\gamma).$$

Démonstration. La première preuve de ce résultat est donn e dans [Hlawka, 1961], en allemand. Une preuve en anglais est disponible dans [Kuipers and Niederreiter, 2012] (Chapitre 2, Théorème 5.1).

□

Remarque 2.4. La variation totale de f au sens de Hardy et Krause est une notion complexe qui mesure à quel point une fonction varie sur son domaine de définition. Dans le cas de la dimension $d = 1$, cette notion est équivalente à la notion de variation totale.

Ce résultat donne une borne sur l'erreur effectuée lors de l'approximation du calcul de l'intégrale de f par la moyenne des $\{f(x_i)\}$. Ainsi, à f fixée, plus la discrétisation $\{x_i\}$ de Ω_0 a une discrédance faible, plus l'approximation effectuée sera précise. Il est donc important d'avoir des suites avec une discrédance aussi faible que possible.

Dans [Roth, 1954], l'auteur prouve que la discrédance étoilée vérifie l'inégalité :

$$D_n^* \geq c_d (\log(n))^{(d-1)/2} n^{-1}$$

avec $c_d > 0$ indépendant de n . Cette inégalité prouve qu'il est impossible de remplir parfaitement l'espace Ω_0 .

La meilleure valeur de discrédance n'est pas connue à ce jour. Cependant, nous connaissons certaines suites qui sont dites à discrédance faible.

Définition 2.9. Suite à discrédance faible

Soit $(x_i)_{i \geq 1}$ une suite d'éléments de Ω_0 . On dit que $(x_i)_{i \geq 1}$ est à discrédance faible lorsque :

$$D_n^*(x_1, \dots, x_n) = O(\log(n)^d n^{-1}).$$

De nombreuses suites à discrédance faible sont connues de nos jours et sont utilisées dans les méthodes de Quasi-Monte Carlo. On peut citer par exemple les suites de Halton, de Hammersley ou encore les suites de Sobol'. La construction des suites de Halton et de Hammersley sont présentées dans [Owen, 2023] et les suites de Sobol' sont introduites dans [Sobol', 1967]. Une comparaison des suites de Halton, Sobol' et d'une suite aléatoire uniforme sur $[0, 1]^2$ est présentée en Figure 2.5.

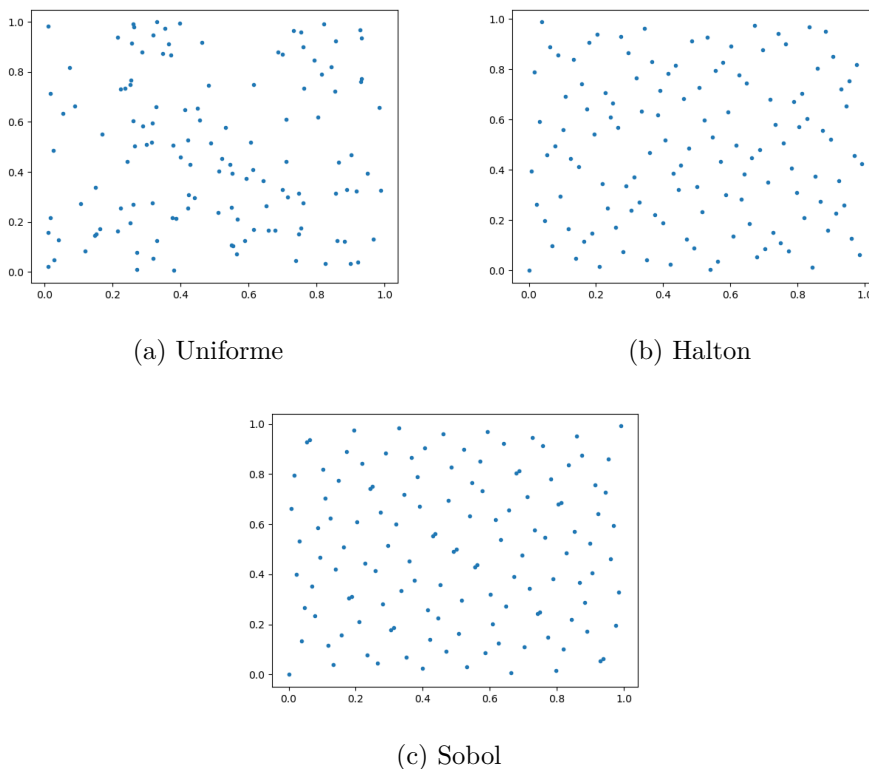


FIGURE 2.5 – Visualisation de trois suites de 128 points sur $[0, 1]^2$.

On constate, pour la suite Uniforme, la présence de zones qui sont très peuplées et d'autres qui sont au contraire délaissées. Cette mauvaise répartition due à l'aléatoire détériore sa discrédance étoilée qui vaut environ 2.5×10^{-3} . Les suites quasi-aléatoires de Halton et de Sobol' présentent respectivement une discrédance étoilée de 2.7×10^{-4} et de 6.4×10^{-5} .

Pour obtenir des suites à discrédance faible sur un ensemble $\Omega = \prod_{j=1}^d [a_j, b_j]$ quelconque à partir d'une suite à discrédance faible sur $\Omega_0 = [0, 1]^d$, il suffit de multiplier la j -ème composante de la suite sur Ω_0 par $(b_j - a_j)$ avant de la translater de a_j .

La formule d'intégration sur Ω devient alors :

$$\int_{\Omega} f(x) dx = \frac{\text{Vol}(\Omega)}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i)$$

où $\text{Vol}(\Omega)$ correspond au volume de Ω et vaut $\prod_{j=1}^d (b_j - a_j)$ si $\Omega = \prod_{j=1}^d [a_j, b_j]$.

Dans la section suivante, nous revenons plus en détails sur la construction des suites de Sobol' qui sont les suites utilisées dans les simulations numériques.

2.2.4 Construction des suites de Sobol'

Afin de définir les suites de Sobol', il est nécessaire d'introduire quelques notations.

Définition 2.10. Pavé dyadique

Un pavé dyadique \mathcal{P} est un sous ensemble de Ω_0 de la forme

$$\mathcal{P} = \prod_{j=1}^d \left[\frac{c_j}{2^{l_j}}, \frac{c_j + 1}{2^{l_j}} \right],$$

où pour tout $1 \leq j \leq d$, $l_j \in \mathbb{N}^*$ et $c_j \in \mathbb{N}$ tel que $0 \leq c_j < 2^{l_j}$.

Définition 2.11. (t, m, d) -net en base 2

Soient $m \geq t \geq 0$ des entiers. On dit qu'une suite x_1, \dots, x_{2^m} d'éléments de Ω_0 est un (t, m, d) -net en base 2 si chaque pavé dyadique de volume 2^{t-m} contient exactement 2^t éléments de cette suite.

Définition 2.12. Suite de Sobol'

Soit $t \geq 0$. Une suite de Sobol', ou (t, d) -séquence en base 2, est une suite $(x_i)_{i \geq 1}$ d'éléments de Ω_0 telle que pour tout $k \geq 0$ et pour tout $m \geq 0$, la suite finie $x_{k2^m+1}, \dots, x_{(k+1)2^m}$ est un (t, m, d) -net en base 2.

Les suites de Sobol' remplissent donc bien chaque pavé dyadique de Ω_0 et a fortiori tout l'ensemble Ω_0 .

Cette définition n'est cependant pas constructive. Il faut donc mettre au point des algorithmes qui permettent de générer des suites de Sobol'.

Nous présentons une construction classique décrite dans la section 5.4 de [Lemieux, 2009].

Soit $(\mathbb{F}_2, \oplus, \cdot)$ le corps à 2 éléments avec sa table d'addition et de multiplication usuelle. Pour tout $1 \leq j \leq d$, on construit un polynôme primitif P_j sur \mathbb{F}_2 de degré d_j de la forme

$$P_j[X] = X^{d_j} + a_{j,1}X^{d_j-1} + \dots + a_{j,d_j},$$

où chaque $a_{j,l} \in \mathbb{F}_2$.

Nous construisons ensuite d_j *direction numbers* de la forme :

$$v_{j,r} = \frac{m_{j,r}}{2^r}$$

où $1 \leq r \leq d_j$ et $m_{j,r}$ est un entier impair compris entre 1 et $2^r - 1$.

On écrit ensuite la décomposition binaire de $v_{j,r}$:

$$v_{j,r} = v_{j,r,1}2^{-1} + v_{j,r,2}2^{-2} + \dots + v_{j,r,d_j}2^{-d_j}.$$

On définit ensuite par récurrence les coefficients $v_{j,r}$ pour $r \geq d_j + 1$ par :

$$v_{j,r} = a_{j,1}v_{j,r-1} \oplus \dots \oplus a_{j,d_j-1}v_{j,r-d_j+1} \oplus v_{j,r-d_j} \oplus \frac{v_{j,r-d_j}}{2^{d_j}}.$$

On construit alors, pour $1 \leq j \leq d$, la matrice C_j de taille infinie telle que sa r -ième colonne soit la décomposition binaire de $v_{j,r}$. Cette définition de C_j en fait une matrice triangulaire supérieure inversible.

Définition 2.13. Construction usuelle de la suite de Sobol'

Soient C_1, \dots, C_d les matrices de taille infinie construites ci-dessus. Soit ensuite, pour $i \in \mathbb{N}^*$:

$$i = \sum_{l=0}^{\infty} a_l(i)2^l$$

la décomposition binaire de i .

On définit ensuite, pour $i \in \mathbb{N}^*$ et $1 \leq j \leq d$, le vecteur

$$(\tilde{a}_{j,0}(i), \tilde{a}_{j,1}(i), \dots)^T = C_j \times (a_0(i), a_1(i), \dots)^T.$$

Soient $i \geq 1$ et $1 \leq j \leq d$. La j -ème composante x_{ij} du i -ème point x_i de la suite de Sobol' est alors défini par :

$$x_{ij} = \sum_{l=0}^{\infty} \tilde{a}_{j,l}(i-1)2^{-l-1}.$$

Remarque 2.5. Suite de Sobol' dans R et Python

La suite de Sobol' obtenue dépend directement des *direction numbers* choisis. Ainsi, il est important de bien sélectionner ces quantités. Dans leur implémentation en R et en Python, les suites de Sobol' générées utilisent les *direction numbers* calculés dans [Joe and Kuo, 2008]. Ces *direction numbers* présentent l'avantage de produire une suite de Sobol' avec des projections en dimension 2 uniformes sur $[0, 1]^2$.

Remarque 2.6. Suites de Sobol' randomisées

Il est possible de randomiser les suites de Sobol'. Une première manière d'ajouter de l'aléatoire est de choisir aléatoirement un vecteur $v = (v_1, \dots, v_d)$ de Ω_0 puis de l'utiliser pour réaliser une translation binaire de l'ensemble des points de la suite de Sobol' $(x_i)_{i \geq 1}$ par le vecteur v . Ainsi, pour $1 \leq j \leq d$ si la décomposition binaire de v_j est

$$v_j = \sum_{l=0}^{\infty} v_{j,l}2^{-l},$$

alors la j -ème composante du i -ème point de la suite de Sobol' randomisé $(\tilde{x}_i)_{i \geq 1}$ devient :

$$\tilde{x}_{ij} = \sum_{l=0}^{\infty} (x_{i,j,l} + v_{j,l})2^{-l}.$$

De plus, dans [Matoušek, 1998] et dans [Owen, 2003], il est également recommandé d'effectuer une multiplication à gauche des matrices C_j par des matrices R_j triangulaires inférieures inversibles bien choisies composées d'éléments de \mathbb{F}_2 puis d'effectuer la translation binaire aléatoire décrite ci-avant. Cela permet de simplifier l'analyse de l'ensemble de points obtenus et assure la distribution uniforme des points sur Ω_0 . Cette opération est également programmée en langage Python pour randomiser la suite de Sobol'.

D'autres méthodes décrites dans la section 6.2 de [Lemieux, 2009] permettent également de construire une suite uniforme dans Ω_0 à partir de la suite de Sobol'.

2.2.5 Application à notre modèle

Dans cette section, nous expliquons comment nous effectuons le calcul des intégrales présentes dans notre modèle (1.1). Pour illustrer l'approche, nous nous focalisons sur l'intégrale :

$$\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha'.$$

Nous commençons d'abord par tronquer l'intégrale sur l'intervalle borné $J_b = [0, \alpha_{max}]$ avec $\alpha_{max} = 50$. Ce choix se justifie par l'expression de la fonction $\beta(t, \alpha)$ qui a une valeur très proche de 0 (inférieure à 10^{-200}) pour des valeurs de α supérieures à 50. Ensuite nous générons la suite de Sobol' $\{x_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1}$ pour $N_\alpha = 512$ sur l'intervalle $[0,1]$. Nous transformons cette suite en une suite $\{\alpha_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1} = \{\alpha_{max} x_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1}$ sur l'intervalle $[0, \alpha_{max}]$.

Nous calculons enfin notre approximation de l'intégrale par la formule :

$$\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha} \sum_{i=0}^{N_\alpha-1} \beta(t, \alpha_i) I(t, \alpha_i).$$

2.3 Schéma numérique en temps

Dans les sections 2.1 et 2.2 nous avons expliqué comment les opérateurs différentiels et intégraux en âge sont approchés numériquement. Dans cette partie, nous allons présenter comment l'opérateur de dérivation temporelle est calculé numériquement.

Dans un premier temps, nous rappellerons les méthodes d'Euler classiques ainsi que leurs propriétés. Ensuite, nous présenterons notre choix de discrétisation pour notre modèle. Enfin, nous décrirons l'expression des conditions initiales pour nos simulations numériques.

2.3.1 Généralités sur les méthodes de résolution numériques

Dans cette section, nous présentons les méthodes utilisées pour la résolution numérique d'équations différentielles ordinaires. Ces méthodes sont présentées et illustrées dans [Demailly, 2006].

Soit un problème de Cauchy de la forme

$$\begin{cases} y'(t) &= f(t, y(t)) \\ y(0) &= y_0 \end{cases}$$

avec $y_0 \in \mathbb{R}^d$, $f : [0, T] \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$. Soit $\|\cdot\|$ la norme euclidienne sur \mathbb{R}^d .

On cherche à approcher numériquement la solution du problème de Cauchy. Soient $N \in \mathbb{N}^*$, $\Delta t = \frac{T}{N}$, et la suite $(t_n)_{n=0}^N$ définie par $t_n = n\Delta t$.

Soit, pour $n \geq 1$, y_n l'approximation de $y(t_n)$.

Définition 2.14. Méthode à 1 pas

On dit qu'une méthode de résolution numérique du problème de Cauchy est à 1 pas lorsque pour tout $0 \leq n \leq N - 1$ la valeur de y_{n+1} ne dépend que de sa valeur antérieure y_n . Formellement cela signifie que la formule de récurrence définissant y_{n+1} peut se mettre sous la forme :

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t \times K(t_n, y_n, \Delta t)$$

où $K : [0, T] \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^d$ est une fonction continue.

Définition 2.15. Méthode de Taylor d'ordre p

Soit $p \in \mathbb{N}^*$. Supposons que f soit de classe C^p sur $[0, T] \times \mathbb{R}^d$. Soit alors pour $2 \leq k \leq p$, $t \in [0, T]$:

$$\begin{aligned} f^{[0]}(t, y) &= f(t, y) \\ f^{[1]}(t, y) &= \frac{\partial f}{\partial t}(t, y) + \frac{\partial f}{\partial y}(t, y) \times f(t, y) \\ f^{[k]}(t, y) &= \frac{\partial f^{[k-1]}}{\partial t}(t, y) + \frac{\partial f^{[k-1]}}{\partial y}(t, y) \times f^{[k-1]}(t, y) \end{aligned}$$

La méthode de Taylor d'ordre p est la méthode à 1 pas avec K défini par

$$K(t, y, \Delta t) = \sum_{k=1}^p \frac{1}{k!} \Delta t^{k-1} f^{[k-1]}(t, y).$$

Si $p = 1$, la méthode de Taylor est aussi appelée méthode d'Euler explicite et sa formule de récurrence est donnée par :

$$y_{n+1} = y_n + \Delta t f(t_n, y_n).$$

Définition 2.16. Erreur de consistance

Soient z une solution exacte du problème de Cauchy et $0 \leq n \leq N - 1$. Soit une méthode de résolution numérique à 1 pas de fonction $K(t, y, \Delta t)$. L'erreur de consistance e_n au temps t_n relative à la solution z est définie par :

$$e_n = z(t_{n+1}) - z(t_n) - \Delta t K(t_n, z(t_n), \Delta t).$$

L'erreur de consistance mesure l'écart entre la valeur exacte $z(t_{n+1})$ et la valeur approchée y_{n+1} obtenue par la méthode à 1 pas issue de la valeur exacte $y_n = z(t_n)$.

Définition 2.17. Ordre d'une méthode

Soit $p \in \mathbb{N}^*$. On dit qu'une méthode à 1 pas est d'ordre p si pour toute fonction f de classe C^p , les erreurs de consistance sont de l'ordre de Δt^{p+1} .

Proposition 2.1. Soit $p \in \mathbb{N}^*$. La méthode de Taylor d'ordre p est une méthode de résolution numérique d'ordre p .

Démonstration. Comme f est de classe C^p , alors une solution exacte z du problème de Cauchy est de classe C^{p+1} . De plus on a, pour tout $t \in [0, T]$,

$$z^{(k)}(t) = f^{[k-1]}(t, z(t)).$$

Soit $0 \leq n \leq N - 1$. La formule de Taylor-Young en t_n s'écrit

$$\begin{aligned} z(t_{n+1}) &= z(t_n + \Delta t) = z(t_n) + \sum_{k=1}^{p+1} \frac{1}{k!} \Delta t^k z^{(k)}(t_n) + o(\Delta t^{p+1}) \\ &= z(t_n) + \sum_{k=1}^{p+1} \frac{1}{k!} \Delta t^k f^{[k-1]}(t_n, z(t_n)) + o(\Delta t^{p+1}). \end{aligned}$$

Ainsi l'erreur de consistance e_n vaut

$$\begin{aligned} e_n &= z(t_{n+1}) - z(t_n) - \Delta t \sum_{k=1}^p \frac{1}{k!} \Delta t^{k-1} f^{[k-1]}(t_n, z(t_n)) \\ &= \frac{1}{p+1!} \Delta t^{p+1} f^{[p]}(t_n, z(t_n)) + o(\Delta t^{p+1}). \end{aligned}$$

La méthode est donc bien d'ordre p .

Remarque 2.7. Les méthodes de Taylor requièrent le calcul des quantités $f^{[k]}$. Cependant, en pratique, le calcul de ces quantités peut s'avérer complexe dès que $k \geq 1$. Il est donc préférable de se restreindre à la méthode d'Euler explicite qui nécessite uniquement la donnée de $f^{[0]} = f$ au prix d'une précision limitée et d'une contrainte forte de stabilité numérique.

Définition 2.18. Consistance d'une méthode

On dit qu'une méthode numérique est consistante si pour toute solution z du problème de Cauchy, la somme $\sum_{0 \leq n \leq N-1} \|e_n\|$ tend vers 0 lorsque Δt tend vers 0.

Définition 2.19. Stabilité d'une méthode

On dit qu'une méthode numérique est stable s'il existe une constante S , dite constante de stabilité, telle que pour toutes suites (ε_n) , (y_n) , (\tilde{y}_n) définies par :

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + \Delta t K(t_n, y_n, \Delta t), & 0 \leq n \leq N - 1 \\ \tilde{y}_{n+1} &= \tilde{y}_n + \Delta t K(t_n, \tilde{y}_n, \Delta t) + \varepsilon_n, & 0 \leq n \leq N - 1 \end{aligned}$$

on ait :

$$\max_{0 \leq n \leq N} \|\tilde{y}_n - y_n\| \leq S \left(\|\tilde{y}_0 - y_0\| + \sum_{0 \leq n \leq N-1} \|\varepsilon_n\| \right)$$

Définition 2.20. Convergence d'une méthode

On dit qu'une méthode de résolution numérique est convergente si pour toute solution exacte z du problème de Cauchy, la suite (y_n) définie par la méthode vérifie

$$\max_{0 \leq n \leq N} \|z(t_n) - y_n\| \rightarrow 0$$

lorsque $y_0 \rightarrow z(0)$ et $\Delta t \rightarrow 0$.

C'est cette valeur $\max_{0 \leq n \leq N} \|z(t_n) - y_n\|$ que l'on souhaite minimiser pour obtenir la meilleure approximation numérique de la solution du problème de Cauchy. Le théorème suivant nous donne une condition suffisante pour assurer que la méthode numérique employée est convergente.

Théorème 2.6. Condition suffisante de convergence

Une méthode de résolution numérique consistante et stable est convergente.

Démonstration. Soit $\tilde{y}_n = z(t_n)$. Par définition de l'erreur de consistance e_n , on a :

$$\tilde{y}_{n+1} = \tilde{y}_n + \Delta t K(t_n, \tilde{y}_n, \Delta t) + e_n.$$

Ainsi, par stabilité de la méthode, il existe $S > 0$ tel que

$$\max_{0 \leq n \leq N} \|z(t_n) - y_n\| \leq S \left(\|z(t_0) - y_0\| + \sum_{0 \leq n \leq N-1} \|e_n\| \right).$$

Par conséquent, comme la méthode est consistante, on a le résultat voulu. □

Ainsi, pour montrer la convergence d'une méthode numérique il suffit de montrer qu'elle est à la fois consistante et stable.

Théorème 2.7. Condition nécessaire et suffisante de consistance

Une méthode à 1 pas définie par la fonction K est consistante si et seulement si, pour tout $(t, y) \in [0, T] \times \mathbb{R}$, on a

$$K(t, y, 0) = f(t, y).$$

Démonstration. Une preuve de ce théorème est disponible dans la section 2.2 du chapitre VIII de [Demailly, 2006]. □

Ainsi, les méthodes de Taylor sont toutes des méthodes consistantes.

Définition 2.21. Fonction lipschitzienne en y , uniformément en t

Soit $g : [0, T] \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$, on dit que g est lipschitzienne en y uniformément en t lorsqu'il existe une constante $L > 0$ tel que, pour tout $t \in [0, T]$, pour tous $y_1, y_2 \in \mathbb{R}^d$, on ait

$$\|g(t, y_1) - g(t, y_2)\| \leq L \|y_1 - y_2\|.$$

Théorème 2.8. Condition suffisante de stabilité pour la méthode d'Euler explicite

Si la fonction f est lipschitzienne en y uniformément en t , alors la méthode d'Euler explicite est stable.

Théorème 2.9. Une preuve de ce résultat est donnée dans la section 2.3 du chapitre XVIII de [Demailly, 2006]. □

Ainsi, en appliquant le Théorème 2.6, si la fonction f est lipschitzienne en y uniformément en t , la méthode d'Euler explicite est convergente.

La méthode d'Euler explicite est un outil puissant dans la résolution numérique d'équations différentielles ordinaires et dans la résolution d'équations aux dérivées partielles. Cependant, la stabilité de la méthode n'est pas garantie et dépend de la forme de la fonction f du problème de Cauchy associé. Ainsi, dans certaines situations, il est nécessaire d'adapter la méthode numérique employée.

2.3.2 Application de la méthode d'Euler pour l'équation d'advection 1D

Dans cette section, nous nous focalisons sur l'équation d'advection en 1D. Cette équation est définie par : pour tout $t \in [0, T]$,

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t}(t, x) + c \frac{\partial u}{\partial x}(t, x) &= g(t, x) \quad \text{si } x \in [0, L], \\ u(t, 0) &= u(t, L) = u_0(t), \end{aligned}$$

avec $L > 0$. Ce type d'équation intervient dans les équations de I , R et V de notre modèle (1.1) avec $c = 1$.

Soit $t_n = n \times \Delta t, 0 \leq n \leq N$ une discrétisation de $[0, T]$, et $x_i = i \times \Delta x, 0 \leq i \leq \tilde{N}$ une discrétisation de $[0, L]$. Dans cette section, on traitera le cas $g(t, x) = 0$ afin de simplifier les notations sans affecter l'analyse des schémas numériques.

Un schéma classique de discrétisation de l'équation d'advection est le schéma explicite *upwind* qui peut s'écrire sous la forme :

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} + c \frac{u_i^n - u_{i-1}^n}{\Delta x} = 0, \text{ si } c \geq 0 \quad (2.18)$$

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} + c \frac{u_{i+1}^n - u_i^n}{\Delta x} = 0, \text{ sinon} \quad (2.19)$$

avec u_i^n l'approximation numérique de $u(t_n, x_i)$.

Sous forme matricielle, le schéma numérique se réécrit :

$$U^{n+1} = AU^n$$

où U^n est le vecteur colonne dont la coordonnée i est u_i^n et

$$A = \begin{pmatrix} 1-s & 0 & \dots & s \\ s & 1-s & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & s & 1-s \end{pmatrix}, \text{ pour le schéma (2.18)}$$

$$A = \begin{pmatrix} 1+s & -s & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1+s-s & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \ddots & -s \\ -s & 0 & \dots & 0 & 1+s \end{pmatrix}, \text{ pour le schéma (2.19)}$$

avec $s = c \frac{\Delta t}{\Delta x}$.

La condition de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) nous assure que le schéma explicite *upwind* est stable à condition que

$$s \leq 1.$$

Pour plus de détails sur ce résultat, le lecteur pourra se référer à la partie 3 du chapitre III de [Dubois, 1996].

Ainsi, il faut choisir avec précaution les valeurs de Δt et de Δx afin que le schéma numérique soit convergent.

Dans le cas $s = 1$, le schéma *upwind* donne la solution exacte du problème de Cauchy.

Cependant, dans les cas où l'on souhaite un maillage très fin en espace sans diminuer la valeur de Δt , il est impossible de vérifier la condition CFL.

Afin de contourner cette restriction, il est possible de modifier le schéma numérique et de considérer un schéma implicite. L'expression du schéma implicite *upwind* est

$$\frac{u_i^{n+1} - u_i^n}{\Delta t} + c \frac{u_i^{n+1} - u_{i-1}^{n+1}}{\Delta x} = 0.$$

Sous forme matricielle, ce schéma se réécrit

$$\tilde{A}U^{n+1} = U_n,$$

avec

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} 1+s & 0 & \dots & \dots & -s \\ -s & 1+s & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & -s & 1+s \end{pmatrix}.$$

Ce schéma requiert l'inversion de la matrice \tilde{A} afin de pouvoir calculer U^{n+1} en fonction de U^n . Cependant, ce schéma implicite est inconditionnellement stable : pour tout $s > 0$, le schéma est stable (voir [Abbasi, 2015] pour la preuve).

Ainsi, dans le cadre de l'équation d'advection 1D, le passage d'un schéma *upwind* explicite au schéma implicite permet de se passer de la condition CFL au prix de l'inversion d'une matrice de taille creuse $\tilde{N} \times \tilde{N}$.

2.3.3 Discrétisation temporelle du modèle

Nous avons vu dans les sections précédentes comment les opérateurs en âge sont approchés dans notre modèle. Nous allons maintenant expliquer notre approche pour l'intégration temporelle de notre système.

Nous avons deux catégories de variables d'état à calculer : les variables structurées en âge (I , R et V) et les variables non-structurées (S , E , H et D).

Pour les variables structurées en âge, nous avons choisi d'implémenter un schéma semi-implicite. Reprenons l'équation sur I obtenue à la fin de la section 2.1.6 :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{I}^{int}}{dt}(t) &= -M_{1,\alpha}\hat{I}^{int}(t) - \delta E(t)M_{2,\alpha} + F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) \\ I^{bound}(t) &= \delta E(t), \end{aligned}$$

où le terme $M_{1,\alpha}\hat{I}(t)$ correspond à l'opérateur d'advection sur l'intérieur du domaine, l'expression $\delta E(t)M_{2,\alpha}$ représente l'effet des conditions de bord et le terme $F_I(t, \hat{I}(t))$ rend compte du terme source.

Soient $N \in \mathbb{N}^*$, $\Delta t = \frac{T}{N}$ et pour $0 \leq n \leq N-1$, $t_n = n \times \Delta t$. Le schéma numérique que nous avons choisi d'implémenter est le suivant :

$$\begin{aligned} \frac{\hat{I}_{n+1}^{int} - \hat{I}_n^{int}}{\Delta t} &= -M_{1,\alpha}\hat{I}_{n+1}^{int} - \delta E_n M_{2,\alpha} + F_I(t_n, \hat{I}_n^{int}) \\ I_{n+1}^{bound} &= \delta E_{n+1} \end{aligned} \tag{2.20}$$

où \hat{I}_n^{int} est l'approximation de $\hat{I}^{int}(t_n)$, E_n l'approximation de $E(t_n)$ et I_n^{bound} l'approximation de $I^{bound}(t_n)$.

Ce schéma est semi-implicite, le terme $M_{1,\alpha}\hat{I}(t)$ correspond à la partie implicite et est pris au temps $n + 1$, tandis que les autres termes sont pris au temps n .

Nous avons choisi ce schéma afin de contourner les problèmes de stabilité conditionnelle des schémas explicites présentés dans la section précédente. En effet, la méthode RBF-FD présente des problèmes de stabilité dans le cas des équations différentielles hyperboliques sans opérateur de dissipation, comme expliqué dans la partie 2.4 de [Flyer et al., 2016]. Ainsi, considérer un schéma implicite permet de résoudre ce problème de stabilité, au prix d'une inversion supplémentaire.

Une alternative à cette solution est présentée dans [Flyer et al., 2016]. Elle consiste à ajouter un opérateur d'hyperviscosité, un opérateur laplacien d'ordre élevé Δ^k , dans les équations du système différentiel afin d'assurer la stabilité du système.

En réordonnant les termes de l'équation (2.20) et en prenant Δt de sorte que la matrice $\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}$ soit inversible (Id étant la matrice identité de taille $N_\alpha \times N_\alpha$), on obtient :

$$\hat{I}_{n+1}^{int} = (\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha})^{-1} \left[\hat{I}_n^{int} - \Delta t \delta E_n M_{2,\alpha} + \Delta t F_I(t_n, \hat{I}_n^{int}) \right].$$

Cette méthode requiert l'inversion de la matrice $\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}$. Comme la matrice $M_{1,\alpha}$ est construite par la méthode RBF-FD, elle est creuse. Ainsi, $\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}$ est également creuse et son inverse peut donc être calculé de manière efficace à l'aide des bibliothèques adaptées en Python ou en Matlab.

On applique la même méthodologie pour les compartiments R et V .

Pour les variables non structurées en âge E, H et D , on implémente une méthode d'Euler explicite classique. Par exemple, pour le compartiment D , on a :

$$D_{n+1} = D_n + \Delta t \tau_D \gamma_H H_n$$

Pour le calcul de S_{n+1} , nous utilisons une approche différente. Nous calculons d'abord S_{n+1}^1 par une méthode d'Euler explicite afin d'effectuer l'ensemble du calcul des autres états. Cependant, l'équation de conservation de la masse totale du système (1.2) contraint la somme de tous les compartiments à être égale à 1. Ainsi, nous définissons S_{n+1} comme étant le complément à 1 de la somme des autres compartiments, après avoir actualisé tous les autres compartiments. Cette méthode est régulièrement utilisée en épidémiologie afin de s'affranchir d'une des équations différentielles, comme par exemple dans [Sonveaux and Winkin, 2023].

Pour simplifier les notations pour les calculs approchés d'intégrales, on définit les quantités suivantes :

$$\begin{array}{l|l} \text{Int}_n(\beta, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \beta(t_n, \alpha_i) \hat{I}_n[i] & \text{Int}_n(\theta_R, R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \theta_R(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{R}_n[i] \\ \text{Int}_n(\sigma_R, R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \sigma_R(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{R}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \hat{I}_{n+1}[i] \\ \text{Int}_n(\sigma_V, V) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \sigma_V(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{V}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \hat{R}_{n+1}[i] \\ \text{Int}_n(\gamma_I, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \gamma_I(\alpha_i) \hat{I}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(V) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \hat{V}_{n+1}[i] \\ \text{Int}_n(\theta, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \theta(t_n) \tau_A \hat{I}_n[i] & \end{array}$$

où \hat{I}_n , \hat{R}_n et \hat{V}_n sont respectivement les approximations de $\hat{I}(t_n)$, $\hat{R}(t_n)$ et $\hat{V}(t_n)$.

Le schéma discrétisé du modèle (1.1) s'écrit alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{n+1}^1 = S_n + \Delta t \left[-S_n \text{Int}_n(\beta, I) + \text{Int}_n(\sigma_R, R) + \text{Int}_n(\sigma_V, V) \right] \\ E_{n+1} = E_n + \Delta t \left[S_n \text{Int}_n(\beta, I) - \delta E_n \right] \\ H_{n+1} = H_n + \Delta t \left[\tau_H \text{Int}_n(\gamma_I, I) - \gamma_H H_n \right] \\ D_{n+1} = D_n + \Delta t \gamma_H \tau_D H_n \\ \hat{I}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}]^{-1} [\hat{I}_n - \Delta t \delta E_n M_{2,\alpha} + \Delta t F_I(t_n, \hat{I}_n^{int})] \\ I_{n+1}^{bound} = \delta E_{n+1} \\ \hat{R}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\tilde{\alpha}}]^{-1} \left[\hat{R}_n^{int} - \Delta t \left((1 - \tau_H) \text{Int}_n(\gamma_I, I) + \gamma_H (1 - \tau_D) H_n \right) M_{2,\tilde{\alpha}} + F_R(t_n, \hat{R}_n^{int}) \right] \\ R_{n+1}^{bound} = (1 - \tau_H) \text{Int}_{n+1}(\gamma_I, I) + \gamma_H (1 - \tau_D) H_{n+1} \\ \hat{V}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\tilde{\alpha}}]^{-1} \left[\hat{V}_n^{int} - \Delta t \left(\tau_A \text{Int}_n(\theta, I) + \text{Int}_n(\theta_R, R) + \theta(t_n) S_n \right) M_{2,\tilde{\alpha}} + F_V(t_n, \hat{V}_n^{int}) \right] \\ V_{n+1}^{bound} = \tau_A \text{Int}_{n+1}(\theta, I) + \text{Int}_{n+1}(\theta_R, R) + \theta(t_{n+1}) S_{n+1}^1 \\ S_{n+1} = 1 - E_{n+1} - H_{n+1} - D_{n+1} - \text{Int}_{n+1}(I) - \text{Int}_{n+1}(R) - \text{Int}_{n+1}(V) \end{array} \right. \quad (2.21)$$

où

$$F_I(t, \hat{I}(t)) = \begin{pmatrix} -(\gamma(\alpha_0) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_0) \\ \vdots \\ -(\gamma(\alpha_{N_\alpha}) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_{N_\alpha}) \end{pmatrix},$$

$$F_R(t, \hat{R}(t)) = \begin{pmatrix} -(\sigma_R(\tilde{\alpha}_0) + \theta_R(t, \tilde{\alpha}_0)) R(t, \tilde{\alpha}_0) \\ \vdots \\ -(\sigma_R(\tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) + \theta_R(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}})) R(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) \end{pmatrix}$$

et

$$F_V(t, \hat{V}(t)) = \begin{pmatrix} -\sigma_V(\tilde{\alpha}_0) V(t, \tilde{\alpha}_0) \\ \vdots \\ -\sigma_V(\tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) V(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) \end{pmatrix}.$$

Ainsi, il suffit désormais de choisir les conditions initiales de notre modèle afin de pouvoir simuler l'évolution d'une épidémie.

2.3.4 Choix des conditions initiales

Dans cette section, nous présentons notre choix des conditions initiales au temps $t = t_0 = 0$ pour les simulations numériques de notre modèle.

Soient $S_0, E_0, H_0, I(t = 0, \alpha), R(t = 0, \tilde{\alpha}), V(t = 0, \tilde{\alpha}), D_0$ les conditions initiales de notre modèle. Ces quantités doivent vérifier les propriétés suivantes

(i) Correspondre à une réalité épidémiologique

Pour tous $\alpha, \tilde{\alpha} > 0$,

$$0 \leq S_0, E_0, H_0, I(t = 0, \alpha), R(t = 0, \tilde{\alpha}), V(t = 0, \tilde{\alpha}), D_0 \leq 1.$$

(ii) Etre compatibles avec les conditions aux limites

$$\begin{aligned}
I(t = 0, \alpha = 0) &= \delta E_0 \\
R(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) &= \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t = 0, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H_0 \\
V(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) &= \int_0^\infty \theta(0) \tau_A I(t = 0, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(0, \alpha') R(t = 0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(0) S_0
\end{aligned}$$

(iii) Satisfaire la contrainte de conservation de la population (1.2) à $t = 0$.

Dans les simulations, nous choisissons de travailler avec les termes de vaccination nuls à l'état initial, qui correspond au début de l'épidémie. Ainsi, nous avons

$$\theta(0) = 0 \quad \text{et} \quad \forall \tilde{\alpha} > 0, \theta_R(0, \tilde{\alpha}) = 0.$$

Nous choisissons également une population initiale telle que $H_0 = D_0 = 0$ et $0 \leq S_0, E_0 \leq 1$. Dès lors, la contrainte (ii) nous donne pour V :

$$V(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) = 0.$$

Ensuite, nous effectuons le choix de la condition initiale des individus infectieux :

$$I(t = 0, \alpha) = \delta E_0 e^{-\alpha}.$$

Cette expression remplit bien les conditions (i) et (ii). De plus, une décroissance exponentielle du nombre d'individus infectés selon l'âge α est cohérente avec les observations en épidémiologie.

La condition (ii) sur R ainsi que l'expression de γ_I sous forme de sigmoïde que nous verrons dans le paragraphe 4.1.1 nous donnent alors :

$$\begin{aligned}
R(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) &= \delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \frac{0.5 \exp(-\alpha')}{1 + \exp(-0.5(\alpha' - 10))} d\alpha' \\
&= 0.5 \times \delta E_0 (1 - \tau_H) e^{-10} \int_{-10}^\infty \frac{e^{-u}}{1 + e^{-\varepsilon u}} du
\end{aligned}$$

avec

$$e^{-10} \int_{-10}^\infty \frac{e^{-u}}{1 + e^{-\varepsilon u}} du \leq e^{-10} \int_{-10}^\infty e^{-u} du \leq e^{-10} e^{10} \leq 1.$$

D'où $0 \leq R(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) \leq 1$.

On choisit alors pour les expressions de $R(t = 0, \tilde{\alpha})$ et de $V(t = 0, \tilde{\alpha})$ pour tout $\tilde{\alpha} \geq 0$:

$$\begin{aligned}
R(t = 0, \tilde{\alpha}) &= R(t = 0, \tilde{\alpha} = 0) e^{-\kappa \tilde{\alpha}} \\
V(t = 0, \tilde{\alpha}) &= 0
\end{aligned}$$

avec $\kappa > 0$.

Ces expressions vérifient bien les conditions (i) et (ii). Nous cherchons désormais à déterminer s'il existe un tel $\kappa > 0$ tel que la condition (iii) soit également vérifiée.

On a

$$\begin{aligned}\int_0^\infty I(t=0, \alpha') d\alpha' &= \delta E_0 \\ \int_0^\infty R(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &= \frac{1}{\kappa} \delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') e^{-\alpha'} d\alpha' \\ \int_0^\infty V(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &= 0.\end{aligned}$$

Ainsi, la conservation de la population à l'état initial devient :

$$\begin{aligned}S_0 + E_0 + H_0 + \int_0^\infty I(t=0, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D_0 \\ = S_0 + E_0 + \int_0^\infty I(t=0, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\ = S_0 + E_0 + \delta E_0 + \frac{1}{\kappa} \delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') e^{-\alpha'} d\alpha' \\ = S_0 + (1 + \delta) E_0 + \frac{1}{\kappa} \delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') e^{-\alpha'} d\alpha' .\end{aligned}$$

Dès lors, nous choisissons $S_0 \in]0, 1[$ et $E_0 \in]0, 1[$ tels que

$$S_0 + (\delta + 1) E_0 < 1.$$

Afin de satisfaire la condition (iii), nous sélectionnons $\kappa > 0$ défini par

$$\kappa = \frac{\delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') e^{-\alpha'} d\alpha'}{1 - S_0 - (\delta + 1) E_0}$$

de sorte que

$$\begin{aligned}S_0 + E_0 + H_0 + \int_0^\infty I(t=0, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t=0, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D_0 \\ = S_0 + (1 + \delta) E_0 + \frac{1}{\kappa} \delta E_0 (1 - \tau_H) \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') e^{-\alpha'} d\alpha' \\ = 1.\end{aligned}$$

Chapitre 3

Existence et unicité d'une solution au problème

Sommaire

Dans ce chapitre, nous présentons un travail qui sera soumis sous forme d'article. Cette partie est présentée en anglais et présente des répétitions avec d'autres parties de la thèse. Dans ce travail, nous prouvons que, sous des conditions raisonnables, le modèle (1.1) est bien posé : il admet une unique solution qui dépend continûment des paramètres et des conditions initiales du problème. De plus, les solutions restent positives au cours du temps et vérifient (1.2). Des simulations numériques sont obtenues avec une méthode de différences finies RBF-FD. Il s'agit d'une méthode des lignes dans laquelle les opérateurs différentiels en âge sont obtenus par interpolation par fonction à base radiale. Ces résultats ont été obtenus en collaboration avec mes encadrants Didier Georges et Clémentine Prieur ainsi que Candy Sonveaux¹.

Contents

3.1	Introduction	52
3.2	SEHIRVD model	52
3.3	Well-posedness and bounds of the system	54
	Uniqueness of solution.	57
	Continuity of solution.	57
	Properties of the solution.	57
3.4	Numerical scheme	58
	3.4.1 RBF-FD method	58
	3.4.2 Computation of the integrals	60
	3.4.3 Equations of the numerical scheme	61
3.5	Numerical simulations	63
3.6	Conclusion and perspectives	67
	Appendix A : Completeness of $(Y_{T'}^{\xi}, \ \cdot\ _{X_T'})$	68
	Appendix B : Lipschitz continuity of the solution operator	69
	Appendix C : Continuity of solution	80
	Appendix D : Bounds of solution	81

1. University of Namur, Department of Mathematics and naXys, Rue de Bruxelles 61, B-5000 Namur, Belgium.

3.1 Introduction

The health crisis caused by the COVID-19 pandemic showed once again the need to model the propagation of epidemics. Compartmental models remain the dominant tool for meeting this need. The best-known compartmental model to date is the SIR model introduced by Kermack and McKendrick in 1927 in [Kermack and McKendrick, 1927]. At each time, the population is divided into 3 categories : S for Susceptible, I for Infectious individuals, and R for Removed individuals who cannot infect nor get infected anymore.

The equations governing the model are a system of PDE-ODE equations :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt}(t) &= -S(t) \int_0^\infty \beta(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) &= -\gamma(\alpha) I(t, \alpha) \\ \frac{dR}{dt}(t) &= \int_0^\infty \gamma(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \\ I(t, 0) &= S(t) \int_0^\infty \beta(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha'\end{aligned}$$

The variable α here refers to the age of infection of the individuals. In other words, $I(t, \alpha)$ is the proportion of individuals that has been infected for a time α . The function β is called the transmission rate and depicts how fast the epidemic spreads in the population. The function γ is called recovery rate and describes how fast individuals of compartment I recover from the infection.

A variety of epidemiological models has been derived since 1927. In particular, models with an age of infection structure have been studied furthermore in [Chen et al., 2013], [Liu et al., 2015] [Chekroun and Kuniya, 2020b], [Magal and McCluskey, 2013], [McCluskey, 2012], [Dietz and Schenzle, 1985] and more recently in [Richard et al., 2021]. Other studies focused on the immunity loss process, as in [Bhattacharya and Adler, 2012], [Li et al., 2010], [Duan et al., 2014],[Barbarossa et al., 2018b]. Epidemiologists have also been interested in the impact of vaccination on classical compartmental models, as in [Shulgin et al., 1998],[Zaman et al., 2008],[Chauhan et al., 2014], [Okuwa et al., 2021]. Lastly, models that combine vaccination and waning immunity have also been studied, under the name of immuno-epidemiological models, as in [Heffernan and Keeling, 2009], [Barbarossa and Röst, 2015],[Barbarossa et al., 2018a], [Ehrhardt et al., 2019].

3.2 SEHIRVD model

Our main aim was to include in our model vaccination and loss of immunity for both recovered or vaccinated individuals. The transmission rate and the recovery rate depends on the age of infectivity α as in [Kermack and McKendrick, 1927], whereas the loss of immunity depends on the age of immunity $\tilde{\alpha}$.

We also include a specific compartment for hospitalized individuals, as the hospital maximal capacity is one key factor in pandemic control.

The scheme of the compartmental model built in this paper is presented in Fig 3.1.

The different compartments are explained hereafter

- S : Susceptible. S represents individuals that are not infectious but can get infected by contact with an infectious individual.
- E : Exposed. These individuals are infected but not infectious yet. This is a transitory compartment between S and I .

- I : Infectious. Infectious individuals are infected individuals that can transmit the pathogen to the S individuals. They can present symptoms or not.
- R : Recovered. This compartment receives individuals that got cured from the disease, are still immune and have not been vaccinated since they last recovered.
- H : Hospitalized. This depicts hospitalized individuals that have mild or severe symptoms.
- D : Deceased. This compartment represents the individuals that died due to the infection to the pathogen.
- V : Vaccinated. In this compartment, individuals have been vaccinated and still hold an immunity against infection.

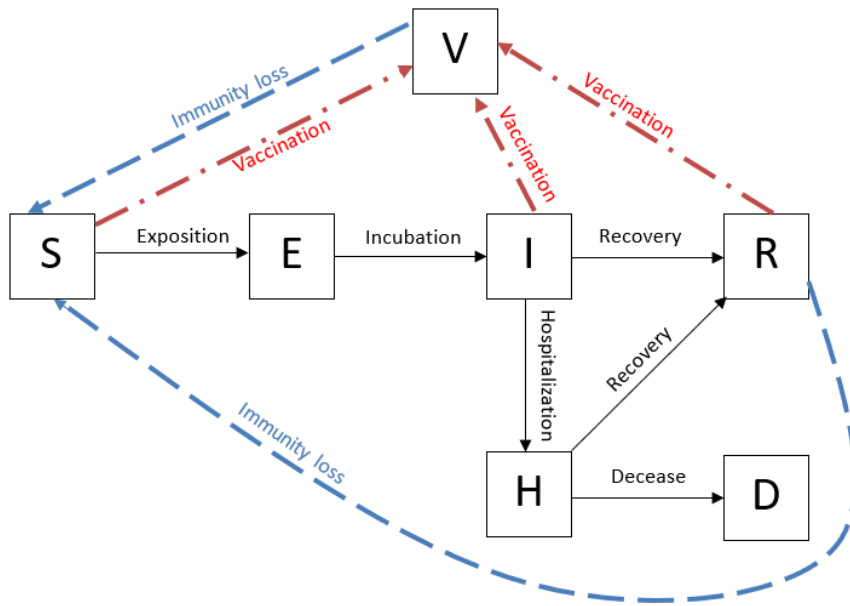


FIGURE 3.1 – Compartmental model developed

The systems of equations driving our model is a system of coupled PDE-ODE : for $T > 0, t \in]0, T], \alpha > 0, \tilde{\alpha} > 0,$

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) + \left(\int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') V(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \right) - \theta(t) S(t) \\
\frac{dE}{dt}(t) = S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\
\frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H I(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\
\frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) - \theta(t) \tau_A I(t, \alpha) \\
\frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\theta_R(t, \tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) - \sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\
\frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial V}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_V(\tilde{\alpha}) V(t, \tilde{\alpha}) \\
\frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\
I(t, 0) = \delta E(t) \\
R(t, 0) = \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) \\
V(t, 0) = \int_0^\infty \theta(t) \tau_A I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(t, \tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(t) S(t)
\end{array} \right. \quad (3.1)$$

with the additional constraint : for all $t \in [0, T]$

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1. \quad (3.2)$$

The population is supposed to be closed. We do not take into account births and deaths unrelated to the pathogen during the evolution of the system.

The different parameters are explained hereafter :

- $\beta(t, \alpha)$ is the transmission rate of the model. The dependence in time is taken into account in order to be able to model sanitary measures that can vary over the time of the simulation.
- $\theta(t)$ represents the vaccination rate of individuals S and asymptomatic individuals in the compartment I . $\theta_R(t, \tilde{\alpha})$ represent the vaccination rate of individuals in compartment R .
- $\sigma_R(\tilde{\alpha})$ and $\sigma_V(\tilde{\alpha})$ depict the progressive immunity loss in compartments R and V .
- δ is the incubation rate.
- γ_I and γ_H are the transition rates in the compartments I and H .
- τ_A is the proportion of infectious individuals that are asymptomatic.
- τ_H is the proportion of infected individuals that require hospitalization.
- τ_D is the proportion of hospitalized individuals that die due to their symptoms.

Figure 3.2 shows the compartmental model with all the parameters involved in each transition.

3.3 Well-posedness and bounds of the system

This section is dedicated to the proof of the well-posedness of (3.1). Indeed, in order to be usable in practice, a model needs to have a unique solution which will allow to perform predictions. This is stated in Theorem 3.1. Moreover, the solution needs to depend continuously on the initial and boundary conditions, which is developed in Theorem 3.2. Finally, in order

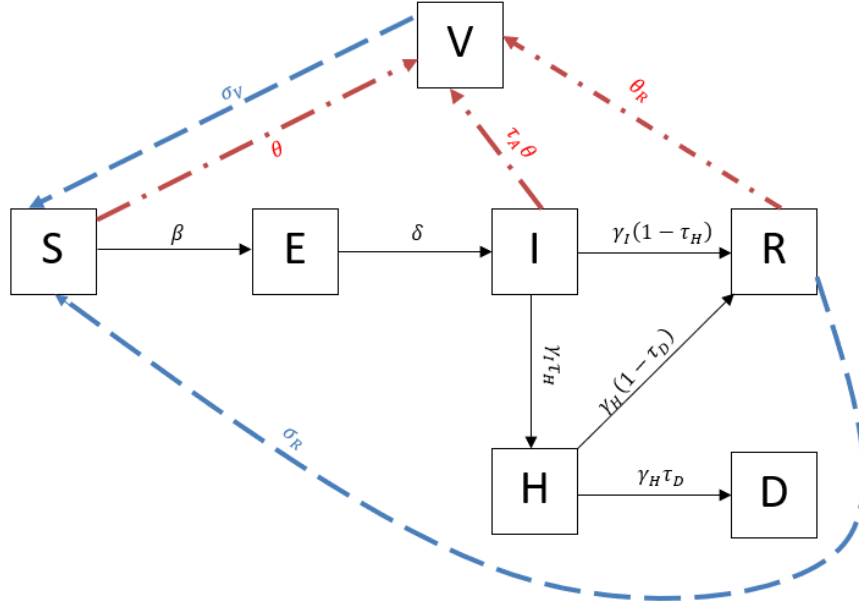


FIGURE 3.2 – Compartmental model with its parameters

to have a physical meaning, the solution needs to remain in the set of realistic solutions, which is the case, as stated in Theorem 3.3. This section is inspired by [Batool and Bajcinca, 2021].

First, one can introduce some useful notations to establish the well-posedness results.

Definition 3.1. Initial and boundary conditions space

The space Ξ is defined by :

$$\Xi = \left\{ \xi = (S_0, E_0, H_0, f_I, f_R, f_V, h_I, h_R, h_V) \text{ such that } S_0, E_0, H_0 \in [0, 1]; \right. \\ \left. f_I, f_R, f_V \in C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}_+); h_I, h_R, h_V \in C^1([0, T], \mathbb{R}_+) \text{ with} \right. \\ \left. h_I(0) = f_I(0), h_R(0) = f_R(0), h_V(0) = f_V(0); \right. \\ \left. S_0 + E_0 + H_0 + \int_0^\infty f_I(\alpha') d\alpha' + \int_0^\infty f_R(\tilde{\alpha}') + f_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \in [0, 1] \right\}$$

with the norm given, for $\xi \in \Xi$, by

$$\|\xi\|_\Xi = |S_0| + |E_0| + |H_0| + \|f_I\|_1 + \|f_R\|_1 + \|f_V\|_1 + \|h_I\|_\infty + \|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty$$

where $|\cdot|$ denotes the absolute value, $\|\cdot\|_1$ is the L^1 -norm and $\|\cdot\|_\infty$ is the L^∞ -norm.

The notation used for the components of ξ are to be linked with the compartments of the model. S_0, E_0, H_0 will refer to the initial conditions for S, E and H . f_I, f_R, f_V are going to be the initial conditions for I, R, V and h_I, h_R, h_V will be the boundary conditions on I, R, V . The first two well-posedness results, developed in Theorem 3.1 and Theorem 3.2, are based on the solution of a decoupled model inspired by (3.1). Thanks to Banach fixed point Theorem, we prove that the continuous representative of the unique solution of the decoupled model is the solution of (3.1). The decoupled system is presented in the appendix. Next definition will precise which Banach space will be considered in Banach fixed point Theorem.

Definition 3.2. State space

Let $T' \in [0, T]$ and let

$$X_{T'} = L^1([0, T']) \times L^1([0, T']) \times L^1([0, T']) \times L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+) \times L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+) \times L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+).$$

For $\xi \in \Xi$, let

$$Y_{T'}^\xi = \left\{ (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in X_{T'} \text{ such that } y_1, y_2, y_3 \in L^1([0, T']) \text{ with} \right. \\ \left. 0 \leq y_1(t) \leq \bar{S}(t, \xi), 0 \leq y_2(t) \leq \bar{E}(t, \xi), 0 \leq y_3(t) \leq \bar{H}(t, \xi) \text{ a.e.}, \right. \\ \left. y_4 \in L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+) \text{ with } 0 \leq \int_0^\infty y_4(t, \alpha') d\alpha' \leq \bar{I}(t, \xi) \text{ a.e.}, \right. \\ \left. y_5 \in L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+) \text{ with } 0 \leq \int_0^\infty y_5(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \leq \bar{R}(t, \xi) \text{ a.e.}, \right. \\ \left. y_6 \in L^1([0, T'] \times \mathbb{R}_+) \text{ with } 0 \leq \int_0^\infty y_6(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \leq \bar{V}(t, \xi) \text{ a.e.} \right\},$$

where the bounds functions are given by

$$\begin{aligned} \bar{S} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto S_0 + (\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1)t + \frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{2} t^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{E} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto E_0 + S_0 \|f_I\|_1 t + \left(\frac{S_0 \|h_I\|_\infty}{2} + \frac{\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1}{2} \|f_I\|_1 \right) t^2 + \\ &\quad \left(\frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{6} \|f_I\|_1 + \frac{\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1}{3} \|h_I\|_\infty \right) t^3 + \\ &\quad \frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{8} \|h_I\|_\infty t^4 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{H} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto H_0 + \|f_I\|_1 t + \frac{\|h_I\|_\infty}{2} t^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{I} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto \|f_I\|_1 + \|h_I\|_\infty t \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{R} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto \|f_R\|_1 + \|h_R\|_\infty t \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{V} : [0, T] \times \Xi &\rightarrow \mathbb{R} \\ (t, \xi) &\mapsto \|f_V\|_1 + \|h_V\|_\infty t \end{aligned}$$

Here, the notation a.e. stands for almost everywhere.

We define also a norm on these spaces. For $x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \in X_{T'}$, let

$$\|x\|_{X_{T'}} = \int_0^{T'} \|x\|_t dt$$

where, for $t \in [0, T']$:

$$\|x\|_t := |x_1(t)| + |x_2(t)| + |x_3(t)| + \int_0^\infty |x_4(t, \alpha')| d\alpha' + \int_0^\infty |x_5(t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty |x_6(t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}'.$$

We prove in Appendix A that $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}})$ is a non-empty complete metric space for $\xi \in \Xi$.

Uniqueness of solution. In this paragraph, we show the existence and unicity of a solution of (3.1).

Theorem 3.1. Let $\xi \in \Xi$. There exists a unique solution, $y \in Y_T^\xi$ of the coupled system on $[0, T]$.

Proof. The complete proof is given in Appendix B. However we will still provide here a sketch of the proof.

The proof uses a Banach fixed point Theorem. First an operator $\text{Sol} : Y_{\tilde{T}}^\xi \rightarrow Y_{\tilde{T}}^\xi$ is built for any $0 \leq \tilde{T} \leq T$. Then it is shown that a fixed point of the operator is solution of the coupled system (3.1) on $[0, \tilde{T}]$. Then, we prove that for \tilde{T} small enough with $\frac{T}{\tilde{T}} = N \in \mathbb{N}^*$ the operator $\text{Sol} : Y_{\tilde{T}}^\xi \rightarrow Y_{\tilde{T}}^\xi$ is a contraction. Therefore, by Banach fixed point Theorem, it has a unique fixed point that is the solution of the coupled system (3.1) on $[0, \tilde{T}]$.

Then by induction, we prove the existence and unicity of a solution on each interval $[0, n\tilde{T}]$, for $n \leq N$. Finally, for $n = N$, the theorem is proved. \square

Continuity of solution. This part is dedicated to the proof of the continuous dependence of the solution on the initial and boundary conditions.

Theorem 3.2. Let $\xi^a = (S_0^a, E_0^a, H_0^a, f_I^a, f_R^a, f_V^a, h_I^a, h_R^a, h_V^a) \in \Xi$ and $y^a = (S^a, E^a, H^a, I^a, R^a, V^a) \in Y_T^{\xi^a}$ the unique solution of the coupled system on $[0, T]$ with initial and boundary conditions defined by ξ^a . Let also be $\eta > 0$. Then there exists a constant $C(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b = (S_0^b, E_0^b, H_0^b, f_I^b, f_R^b, f_V^b, h_I^b, h_R^b, h_V^b) \in \Xi$ with corresponding solution of the coupled system y^b , so that if $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$:

$$\|y^a - y^b\|_{X_T} \leq C(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_\Xi$$

Proof. The proof of this theorem is given in Appendix C. This result comes directly from the proof of Theorem 3.1. \square

Properties of the solution. This part is dedicated to the proof that the solution of Model (3.1) has a physical meaning in the sense that its components are non-negative and bounded (since they represent proportions of a population).

Theorem 3.3. Suppose that $S_0, E_0, H_0, D_0 \in [0, 1]$, $f_I, f_R, f_V \in C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}_+)$, $h_I, h_R, h_V \in C^1([0, T], \mathbb{R}_+)$ so that

$$S_0 + E_0 + H_0 + D_0 + \int_0^\infty f_I(\alpha') d\alpha' + \int_0^\infty f_R(\tilde{\alpha}') + f_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' = 1 \quad (3.3)$$

and

$$0 \leq f_I, f_R, f_V, h_I, h_R, h_V \leq 1. \quad (3.4)$$

Moreover assume that there exists Ψ_1, Ψ_2 integrable functions on \mathbb{R}_+ so that, for all $t \in [0, T]$, $\alpha, \tilde{\alpha} \geq T$,

$$|f_I(\alpha - t)|, |f_I'(\alpha - t)| \leq \Psi_1(\alpha) \quad (3.5)$$

$$|f_R(\tilde{\alpha} - t)|, |f_R'(\tilde{\alpha} - t)|, |f_V(\tilde{\alpha} - t)|, |f_V'(\tilde{\alpha} - t)| \leq \Psi_2(\tilde{\alpha}). \quad (3.6)$$

Let (S, E, H, I, R, V, D) be the unique solution of the coupled system (1.1) for

$$\xi = (S_0, E_0, H_0, f_I, f_R, f_V, h_I, h_R, h_V)$$

Then for all $t \in [0, T]$,

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1, \quad (3.7)$$

$$0 \leq S(t), E(t), H(t), \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha', \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}', \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}', D(t) \leq 1 \quad (3.8)$$

and for all $\alpha, \tilde{\alpha} \geq 0$

$$0 \leq I(t, \alpha), R(t, \tilde{\alpha}), V(t, \tilde{\alpha}) \leq 1. \quad (3.9)$$

Proof. The full proof is given in Appendix D. A sketch of the proof is given here.

For $t = 0$, Equation (3.7) is given by Equation (3.3). Then, we prove that the derivative with respect to time of the sum of all the compartments is equal to 0. This is obtained through the structure of the model and the ability to permute the derivative with respect to time and the integral over the age operators. This second point is proved in Lemma 3.5 under Assumptions (3.5) and (3.6). □

Remark 3.1. This theorem is essential for the study of the system. It shows that under reasonable assumptions physically speaking, the system keeps some properties of the initial conditions. In particular the assumptions (3.5) and (3.6) ensure that the initial conditions are smooth enough to not create any discontinuities in the dynamics of the system.

3.4 Numerical scheme

The system will be solved numerically using an Euler scheme of order 1 in time, a radial basis function-generated finite difference (RBF-FD) method to compute the differential operators in age α and $\tilde{\alpha}$. The first section will describe RBF-FD method. The second section will focus on the computation of the integrals that appear in the equations of the model. In the last section, the equations of the discretized system will be developed.

3.4.1 RBF-FD method

In this section, we explain how we discretize the PDEs in Model (3.1). In order to illustrate the approach, we focus on the equation on I given by :

$$\begin{aligned} \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) &= -\gamma_I(\alpha)I(t, \alpha) - \theta(t)\tau_A I(t, \alpha) \\ I(t, 0) &= \delta E(t). \end{aligned}$$

The same method can be applied for the equations on R and V . In our study, the differentiation operator in time $\frac{\partial}{\partial t}$ was not computed with the RBF-FD method. This operator will be approached by an Euler scheme. We discuss here the approximation of the operator $\frac{\partial}{\partial \alpha}$ as well as the Dirichlet boundary condition on the edge of the domain.

The RBF-FD method is an original approach to solve PDEs numerically. It is presented and developed in [Fornberg and Flyer, 2015], [Flyer et al., 2016]. It is a meshless finite difference method that can be applied on any domain. Let N_α be a natural number, $n \ll N_\alpha$ and $0 = \alpha_0 < \alpha_1 < \dots < \alpha_{N_\alpha} < \alpha_{max} < +\infty$ a discretization of the age of disease on the bounded

interval $J_b = [0, \alpha_{max}[$. The method shown here uses the basis function Polyharmonic Spline (PHS) $\phi : r \mapsto r^3$ and $m = 1$ regularizing polynomials.

$(\alpha_i)_{i=1}^{N_\alpha}$ correspond to the points inside domain J_b , whereas $\alpha_0 = 0$ is the edge of the domain on which the boundary condition will be applied.

Let $0 \leq i \leq N_\alpha, t > 0$. Let $S(\alpha_i) = \{v_1^i, \dots, v_n^i\}$ the set of closest neighbours of α_i . The local approximation of a function f in α_i is given by :

$$\hat{f}(\alpha_i) = \sum_{j=1}^n \mu_j^i \psi(\|\alpha_i - v_j^i\|) + \sum_{k=1}^m \mu_{n+k}^i p_k(\alpha_i) \quad (3.10)$$

where $\{p_k\}_{k=1}^m$ are regularizing monomials such that : for all $1 \leq k \leq m$,

$$\sum_{j=1}^n \mu_j^i p_k(\alpha_j) = 0. \quad (3.11)$$

Then the approximation can be written :

$$\hat{F}_c^i = A^i \hat{\mu}_c^i \quad (3.12)$$

with $\hat{F}_c^i = (f(v_1^i), f(v_2^i), \dots, f(v_n^i), \underbrace{0, \dots, 0}_m)^T$, $\hat{\mu}_c^i = (\mu_1^i, \mu_2^i, \dots, \mu_{n+m}^i)^T$ and

$$A^i = \begin{pmatrix} \Phi^i & P^i \\ (P^i)^T & 0 \end{pmatrix}$$

with P a $n \times 1$ matrix whose components are all 1 (in the case $m = 1$) and

$$\Phi^i = \begin{pmatrix} \psi(\|v_1^i - v_1^i\|) & \dots & \psi(\|v_1^i - v_n^i\|) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi(\|v_n^i - v_1^i\|) & \dots & \psi(\|v_n^i - v_n^i\|) \end{pmatrix}$$

If the matrix A^i is non-singular, one can compute the coefficients $\hat{\mu}_c^i$ corresponding to the local interpolation operator of f around α_i with the formula :

$$\hat{\mu}_c^i = (A^i)^{-1} \hat{F}_c^i. \quad (3.13)$$

Let's now apply the operator ∂_α to the expression (3.10). We get, for $1 \leq i \leq N$:

$$\partial_\alpha \hat{f}(\alpha_i) = \sum_{j=1}^n \mu_j^i \partial_\alpha \psi(\|\alpha_i - v_j^i\|) + \sum_{k=1}^m \mu_{n+k}^i \partial_\alpha p_k(\alpha_i). \quad (3.14)$$

With

$$\partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i) = (\partial_\alpha \psi(\|\alpha_i - v_1^i\|), \dots, \partial_\alpha \psi(\|\alpha_i - v_n^i\|), \partial_\alpha p_1(\alpha_i), \dots, \partial_\alpha p_m(\alpha_i)),$$

we get,

$$\partial_\alpha \hat{f}(\alpha_i) = \partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i) \hat{\mu}_c^i.$$

Then, using (3.13) gives us :

$$\partial_\alpha \hat{f}(\alpha_i) = \partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i) (A^i)^{-1} \hat{F}_c^i.$$

Using (3.13) and applying it to $f = I(t, \cdot)$, the discretization of the differential operator with respect to the age of disease at the time t in α_i is given by :

$$\frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_i) = \partial_\alpha \Phi^i(\alpha_i) (A^i)^{-1} I^i(t)$$

where

$$I^i(t) = (I(t, v_1^i), \dots, I(t, v_n^i), 0)^T.$$

We then build the matrix M_α corresponding to the discretization for the operator $\frac{\partial}{\partial \alpha}$ so that if, at the time t , we have :

$$\begin{aligned} \hat{I}(t) &= (I(t, \alpha_0), I(t, \alpha_1), \dots, I(t, \alpha_{N_\alpha}))^T \\ \partial_\alpha \hat{I}(t) &= \left(\frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_0), \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_1), \dots, \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha_{N_\alpha}) \right)^T \end{aligned}$$

then :

$$\partial_\alpha \hat{I}(t) = M_\alpha \hat{I}(t) \quad (3.15)$$

We then extract the matrices $M_{1,\alpha}$ and $M_{2,\alpha}$ defined by :

$$\begin{aligned} M_{1,\alpha} &= \left(M_\alpha[i, j] \right)_{1 \leq i, j \leq N_\alpha} \\ M_{2,\alpha} &= \left(M_\alpha[i, 0] \right)_{1 \leq i \leq N_\alpha} \end{aligned}$$

with $M_{1,\alpha}$ a $N_\alpha \times N_\alpha$ matrix and $M_{2,\alpha}$ a $N_\alpha \times 1$ matrix.

The matrix $M_{1,\alpha}$ is the approximation of the spatial differential operator inside the domain, without taking into account the boundary condition $\alpha_0 = 0$. The matrix $M_{2,\alpha}$ allows to correct this and to compute the effect of the Dirichlet boundary condition in $\alpha_0 = 0$. Let $\hat{I}^{int}(t) = (I(t, \alpha_1), I(t, \alpha_2), \dots, I(t, \alpha_{N_\alpha}))^T$ be the values taken by I in the domain and $I^{bound}(t) = I(t, 0)$ the value of I on the edge of his domain. The discretized system corresponding to the PDE on I can then be written as an ODE :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{I}^{int}}{dt}(t) &= -M_{1,\alpha} \hat{I}^{int}(t) - \delta E(t) M_{2,\alpha} + F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) \\ I^{bound}(t) &= \delta E(t) \end{aligned}$$

with

$$F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) = \begin{pmatrix} -(\gamma(\alpha_1) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_1) \\ \vdots \\ -(\gamma(\alpha_{N_\alpha}) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_{N_\alpha}) \end{pmatrix}$$

Similarly, we build the matrix $M_{\tilde{\alpha}}$ approximating the differential operator $\frac{\partial}{\partial \tilde{\alpha}}$ on the nodes $(\tilde{\alpha}_i)_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}}$ and the corresponding submatrices $M_{1,\tilde{\alpha}}$ and $M_{2,\tilde{\alpha}}$.

3.4.2 Computation of the integrals

In this paragraph, we explain how the integrals in (3.1) are computed. In order to illustrate it, we focus on the computation of :

$$\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha'.$$

We first truncate the integral on the bounded interval $J_b = [0, \alpha_{max}]$ with $\alpha_{max} = 50$. We can do that because the function $\beta(t, \alpha)$ takes values close to 0 (less than 10^{-200}) for α greater than 50. Then we generate the Sobol' sequence $\{x_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1}$ for $N_\alpha = 512$ on $[0, 1]$. We then transform this sequence into $\{\alpha_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1} = \{\alpha_{max} x_i\}_{i=0}^{N_\alpha-1}$ on $[0, \alpha_{max}]$.

We then compute the integral by the formula :

$$\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha} \sum_{i=0}^{N_\alpha-1} \beta(t, \alpha_i) I(t, \alpha_i).$$

3.4.3 Equations of the numerical scheme

There are two categories of variables to compute at each time step : the ones that are structured in age (I , R and V) and those that are not (S , E , H and D).

For the variables structured in age, we chose to implement a semi-explicit Euler scheme. In the previous section, we obtained the following expression :

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{I}^{int}}{dt}(t) &= -M_{1,\alpha} \hat{I}^{int}(t) - \delta E(t) M_{2,\alpha} + F_I(t, \hat{I}^{int}(t)) \\ I^{bound}(t) &= \delta E(t), \end{aligned}$$

Let $N \in \mathbb{N}^*$, $\Delta t = \frac{T}{N}$ and for $0 \leq n \leq N - 1$, $t_n = n \times \Delta t$. We chose to implement the following scheme :

$$\begin{aligned} \frac{\hat{I}_{n+1}^{int} - \hat{I}_n^{int}}{\Delta t} &= -M_{1,\alpha} \hat{I}_{n+1}^{int} - \delta E_n M_{2,\alpha} + F_I(t_n, \hat{I}_n^{int}) \\ I_{n+1}^{bound} &= \delta E_{n+1} \end{aligned} \quad (3.16)$$

where \hat{I}_n^{int} is the approximation of $\hat{I}^{int}(t_n)$, E_n is the approximation of $E(t_n)$ and I_n^{bound} the approximation of $I^{bound}(t_n)$.

This method is semi-implicit, the term $M_{1,\alpha} \hat{I}(t)$ is computed at the time step $n + 1$, while the other factors are taken at the time step n . By reorganizing the terms in (3.16) and by taking Δt so that $\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}$ is non-singular (Id being the $N_\alpha \times N_\alpha$ identity matrix), we get :

$$\hat{I}_{n+1}^{int} = (\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha})^{-1} \left[\hat{I}_n^{int} - \Delta t \delta E_n M_{2,\alpha} + \Delta t F_I(t_n, \hat{I}_n^{int}) \right].$$

The same method is used for \hat{R} and \hat{V} .

For the variables that are not structured in age (E , H and D), we implement a classical explicit Euler method. For example, for the compartment D , we have :

$$D_{n+1} = D_n + \Delta t \tau_D \gamma_H H_n$$

In order to compute S_{n+1} , we use a different approach. First, we obtain S_{n+1}^1 with an explicit Euler scheme in order to calculate the rest of the variables. However, Equation (3.2) forces the sum of all compartments to be equal to 1. Therefore, we define S_{n+1} as the complement to 1 of the sum of all the other compartments.

in order to simplify notations, we define the following quantities :

$$\begin{array}{l|l}
\text{Int}_n(\beta, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \beta(t_n, \alpha_i) \hat{I}_n[i] & \text{Int}_n(\theta_R, R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \theta_R(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{R}_n[i] \\
\text{Int}_n(\sigma_R, R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \sigma_R(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{R}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \hat{I}_{n+1}[i] \\
\text{Int}_n(\sigma_V, V) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \sigma_V(t_n, \tilde{\alpha}_i) \hat{V}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(R) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \hat{R}_{n+1}[i] \\
\text{Int}_n(\gamma_I, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \gamma_I(\alpha_i) \hat{I}_n[i] & \text{Int}_{n+1}(V) = \frac{\tilde{\alpha}_{max}}{N_{\tilde{\alpha}} + 1} \sum_{i=0}^{N_{\tilde{\alpha}}} \hat{V}_{n+1}[i] \\
\text{Int}_n(\theta, I) = \frac{\alpha_{max}}{N_\alpha + 1} \sum_{i=0}^{N_\alpha} \theta(t_n) \tau_A \hat{I}_n[i] &
\end{array}$$

where \hat{I}_n , \hat{R}_n et \hat{V}_n are respectively the approximations of $\hat{I}(t_n)$, $\hat{R}(t_n)$ and $\hat{V}(t_n)$.

The discretization of the schem (3.1) is :

$$\left\{ \begin{array}{l}
S_{n+1}^1 = S_n + \Delta t \left[-S_n \text{Int}_n(\beta, I) + \text{Int}_n(\sigma_R, R) + \text{Int}_n(\sigma_V, V) \right] \\
E_{n+1} = E_n + \Delta t \left[S_n \text{Int}_n(\beta, I) - \delta E_n \right] \\
H_{n+1} = H_n + \Delta t \left[\tau_H \text{Int}_n(\gamma_I, I) - \gamma_H H_n \right] \\
D_{n+1} = D_n + \Delta t \gamma_H \tau_D H_n \\
\hat{I}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\alpha}]^{-1} [\hat{I}_n - \Delta t \delta E_n M_{2,\alpha} + \Delta t F_I(t_n, \hat{I}_n^{int})] \\
I_{n+1}^{bound} = \delta E_{n+1} \\
\hat{R}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\tilde{\alpha}}]^{-1} \left[\hat{R}_n^{int} - \Delta t \left((1 - \tau_H) \text{Int}_n(\gamma_I, I) + \gamma_H (1 - \tau_D) H_n \right) M_{2,\tilde{\alpha}} + F_R(t_n, \hat{R}_n^{int}) \right] \\
R_{n+1}^{bound} = (1 - \tau_H) \text{Int}_{n+1}(\gamma_I, I) + \gamma_H (1 - \tau_D) H_{n+1} \\
\hat{V}_{n+1}^{int} = [\text{Id} + \Delta t M_{1,\tilde{\alpha}}]^{-1} \left[\hat{V}_n^{int} - \Delta t \left(\tau_A \text{Int}_n(\theta, I) + \text{Int}_n(\theta_R, R) + \theta(t_n) S_n \right) M_{2,\tilde{\alpha}} + F_V(t_n, \hat{V}_n^{int}) \right] \\
V_{n+1}^{bound} = \tau_A \text{Int}_{n+1}(\theta, I) + \text{Int}_{n+1}(\theta_R, R) + \theta(t_{n+1}) S_{n+1}^1 \\
S_{n+1} = 1 - E_{n+1} - H_{n+1} - D_{n+1} - \text{Int}_{n+1}(I) - \text{Int}_{n+1}(R) - \text{Int}_{n+1}(V)
\end{array} \right. \quad (3.17)$$

where

$$F_I(t, \hat{I}(t)) = \begin{pmatrix} -(\gamma(\alpha_0) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_0) \\ \vdots \\ -(\gamma(\alpha_{N_\alpha}) + \tau_A \theta(t)) I(t, \alpha_{N_\alpha}) \end{pmatrix},$$

$$F_R(t, \hat{R}(t)) = \begin{pmatrix} -(\sigma_R(\tilde{\alpha}_0) + \theta_R(t, \tilde{\alpha}_0)) R(t, \tilde{\alpha}_0) \\ \vdots \\ -(\sigma_R(\tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) + \theta_R(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}})) R(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) \end{pmatrix}$$

and

$$F_V(t, \hat{V}(t)) = \begin{pmatrix} -\sigma_V(\tilde{\alpha}_0)V(t, \tilde{\alpha}_0) \\ \vdots \\ -\sigma_V(\tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}})V(t, \tilde{\alpha}_{N_{\tilde{\alpha}}}) \end{pmatrix}.$$

3.5 Numerical simulations

In order to perform numerical simulations, a set of parameters has to be chosen. The Table 3.1 shows the scalar parameters of the model that were selected to obtain numerical results. The Table 3.2 displays the function parameters of the model.

Variable	Value	Reference
δ	$\frac{1}{4.5}$	[with Lineage B. 1.351 Clusters Investigation Team et al., 2021]
γ_H	$\frac{1}{14.5}$	[Boëlle et al., 2020]
τ_A	$\frac{20}{100}$	[Byambasuren et al., 2020]
τ_H	$\frac{9}{100}$	[Oliver et al., 2022]
τ_D	$\frac{8}{1000}$	Computed

TABLE 3.1 – Scalar parameters of the model

Variable	Expression
$\beta(t, \alpha)$	β_m from [Richard et al., 2021]
$\gamma_I(\alpha)$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\alpha - 17))}$
$\sigma_R(\tilde{\alpha})$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 180))}$
$\sigma_V(\tilde{\alpha})$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 180))}$
$\theta(t)$	Computed
$\theta_R(t, \tilde{\alpha})$	$\theta(t) \times \frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 21))}$

TABLE 3.2 – Function parameters of the model

The expression of $\theta(t)$ is obtained with the vaccination data available on the website DataVaccin-COVID. The numerical method used to obtain simulations is explained in the previous section. The results of the simulations are shown in the Figures 3.3 to 3.7. In these figures, I represents $t \mapsto \int_0^\infty I(t, \alpha')d\alpha'$, R is $t \mapsto \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}')d\tilde{\alpha}'$ and V corresponds to $t \mapsto \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}')d\tilde{\alpha}'$.

We observe one and only one infection peak, followed by non-zero proportion of individuals conserving their immunity over time. The vaccination of the R individuals contribute to their slow diminution from day 40 to day 220, before they reach 0.

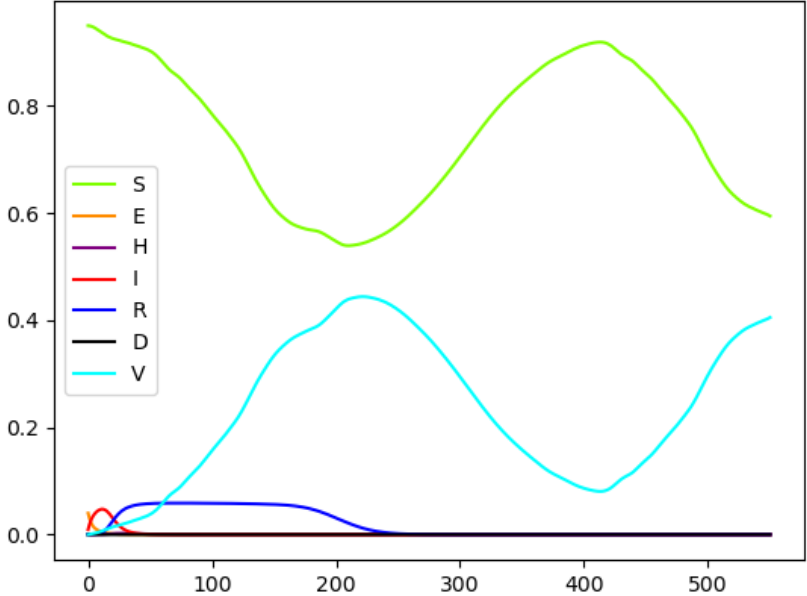


FIGURE 3.3 – Simulation of the SEHIRDV model.

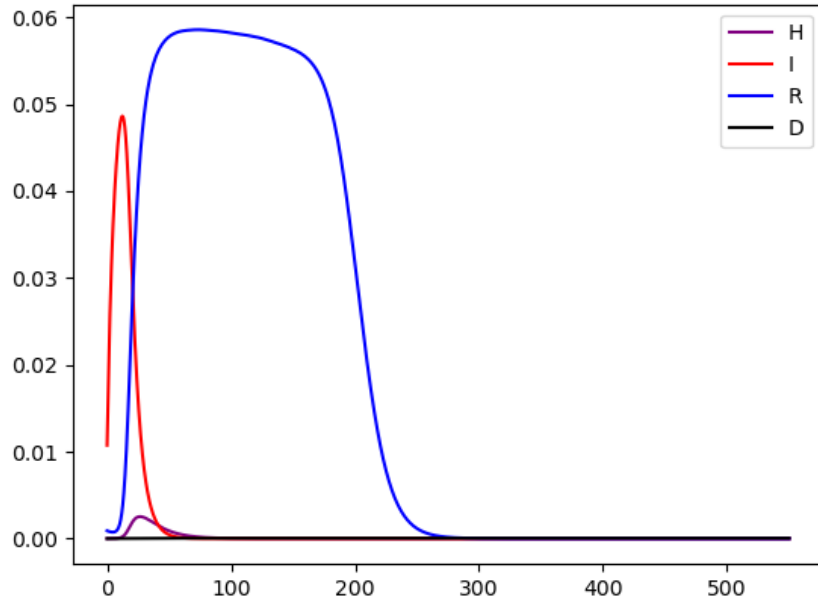


FIGURE 3.4 – Simulation of the SEHIRDV model. Only H , I , R et D are shown.

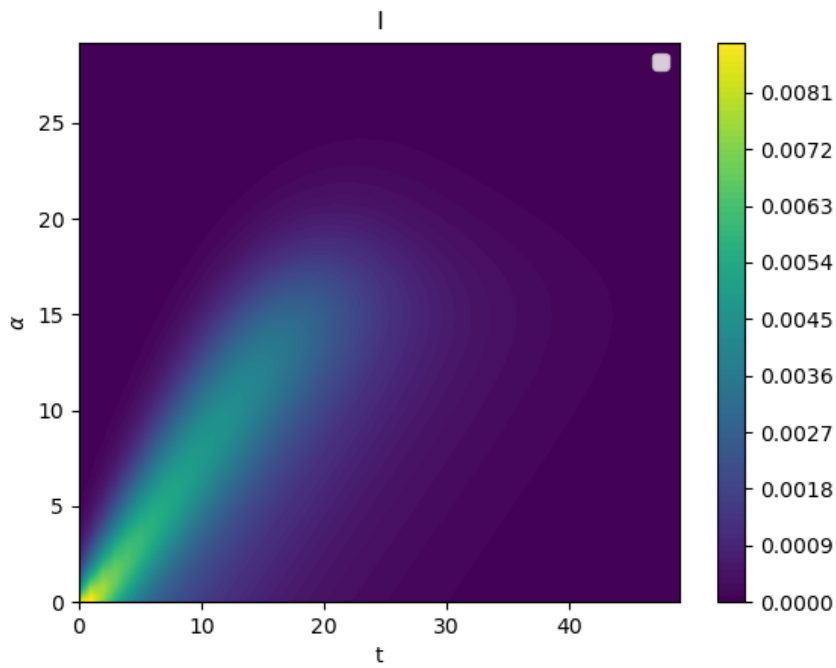


FIGURE 3.5 – $I(t, \alpha)$ in 2D.

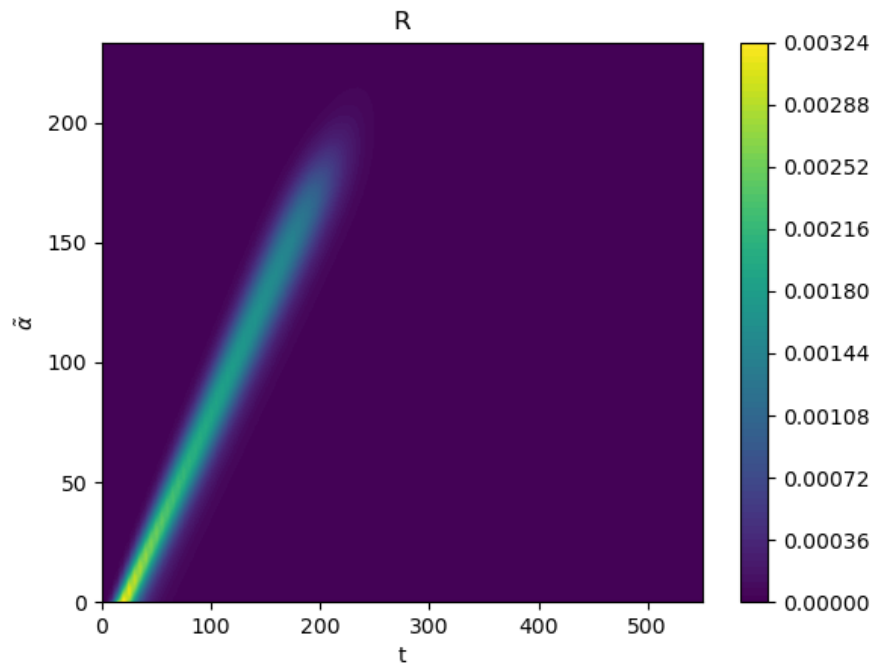


FIGURE 3.6 – $R(t, \tilde{\alpha})$ in 2D.

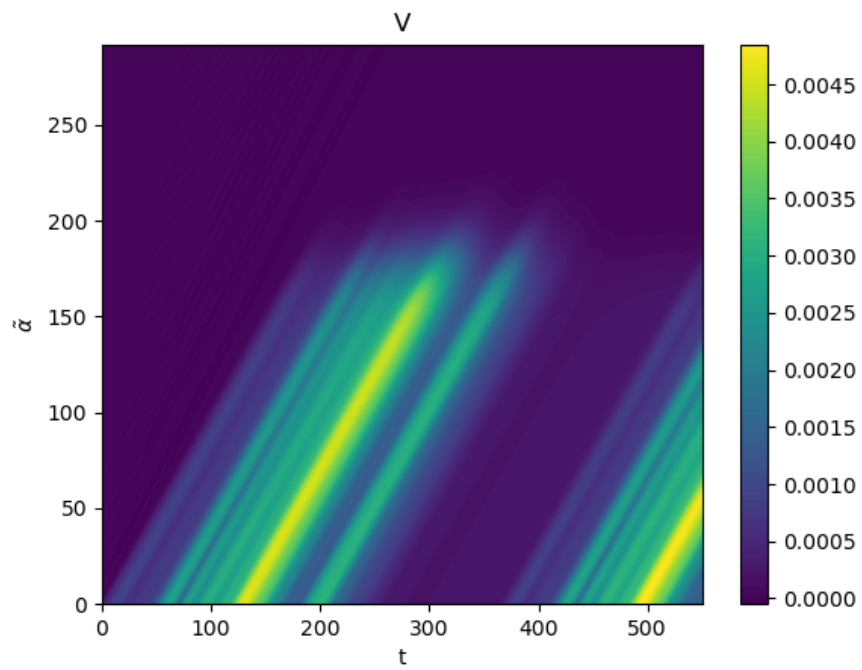


FIGURE 3.7 – $V(t, \tilde{\alpha})$ in 2D.

3.6 Conclusion and perspectives

In this work, we proposed a compartmental model to simulate the spread of the SARS-CoV-2 in Isère, France. This model is structured in age of disease α and age of immunity $\tilde{\alpha}$. The equations that drive the model is a system of PDE-ODE with integral terms. We proved that, under reasonable assumptions, the system is well-posed : there is an unique solution to the system of equations and this solution depends continuously on the initial conditions of the problem. We simulated the system numerically and use the RBF-FD method, an alternative to the classical finite differences schemes to discretize linear differential operators. In order to compute the integral terms, we used a Quasi-Monte Carlo quadrature. We do not pretend to be able to predict the spread of SARS-CoV-2 in Isère. The main goal of this work is to explore and propose a methodology to model, analyze and simulate structured compartmental models in epidemiology. This approach can be generalized to any epidemic whose pathogen spreads on contact between two individuals. In this article, the model presented is structured in age of disease α and age of immunity $\tilde{\alpha}$. Other structures can also be considered. The age of the individuals a is an interesting factor that can be added to the model in order to display the difference in the interactions between individuals and in the response of the immune system with respect to the age. Moreover, the addition of the spatial variable x depicting the geographical location of individuals in a given area would allow the model to emphasize on the movement of individuals and on where the contacts leading to infection occur. This work can also be completed with an estimation of the different parameters that are used in the model. Hospitalization data are available at the scale of Isère and can be used in order to find the corresponding parameters. Finally, this model can be studied in the context of optimal control. The vaccination law can be computed so that the H or I compartments reach a certain threshold. For instance, for H , this threshold would correspond to the maximal capacity of the hospitals in a given area.

Appendix A : Completeness of $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$

In this appendix, we show that $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$ is a non-empty complete metric space.

Proof. First of all, $0 \in Y_{T'}^\xi$, so $Y_{T'}^\xi$ is a non-empty space.

Moreover, $(X_{T'}, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$ is a Banach space as a product of Banach spaces with $\|\cdot\|_{X_{T'}'}$ being the usual definition of the norm of a product of Banach spaces. As $Y_{T'}^\xi$ is a subset of $X_{T'}$ it suffices to prove that $Y_{T'}^\xi$ is closed in $(X_{T'}, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$ to prove that $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$ is also a complete metric space.

Let be

$$\begin{aligned} \Gamma_1 : \quad X_{T'} &\rightarrow (L^1([0, T']))^6 \\ (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) &\mapsto \left(x_1, x_2, x_3, \int_0^\infty x_4(\cdot, \alpha') d\alpha', \int_0^\infty x_5(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}', \int_0^\infty x_6(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) \end{aligned}$$

Then Γ_1 is continuous on $X_{T'}$.

In fact, Γ_1 is Lipschitz continuous : if $x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6), y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6)$, one can compute :

$$\begin{aligned} \|\Gamma_1(x) - \Gamma_1(y)\|_{L^1} &= \int_0^{T'} |x_1 - y_1|(t) + |x_2 - y_2|(t) + |x_3 - y_3|(t) \\ &\quad + \left| \int_0^\infty x_4(\cdot, \alpha') d\alpha' - \int_0^\infty y_4(\cdot, \alpha') d\alpha' \right|(t) \\ &\quad + \left| \int_0^\infty x_5(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' - \int_0^\infty y_5(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right|(t) \\ &\quad + \left| \int_0^\infty x_6(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' - \int_0^\infty y_6(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right|(t) dt \\ &\leq \int_0^{T'} |x_1 - y_1|(t) + |x_2 - y_2|(t) + |x_3 - y_3|(t) \\ &\quad + \int_0^\infty |x_4(\cdot, \alpha') - y_4(\cdot, \alpha')|(t) d\alpha' \\ &\quad + \int_0^\infty |x_5(\cdot, \tilde{\alpha}') - y_5(\cdot, \tilde{\alpha}')|(t) d\tilde{\alpha}' \\ &\quad + \int_0^\infty |x_6(\cdot, \tilde{\alpha}') - y_6(\cdot, \tilde{\alpha}')|(t) d\tilde{\alpha}' dt \\ &\leq \|x - y\|_{X_{T'}'} \end{aligned}$$

Similarly

$$\begin{aligned} \Gamma_2 : \quad X_{T'} &\rightarrow (L^1([0, T']))^6 \\ (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) &\mapsto \left(\bar{S}(\cdot, \xi) - x_1, \bar{E}(\cdot, \xi) - x_2, \bar{H}(\cdot, \xi) - x_3, \right. \\ &\quad \bar{I}(\cdot, \xi) - \int_0^\infty x_4(\cdot, \alpha') d\alpha', \bar{R}(\cdot, \xi) - \int_0^\infty x_5(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}', \\ &\quad \left. \bar{V}(\cdot, \xi) - \int_0^\infty x_6(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) \end{aligned}$$

is also continuous.

By denoting L_+^1 the subset of $(L^1([0, T']))^6$ with functions positive almost everywhere, one can remark that $Y_{T'}^\xi = \Gamma_1^{-1}(L_+^1) \cap \Gamma_2^{-1}(L_+^1)$. As L_+^1 is closed in $(L^1([0, T']))^6$, $Y_{T'}^\xi$ is closed in $X_{T'}$.

Therefore $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}'})$ is a non-empty complete metric space. □

Appendix B : Lipschitz continuity of the solution operator

In this section, we prove the existence and uniqueness of the solution of Model (3.1). We build an operator called solution operator that will be shown to be lipschitz continuous and have an unique fixed point by Banach fixed point Theorem.

We first define the decoupled system :

Definition 3.3. Decoupled system

Let $\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{y}_3 \in C^0([0, T])$ and $\bar{y}_4, \bar{y}_5, \bar{y}_6 \in C^0([0, T] \times \mathbb{R}_+)$. The decoupled ODE-PIDE system is given by

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') \bar{y}_4(t, \alpha') d\alpha' + \theta(t) \right) + \int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') \bar{y}_5(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') \bar{y}_6(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \\ \frac{dE}{dt}(t) = \bar{y}_1(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') \bar{y}_4(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H \bar{y}_4(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) - \theta(t) \tau_A I(t, \alpha) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\theta_R(t, \tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) - \sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\ \frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial V}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_V(\tilde{\alpha}) V(t, \tilde{\alpha}) \\ I(t, 0) = \delta \bar{y}_2(t) =: k_I(t) \\ R(t, 0) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') (1 - \tau_H) \bar{y}_4(t, \alpha') d\alpha' + \gamma_H (1 - \tau_D) \bar{y}_3(t) =: k_R(t) \\ V(t, 0) = \int_0^\infty \theta(t) \tau_A \bar{y}_4(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(t, \tilde{\alpha}') \bar{y}_5(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(t) \bar{y}_1(t) =: k_V(t) \end{array} \right. \quad (3.18)$$

and initial conditions :

$$\begin{cases} S(0) = S_0, E(0) = E_0, H(0) = H_0 \\ I(0, \alpha) = f_I(\alpha), R(0, \tilde{\alpha}) = f_R(\tilde{\alpha}), V(0, \tilde{\alpha}) = f_V(\tilde{\alpha}) \end{cases}$$

where $S_0, E_0, H_0 \in [0, 1]$ and $f_I, f_R, f_V \in C^0(\mathbb{R}_+)$ non-negative functions so that $S_0 + E_0 + H_0 + \int_0^\infty f_I(\alpha') d\alpha' + \int_0^\infty f_R(\tilde{\alpha}') + f_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \in [0, 1]$. Moreover, as in the previous section,

$$f_I(0) = k_I(0), f_R(0) = k_R(0), f_V(0) = k_V(0)$$

Notice that this system has the same structure as (3.1) but each equation can be solved independently of others. Indeed, one can easily solve those equations since the first three ones are linear ODEs of order 1 whose solution can be directly obtained. Moreover, the last three equations are linear PDEs of order 1 in time and order 1 in α (or $\tilde{\alpha}$) and can be solved individually using the method of characteristics. Hence, solving those equations implies that the unique continuous solution of Model (3.18) is given by $Sol^\xi(\bar{y})$ where Sol^ξ is the solution operator on the space Y_T^ξ , (see Definition 3.2) defined in Definition 3.4.

We now define the solution operator on which we'll use a Banach fixed point theorem.

Definition 3.4. Solution operator

For $\xi = (S_0, E_0, H_0, f_I, f_R, f_V, h_I, h_R, h_V) \in \Xi$, the solution operator Sol^ξ is defined by

$$\begin{aligned} \text{Sol}^\xi : Y_{T'}^\xi &\rightarrow X_{T'} \\ y &\mapsto (S^\xi[y], E^\xi[y], H^\xi[y], I^\xi[y], R^\xi[y], V^\xi[y]) \end{aligned}$$

with, if $y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}^\xi$, for almost all $t \in [0, T']$, $\alpha \in \mathbb{R}_+$, $\tilde{\alpha} \in \mathbb{R}_+$

$$S^\xi[y](t) = \exp\left(-\int_0^t F(\tau)d\tau\right) \left(S_0 + \int_0^t \exp\left(\int_0^\tau F(\tau')d\tau'\right) G(\tau)d\tau\right)$$

$$E^\xi[y](t) = e^{-\delta t} \left(\int_0^t e^{\delta\tau} y_1(\tau) \left(\int_0^\infty \beta(\tau, \alpha') y_4(\tau, \alpha') d\alpha'\right) d\tau + E_0\right)$$

$$H^\xi[y](t) = e^{-\gamma_H t} \left(\int_0^t e^{\gamma_H \tau} \left(\int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H y_4(\tau, \alpha') d\alpha'\right) d\tau + H_0\right)$$

$$I^\xi[y](t, \alpha) = \begin{cases} f_I(\alpha - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) & \text{if } t \leq \alpha \\ h_I(t - \alpha) \exp\left(-\int_0^\alpha \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha) d\tilde{u}\right) & \text{if } t > \alpha \end{cases}$$

$$R^\xi[y](t, \tilde{\alpha}) = \begin{cases} f_R(\tilde{\alpha} - t) \exp\left(-\int_0^t \theta_R(\tilde{u} + \tilde{\alpha} - t, \tilde{u}) + \sigma_R(\tilde{u} + \tilde{\alpha} - t) d\tilde{u}\right) & \text{if } t \leq \tilde{\alpha} \\ h_R(t - \tilde{\alpha}) \exp\left(-\int_0^{\tilde{\alpha}} \theta_R(\tilde{u}, \tilde{u} + t - \tilde{\alpha}) + \sigma_R(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) & \text{if } t > \tilde{\alpha} \end{cases}$$

$$V^\xi[y](t, \tilde{\alpha}) = \begin{cases} f_V(\tilde{\alpha} - t) \exp\left(-\int_0^t \sigma_V(\tilde{u} + \tilde{\alpha} - t) d\tilde{u}\right) & \text{if } t \leq \tilde{\alpha} \\ h_V(t - \tilde{\alpha}) \exp\left(-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) & \text{if } t > \tilde{\alpha} \end{cases}$$

where

$$\begin{aligned} F : \mathbb{R}^+ &\rightarrow \mathbb{R}^+ \\ t &\mapsto \theta(t) + \int_0^\infty \beta(t, \alpha') y_4(t, \alpha') d\alpha' \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} G : \mathbb{R}^+ &\rightarrow \mathbb{R}^+ \\ t &\mapsto \int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') y_5(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') y_6(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}'. \end{aligned}$$

Lemma 3.1. For all $\xi \in \Xi$, $y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}^\xi$ with a continuous representative, we have a.e. :

$$S^\xi[y](t) \in [0, \bar{S}(\xi, t)] \quad (3.19)$$

$$E^\xi[y](t) \in [0, \bar{E}(\xi, t)] \quad (3.20)$$

$$H^\xi[y](t) \in [0, \bar{H}(\xi, t)] \quad (3.21)$$

$$\int_0^\infty I^\xi[y](t, \alpha') d\alpha' \in [0, \bar{I}(\xi, t)] \quad (3.22)$$

$$\int_0^\infty R^\xi[y](t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \in [0, \bar{R}(\xi, t)] \quad (3.23)$$

$$\int_0^\infty V^\xi[y](t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \in [0, \bar{V}(\xi, t)] \quad (3.24)$$

Proof.

Let $\xi \in \Xi, y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}^\xi$ with a continuous representative. Using Definition 5, we see that all the components of the solution operator are positive functions. That gives us the lower bound on the inequalities (3.19)-(3.24).

For the upper bounds, we will first show (3.22)-(3.24). We have, for almost all $t \in [0, T']$:

$$\begin{aligned}
\int_0^\infty I^\xi[y](t, \alpha') d\alpha' &= \int_0^t I^\xi[y](t, \alpha') d\alpha' + \int_t^\infty I^\xi[y](t, \alpha') d\alpha' \\
&= \int_0^t h_I(t - \alpha') \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha') d\tilde{u}\right) d\alpha' \\
&\quad + \int_t^\infty f_I(\alpha' - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha' - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) d\alpha' \\
&\leq \int_0^t h_I(t - \alpha') d\alpha' + \int_t^\infty f_I(\alpha' - t) d\alpha' \\
&\leq \|h_I\|_\infty t + \|f_I\|_1 = \bar{I}(\xi, t)
\end{aligned}$$

Identically, we also prove that

$$\begin{aligned}
\int_0^\infty R^\xi[y](t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &\leq \|h_R\|_\infty t + \|f_R\|_1 = \bar{R}(\xi, t) \\
\int_0^\infty V^\xi[y](t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &\leq \|h_V\|_\infty t + \|f_V\|_1 = \bar{V}(\xi, t)
\end{aligned}$$

Let's now show the upper bound in (3.19). We have

$$S^\xi[y](t) = \exp\left(-\int_0^t F(\tau) d\tau\right) \left(S_0 + \int_0^t \exp\left(\int_0^\tau F(\tau') d\tau'\right) G(\tau) d\tau\right)$$

We have

$$\begin{aligned}
G(\tau) &= \int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') y_5(\tau, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') y_6(\tau, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \\
&\leq \int_0^\infty (y_5(\tau, \tilde{\alpha}') + y_6(\tau, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \\
&\leq \bar{R}(\xi, \tau) + \bar{V}(\xi, \tau)
\end{aligned}$$

as $0 \leq \sigma_R, \sigma_V \leq 1$.

We also have

$$F(\tau) = \theta(\tau) + \int_0^\infty \beta(\tau, \alpha') y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \geq 0$$

Therefore we have

$$\begin{aligned}
S^\xi[y](t) &\leq \exp\left(-\int_0^t F(\tau) d\tau\right) \left(S_0 + \int_0^t \exp\left(\int_0^\tau F(\tau') d\tau'\right) (\bar{R}(\xi, \tau) + \bar{V}(\xi, \tau)) d\tau\right) \\
&\leq S_0 \exp\left(-\int_0^t F(\tau) d\tau\right) + \int_0^t \exp\left(-\int_\tau^t F(\tau') d\tau'\right) (\bar{R}(\xi, \tau) + \bar{V}(\xi, \tau)) d\tau \\
&\leq S_0 + \int_0^t (\bar{R}(\xi, \tau) + \bar{V}(\xi, \tau)) d\tau \\
&\leq S_0 + \int_0^t \left((\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1) + (\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty) \tau \right) d\tau \\
&\leq S_0 + (\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1) t + \frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{2} t^2 \\
&\leq \bar{S}(\xi, t)
\end{aligned}$$

Similarly, we can compute

$$E^\xi[y](t) = e^{-\delta t} \left(E_0 + \int_0^t e^{\delta\tau} y_1(\tau) \left(\int_0^\infty \beta(\tau, \alpha') y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right)$$

As $0 \leq \beta \leq 1$, we have :

$$\begin{aligned} E^\xi[y](t) &\leq e^{-\delta t} \left(E_0 + \int_0^t e^{\delta\tau} y_1(\tau) \left(\int_0^\infty y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right) \\ &\leq e^{-\delta t} \left(E_0 + \int_0^t e^{\delta\tau} \bar{S}(\xi, \tau) \bar{I}(\xi, \tau) d\tau \right) \\ &\leq e^{-\delta t} E_0 + \left(\int_0^t e^{-\delta(t-\tau)} \bar{S}(\xi, \tau) \bar{I}(\xi, \tau) d\tau \right) \\ &\leq E_0 + \left(\int_0^t \bar{S}(\xi, \tau) \bar{I}(\xi, \tau) d\tau \right) \\ &\leq E_0 + \int_0^t \left(S_0 + (\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1)\tau + \frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{2} \tau^2 \right) (\|f_I\|_1 + \|h_I\|_\infty \tau) d\tau \\ &\leq E_0 + \int_0^t \left(S_0 \|f_I\|_1 + \left(S_0 \|h_I\|_\infty + (\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1) \|f_I\|_1 \right) \tau \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{2} \|f_I\|_1 + (\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1) \|h_I\|_\infty \right) \tau^2 + \left(\frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{2} \|h_I\|_\infty \right) \tau^3 \right) d\tau \\ &\leq E_0 + S_0 \|f_I\|_1 t + \left(\frac{S_0 \|h_I\|_\infty}{2} + \frac{\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1}{2} \|f_I\|_1 \right) t^2 \\ &\quad + \left(\frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{6} \|f_I\|_1 + \frac{\|f_R\|_1 + \|f_V\|_1}{3} \|h_I\|_\infty \right) t^3 + \left(\frac{\|h_R\|_\infty + \|h_V\|_\infty}{8} \|h_I\|_\infty \right) t^4 \\ &\leq \bar{E}(\xi, t) \end{aligned}$$

Finally we can also majorize :

$$H^\xi[y](t) = e^{-\gamma_H t} \left(H_0 + \int_0^t e^{\gamma_H \tau} \left(\int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right)$$

As $0 \leq \gamma_I, \tau_H \leq 1$ we have :

$$\begin{aligned} H^\xi[y](t) &\leq e^{-\gamma_H t} \left(H_0 + \int_0^t e^{\gamma_H \tau} \left(\int_0^\infty y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right) \\ &\leq e^{-\gamma_H t} H_0 + \left(\int_0^t e^{-\gamma_H(t-\tau)} \left(\int_0^\infty y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right) \\ &\leq H_0 + \left(\int_0^t \left(\int_0^\infty y_4(\tau, \alpha') d\alpha' \right) d\tau \right) \\ &\leq H_0 + \int_0^t \bar{I}(\xi, \tau) d\tau \\ &\leq H_0 + \int_0^t (\|f_I\|_1 + \|h_I\|_\infty \tau) d\tau \\ &\leq H_0 + \|f_I\|_1 t + \frac{\|h_I\|_\infty}{2} t^2 \\ &\leq \bar{H}(\xi, t) \end{aligned}$$

□

Now that some bounds on the solution operator have been obtained, one can show some properties on these bounds.

Lemma 3.2.

Let $\xi^a = (S_0^a, E_0^a, H_0^a, f_I^a, f_R^a, f_V^a, h_I^a, h_R^a, h_V^a) \in \Xi$ and $\eta > 0$. There exists a non negative constant $K(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b = (S_0^b, E_0^b, H_0^b, f_I^b, f_R^b, f_V^b, h_I^b, h_R^b, h_V^b) \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$, for all $t \in [0, T]$, for $i \in \{a, b\}$ it holds that

$$\bar{S}(\xi^i, t), \bar{E}(\xi^i, t), \bar{H}(\xi^i, t), \bar{I}(\xi^i, t), \bar{R}(\xi^i, t), \bar{V}(\xi^i, t) \leq K(\xi^a, \eta)$$

Proof. This result is only shown for \bar{S} and \bar{I} as the method is the same for the others solution bounds.

Let $\xi^b = (S_0^b, E_0^b, H_0^b, f_I^b, f_R^b, f_V^b, h_I^b, h_R^b, h_V^b) \in \Xi$ so that $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$ and $t \in [0, T]$.

Firstly,

$$\begin{aligned} \bar{S}(\xi^a, t) &= S_0^a + (\|f_R^a\|_1 + \|f_V^a\|_1)t + \frac{\|h_R^a\|_\infty + \|h_V^a\|_\infty}{2}t^2 \\ &\leq S_0^a + (\|f_R^a\|_1 + \|f_V^a\|_1)T + \frac{\|h_R^a\|_\infty + \|h_V^a\|_\infty}{2}T^2 \\ &:= K_S^a(\xi^a, \eta). \end{aligned}$$

Moreover, using the triangle inequality,

$$\begin{aligned} \bar{S}(\xi^b, t) &= S_0^b + (\|f_R^b\|_1 + \|f_V^b\|_1)t + \frac{\|h_R^b\|_\infty + \|h_V^b\|_\infty}{2}t^2 \\ &\leq S_0^b - S_0^a + (\|f_R^b - f_R^a\|_1 + \|f_V^b - f_V^a\|_1)t + \frac{\|h_R^b - h_R^a\|_\infty + \|h_V^b - h_V^a\|_\infty}{2}t^2 + S_0^a \\ &\quad + (\|f_R^a\|_1 + \|f_V^a\|_1)t + \frac{\|h_R^a\|_\infty + \|h_V^a\|_\infty}{2}t^2 \\ &\leq \eta + \eta T + \eta T^2 + K_S^a(\xi^a, \eta) := K_S^b(\xi^a, \eta). \end{aligned}$$

This constant $K_S^b(\xi^a, \eta)$ does not depend on the ξ^b chosen. Similarly,

$$\begin{aligned} \bar{I}(\xi^a, t) &= \|f_I^a\|_1 + \|h_I^a\|_\infty t \\ &\leq \|f_I^a\|_1 + \|h_I^a\|_\infty T := K_I^a(\xi^a, \eta). \end{aligned}$$

Again, by using the triangle inequality,

$$\begin{aligned} \bar{I}(\xi^b, t) &= \|f_I^b\|_1 + \|h_I^b\|_\infty t \\ &\leq \|f_I^b - f_I^a\|_1 + \|h_I^b - h_I^a\|_\infty t + \|f_I^a\|_1 + \|h_I^a\|_\infty t \\ &\leq \eta + \eta T + K_I^a(\xi^a, \eta) := K_I^b(\xi^a, \eta). \end{aligned}$$

Therefore, by defining $K(\xi^a, \eta)$ as the maximum of the $K_Z^i(\xi^a, \eta)$ over all $Z \in \{S, E, H, I, R, V\}$ and $i \in \{a, b\}$, the desired result follows. \square

In order to show the Lipschitz continuity of the solution operator, a preliminary lemma is needed.

Lemma 3.3. Let $\xi^a \in \Xi, \eta > 0$, u and v non-negative functions on $[0, T'] \times X_{T'} \times \Xi$ and z_0 a function on Ξ . Let also for $t \in [0, T'], x \in X_{T'}, \xi \in \Xi$

$$Z(t, x, \xi) = \exp\left(-\int_0^t u(\tau, x, \xi)d\tau\right)\left(z_0(\xi) + \int_0^t \exp\left(\int_0^\tau u(\tau', x, \xi)d\tau'\right)v(\tau, x, \xi)d\tau\right).$$

Assume that for all $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}$, there exist two non-negative constants $C(\xi^a, \eta)$ and $C'(\xi^a, \eta)$ so that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$, $y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$ and $t \in [0, T']$, it follows that

$$u(t, y^a, \xi^a), u(t, y^b, \xi^b), v(t, y^a, \xi^a), v(t, y^b, \xi^b) \leq C(\xi^a, \eta)$$

and

$$\begin{aligned} |u(t, y^a, \xi^a) - u(t, y^b, \xi^b)| &\leq C'(\xi^a, \eta) \|y^a - y^b\|_t, \\ |v(t, y^a, \xi^a) - v(t, y^b, \xi^b)| &\leq C'(\xi^a, \eta) \|y^a - y^b\|_t. \end{aligned}$$

Then, for all $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}$, there exists a non-negative constant $\tilde{C}(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$, $y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$ and $t \in [0, T']$,

$$|Z(t, y^a, \xi^a) - Z(t, y^b, \xi^b)| \leq \tilde{C}(\xi^a, \eta) \left(|z_0(\xi^a) - z_0(\xi^b)| + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right).$$

Proof. See the proof in [Blandfort, 2015, Proposition 3.16]. □

This lemma is now used to prove the following proposition.

Proposition 3.1. Let $\xi^a \in \Xi, \eta > 0$. There exist non-negative constants $C_S(\xi^a, \eta), C_E(\xi^a, \eta), C_H(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\begin{aligned} |S^{\xi^a}[y^a](t) - S^{\xi^b}[y^b](t)| &\leq C_S(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right), \\ |E^{\xi^a}[y^a](t) - E^{\xi^b}[y^b](t)| &\leq C_E(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right), \\ |H^{\xi^a}[y^a](t) - H^{\xi^b}[y^b](t)| &\leq C_H(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right). \end{aligned}$$

Proof. The proof is only performed for S , as the developments for H and E are similar. For $t \in [0, T'], x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6) \in X_{T'}, \xi = (S_0, E_0, H_0, f_I, f_R, f_V, h_I, h_R, h_V) \in \Xi$, we define :

$$\begin{aligned} u^S(t, x, \xi) &= \theta(t) + \int_0^{\infty} \beta(t, \alpha') x_4(t, \alpha') d\alpha' \\ v^S(t, x, \xi) &= \int_0^{\infty} \sigma_R(\tilde{\alpha}') x_5(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') x_6(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\ z_0^S(\xi) &= S_0. \end{aligned}$$

It is obvious that u^S and v^S are non-negative functions.

Let now consider $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$ and $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$. For $i \in \{a, b\}$,

$$\begin{aligned}
u^S(t, y^i, \xi^i) &= \theta(t) + \int_0^\infty \beta(t, \alpha') y_4^i(t, \alpha') d\alpha' \\
&\leq 1 + \int_0^\infty y_4^i(t, \alpha') d\alpha' \\
&\leq 1 + \bar{I}(\xi^i, t) \\
&\leq 1 + K(\xi^a, \eta) \text{ by Lemma 3.2} \\
v^S(t, y^i, \xi^i) &= \int_0^\infty \sigma_R(\tilde{\alpha}') y_5^i(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') y_6^i(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\
&\leq \int_0^\infty y_5^i(t, \tilde{\alpha}') + y_6^i(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\
&\leq \bar{R}(\xi^i, t) + \bar{V}(\xi^i, t) \\
&\leq 2K(\xi^a, \eta) \text{ by Lemma 3.2 .}
\end{aligned}$$

Therefore, with $C(\xi^a, \eta) = \max\{\gamma_H, K(\xi^a, \eta)\}$, it follows that

$$u^S(t, y^i, \xi^i), v^S(t, y^i, \xi^i) \leq C(\xi^a, \eta).$$

Moreover,

$$\begin{aligned}
|u^S(t, y^a, \xi^a) - u^S(t, y^b, \xi^b)| &= \left| \int_0^\infty \beta(t, \alpha') (y_4^a(t, \alpha') - y_4^b(t, \alpha')) d\alpha' \right| \\
&\leq \int_0^\infty |y_4^a(t, \alpha') - y_4^b(t, \alpha')| d\alpha' \\
&\leq \|y^a - y^b\|_t \\
|v^S(t, y^a, \xi^a) - v^S(t, y^b, \xi^b)| &= \left| \int_0^\infty \sigma_R(\tilde{\alpha}') (y_5^a(t, \tilde{\alpha}') - y_5^b(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \right. \\
&\quad \left. + \int_0^\infty \sigma_V(\tilde{\alpha}') (y_6^a(t, \tilde{\alpha}') - y_6^b(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \right| \\
&\leq \int_0^\infty |y_5^a(t, \tilde{\alpha}') - y_5^b(t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty |y_6^a(t, \tilde{\alpha}') - y_6^b(t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}' \\
&\leq 2\|y^a - y^b\|_t.
\end{aligned}$$

Therefore with $C'(\xi^a, \eta) = 2$,

$$|u^S(t, y^a, \xi^a) - u^S(t, y^b, \xi^b)|, |v^S(t, y^a, \xi^a) - v^S(t, y^b, \xi^b)| \leq C'(\xi^a, \eta) \|y^a - y^b\|_t.$$

Hence, Lemma 3.3 concludes the proof for S . □

Proposition 3.2. Let $\xi^a \in \Xi, \eta > 0$. There exist non-negative constants $C_I(\xi^a, \eta), C_R(\xi^a, \eta), C_V(\xi^a, \eta)$ so that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, we have for almost all $t \in [0, T']$:

$$\begin{aligned}
\int_0^\infty |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha' &\leq C_I(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right), \\
\int_0^\infty |R^{\xi^a}[y^a](t, \tilde{\alpha}') - R^{\xi^b}[y^b](t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}' &\leq C_R(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right), \\
\int_0^\infty |V^{\xi^a}[y^a](t, \tilde{\alpha}') - V^{\xi^b}[y^b](t, \tilde{\alpha}')| d\tilde{\alpha}' &\leq C_V(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right).
\end{aligned}$$

Proof. Again only the proof for I is done since the ones for R and V are similar. Let $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$ and $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$. For almost all $t \in [0, T']$,

$$\begin{aligned} \int_0^\infty |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha' &= \int_0^t |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha' \\ &\quad + \int_t^\infty |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha' \\ &= I_1 + I_2 \end{aligned}$$

where

$$\begin{aligned} I_1 &= \int_0^t |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha' \\ I_2 &= \int_t^\infty |I^{\xi^a}[y^a](t, \alpha') - I^{\xi^b}[y^b](t, \alpha')| d\alpha'. \end{aligned}$$

— For I_1 , Definition 3.4 implies that

$$\begin{aligned} I_1 &= \int_0^t \left| h_I^a(t - \alpha') \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha') d\tilde{u}\right) \right. \\ &\quad \left. - h_I^b(t - \alpha') \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha') d\tilde{u}\right) \right| d\alpha' \\ &= \int_0^t \left| h_I^a(t - \alpha') - h_I^b(t - \alpha') \right| \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha') d\tilde{u}\right) d\alpha' \\ &\leq \int_0^t \left| h_I^a(t - \alpha') - h_I^b(t - \alpha') \right| d\alpha' \\ &\leq T' \|h_I^a - h_I^b\|_\infty \\ &\leq T' \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi}. \end{aligned}$$

— For I_2 Definition 3.4 gives

$$\begin{aligned} I_2 &= \int_t^\infty \left| f_I^a(t - \alpha') \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u} + \alpha' - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) \right. \\ &\quad \left. - f_I^b(t - \alpha') \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u} + \alpha' - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) \right| d\alpha' \\ &= \int_0^t \left| f_I^a(t - \alpha') - f_I^b(t - \alpha') \right| \exp\left(-\int_0^{\alpha'} \gamma_I(\tilde{u} + \alpha' - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) d\alpha' \\ &\leq \int_0^t \left| f_I^a(t - \alpha') - f_I^b(t - \alpha') \right| d\alpha' \\ &\leq \|f_I^a - f_I^b\|_1 \\ &\leq \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi}. \end{aligned}$$

Therefore by choosing $C_I(\xi^a, \eta) = T' + 1$, it yields that the first relation (for I) of this proposition is satisfied for almost all $t \in [0, T']$. \square

The previous two propositions lead to the main theorem of this section.

Theorem 3.4. Let $\xi^a \in \Xi, \eta > 0$. There exists a non-negative constant $C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, it holds that, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\|\text{Sol}^{\xi^a}[y^a] - \text{Sol}^{\xi^b}[y^b]\|_t \leq C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_\tau d\tau \right).$$

Proof. This result directly follows from the definition of $\|\cdot\|_t$, Proposition 3.1 and Proposition 3.2. \square

Finally, the following corollary gives the proof that Sol^ξ is Lipschitz continuous.

Corollaire 3.1. Let $\xi^a \in \Xi, \eta > 0$. There exists a non-negative constant $C_{Sol}(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, we have, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\|Sol^{\xi^a}[y^a] - Sol^{\xi^b}[y^b]\|_{X'_T} \leq T' C_{Sol}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi + \|y^a - y^b\|_{X'_T} \right).$$

Proof. By Theorem 3.4, there exists a non-negative constant $C_{Sol}(\xi^a, \eta)$ such that for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, it holds that, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\|Sol^{\xi^a}[y^a] - Sol^{\xi^b}[y^b]\|_t \leq C_{Sol}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi + \int_0^t \|y^a - y^b\|_\tau d\tau \right).$$

Then, for all $\xi^b \in \Xi$ with $\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi < \eta$, $y^a \in Y_{T'}^{\xi^a}, y^b \in Y_{T'}^{\xi^b}$, it holds that, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\begin{aligned} \|Sol^{\xi^a}[y^a] - Sol^{\xi^b}[y^b]\|_{X'_T} &= \int_0^{T'} \|Sol^{\xi^a}[y^a] - Sol^{\xi^b}[y^b]\|_t dt \\ &\leq \int_0^{T'} C_{Sol}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi + \int_0^t \|y^a - y^b\|_\tau d\tau \right) dt \\ &\leq \int_0^{T'} C_{Sol}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi + \int_0^{T'} \|y^a - y^b\|_\tau d\tau \right) dt \\ &\leq T' C_{Sol}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_\Xi + \|y^a - y^b\|_{X'_T} \right). \end{aligned}$$

\square

In order to use Banach-fixed point Theorem to conclude about the uniqueness of the solution of (3.1), one key assumption concerns the Lipschitz property of the solution operator. This is expressed in the following lemma.

Lemma 3.4. Let $\xi \in \Xi$ and $T' \in [0, T]$. There exists a non-negative constant $C_{Sol}(\xi)$ such that for all $y, \tilde{y} \in Y_{T'}^\xi$, it holds that, for almost all $t \in [0, T']$,

$$\|Sol^\xi[y] - Sol^\xi[\tilde{y}]\|_{X'_T} \leq T' C_{Sol}(\xi) \|y - \tilde{y}\|_{X'_T}.$$

Lemma 3.4 directly follows from Corollary 3.1 with $\xi^b = \xi^a$. Banach fixed point Theorem ensures the existence of a unique fixed point.

The following lemma allows to link the existence of the fixed point with the solution of (3.1).

Theorem 3.5. Let $T' \in [0, T]$ and $y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}$ with a continuous representative $\bar{y} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{y}_3, \bar{y}_4, \bar{y}_5, \bar{y}_6)$. Then y is a fixed point of Sol^ξ if and only if \bar{y} solves the coupled system (3.1) on $[0, T']$.

Proof. This theorem is proved in 2 steps, first the necessary condition is addressed and in the second time, the sufficient condition is developed.

- If y is a fixed point of Sol^ξ then $\text{Sol}^\xi[y] = y$ a.e.. Therefore, the continuous representative² of $\text{Sol}^\xi[y]$ is $\overline{\text{Sol}^\xi[y]} = \bar{y}$. However, the expression of $\text{Sol}^\xi[y]$ shows that $\overline{\text{Sol}^\xi[y]} = \text{Sol}^\xi[\bar{y}]$. Therefore $\text{Sol}^\xi[\bar{y}] = \bar{y}$, which, by the computation of the solution of the decoupled system, corresponds to the unique solution of the decoupled system. Therefore \bar{y} solves the coupled system.
- If \bar{y} solves the coupled system, then in particular \bar{y} solves the decoupled system. This solution is the unique solution of the decoupled system and is the continuous representative of $\text{Sol}^\xi[y]$. Therefore, \bar{y} is the continuous representative of $\text{Sol}^\xi[y]$. But \bar{y} is also the continuous representative of y . Finally $\text{Sol}^\xi[y] = y$ a.e. and y is a fixed point of Sol^ξ .

□

Theorem 3.6. Let $\xi \in \Xi$ and $C_{\text{Sol}}(\xi)$ the corresponding non-negative constant defined in Lemma 3.4. Let also $T' \in [0, T]$ such that $T' C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) < 1$. Then the coupled system(3.1) has a unique solution \bar{y} on $[0, T']$, with $\bar{y} \in Y_{T'}^\xi$.

Proof. Thanks to Definition 3.2 and Definition 3.4, one can show that $\text{Sol}^\xi : Y_{T'}^\xi \rightarrow Y_{T'}^\xi$. Furthermore, $(Y_{T'}^\xi, \|\cdot\|_{X_{T'}^\xi})$ is a non-empty complete metric space. Moreover by Lemma 3.4, Sol^ξ is Lipschitz continuous on $Y_{T'}^\xi$ with a Lipschitz constant $T' C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) < 1$. Therefore, by Banach fixed point Theorem, Sol^ξ has a unique fixed point in $Y_{T'}^\xi$. Let $y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}^\xi$ be this fixed point, i.e. y is such that $\text{Sol}^\xi[y] = y$. By the computation of the solution of the decoupled system, one can show that $\text{Sol}^\xi[y]$ has a unique continuous representative $\overline{\text{Sol}^\xi[y]} = \bar{y}$ which, by Theorem 3.5, corresponds to the solution of the coupled system, namely(3.1). Moreover, thanks to Theorem 3.5, this solution is unique since the solution of the coupled system are the fixed points of Sol^ξ and there is only a unique fixed point.

□

Theorem 3.6 proved the existence of a unique solution to the coupled system on any $[0, T']$ with $T' C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) < 1$. However, the goal is to have a unique solution on $[0, T]$. This theorem is Theorem 3.1. Its proof is explained below

Proof. Let defined $\tilde{T} \in [0, T]$ so that $\tilde{T} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) < 1$ and $\frac{T}{\tilde{T}} = N \in \mathbb{N}$. The goal is to prove, using induction, that $y^n = (y_1^n, y_2^n, y_3^n, y_4^n, y_5^n, y_6^n) \in Y_{n\tilde{T}}^\xi$ exists and is the unique solution of the coupled system on $[0, n\tilde{T}]$ for $n = 1 \dots N$.

- Base case ($n = 1$) : This case is exactly solved by Theorem 3.6 with $T' = \tilde{T}$.
- Induction step : Assume that the unique solution $y^n = (y_1^n, y_2^n, y_3^n, y_4^n, y_5^n, y_6^n) \in Y_{n\tilde{T}}^\xi$ of the coupled system on $[0, n\tilde{T}]$ is built for $n \in \mathbb{N}$ with $1 \leq n \leq N - 1$.

Now, the goal is to build the unique solution $y^{n+1} \in Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ of the coupled system on $[0, (n+1)\tilde{T}]$.

In order to do so, define the following space,

$$\begin{aligned} \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi = \left\{ y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi \text{ such that } y_1(t) = y_1^n(t), y_2(t) = y_2^n(t), \right. \\ y_3(t) = y_3^n(t), y_4(t, \cdot) = y_4^n(t, \cdot), y_5(t, \cdot) = y_5^n(t, \cdot), y_6(t, \cdot) = y_6^n(t, \cdot) \\ \left. \text{for almost all } t \in [0, n\tilde{T}] \right\}. \end{aligned}$$

2. Let $y = (y_1, y_2, y_3, y_4, y_5, y_6) \in Y_{T'}^\xi$, if there exists $z \in Y_{T'}^\xi$ such that $z - y = 0$ a.e. and z is a continuous function then z is called a continuous representative of y and is denoted by $\bar{y} := z$.

Notice that $(Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi, \|\cdot\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}})$ is a non-empty complete metric space as $(n+1)\tilde{T} \leq T$.

Moreover, $\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ is a closed subset of $(Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi, \|\cdot\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}})$. Therefore $(\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi, \|\cdot\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}})$ is also a non-empty complete metric space.

Moreover, $\text{Sol}^\xi : \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi \rightarrow \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$.

In fact, if $y \in \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$, then $\text{Sol}^\xi[y] \in Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ thanks to the definition of the bounds in Definition 3.2, and for almost all $t \in [0, n\tilde{T}]$,

$$\text{Sol}^\xi[y](t, \dots) = \text{Sol}^\xi[y^n](t, \dots) = y^n(t, \dots).$$

Now, it is shown that Sol^ξ is a contraction on $(\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi, \|\cdot\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}})$.

Consider $f, g \in \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$, by definition of $\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ and Theorem 3.4 one obtains

$$\begin{aligned} \|\text{Sol}^\xi[f] - \text{Sol}^\xi[g]\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}} &= \int_0^{(n+1)\tilde{T}} \|\text{Sol}^\xi[f] - \text{Sol}^\xi[g]\|_t dt \\ &= \int_{n\tilde{T}}^{(n+1)\tilde{T}} \|\text{Sol}^\xi[f] - \text{Sol}^\xi[g]\|_t dt \\ &\leq \int_{n\tilde{T}}^{(n+1)\tilde{T}} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) \int_0^t \|f - g\|_\tau d\tau dt \\ &\leq \int_{n\tilde{T}}^{(n+1)\tilde{T}} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) \int_0^{(n+1)T'} \|f - g\|_\tau d\tau dt \\ &\leq \tilde{T} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) \int_0^{(n+1)\tilde{T}} \|f - g\|_\tau d\tau. \end{aligned}$$

Finally,

$$\|\text{Sol}^\xi[f] - \text{Sol}^\xi[g]\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}} \leq \tilde{T} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) \|f - g\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}}.$$

Since $\tilde{T} C_{\text{Sol}}(\xi, \eta) < 1$ it follows that Sol^ξ is a contraction on $(\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi, \|\cdot\|_{X_{(n+1)\tilde{T}}})$.

Using Banach fixed point Theorem, this implies that Sol^ξ has a unique fixed point y^{n+1} in $\tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$. As y^{n+1} in $Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ is a fixed point of Sol^ξ , Theorem 3.5 ensures that the continuous representative of y^{n+1} solves the coupled system on $[0, (n+1)\tilde{T}]$.

It remains to show that the continuous representative of y^{n+1} is the unique solution of the coupled system on $[0, (n+1)\tilde{T}]$.

Suppose $x^{n+1} \in Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ is another solution of the coupled system on $[0, (n+1)\tilde{T}]$.

Then by Theorem 3.5, x^{n+1} is a fixed point of Sol^ξ . Moreover, by induction hypothesis $x^{n+1} = y^n$ almost everywhere in $[0, n\tilde{T}]$. Therefore, $x^{n+1} \in \tilde{Y}_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ and is a fixed point of Sol^ξ . By uniqueness of the fixed point $x^{n+1} = y^{n+1}$ and the coupled system has a unique solution $y^{n+1} \in Y_{(n+1)\tilde{T}}^\xi$ on $[0, (n+1)\tilde{T}]$.

This concludes the induction step.

Therefore, it follows for $n = N$ that $y \in Y_T^\xi$ is the unique solution of the coupled system on $[0, T]$. □

Appendix C : Continuity of solution

In this section we will prove Theorem 3.2.

Proof. Theorem 3.5 implies that y^a is a fixed point of Sol^{ξ^a} and y^b is a fixed point of Sol^{ξ^b} . Therefore, for $t \in [0, T]$,

$$\|y^a - y^b\|_t = \|\text{Sol}^{\xi^a}[y^a] - \text{Sol}^{\xi^b}[y^b]\|_t.$$

Then by Theorem 3.4,

$$\begin{aligned} \|y^a - y^b\|_t &\leq C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \left(\|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau \right) \\ &\leq C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|y^a - y^b\|_{\tau} d\tau. \end{aligned}$$

Then, by using Gronwall's inequality with $f(t) = C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi}$ and $g(t) = C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta)$, it follows that

$$\begin{aligned} \|y^a - y^b\|_t &\leq C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} \\ &\quad + \int_0^t C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \exp\left(\int_{\tau}^t C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) d\tau'\right) d\tau \\ &\leq C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} + \int_0^t (C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta))^2 \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi} \exp(T C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta)) d\tau \\ &\leq (C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) + T(C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta))^2 \exp(T C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta))) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi}. \end{aligned}$$

Finally,

$$\|y^a - y^b\|_{X_T} = \int_0^T \|y^a - y^b\|_t dt \leq C(\xi^a, \eta) \|\xi^a - \xi^b\|_{\Xi}$$

with $C(\xi^a, \eta)$ given by

$$T(C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta) + T(C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta))^2 \exp(T C_{\text{Sol}}(\xi^a, \eta))).$$

This shows that the solution of the coupled system on $[0, T]$ depends continuously on the initial and boundary conditions. □

Appendix D : Bounds of solution

In order to prove Theorem 3.3, the derivative and the integral operators need to be permuted. As developed in the following, this is the case under some appropriate assumptions.

Lemma 3.5. Suppose that assumptions (3.3) to (3.6) holds. Then,

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty I(\cdot, \alpha') d\alpha' \right) (t) &= \left(\int_0^\infty \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha') d\alpha' \right) \\ \frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty R(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) (t) &= \left(\int_0^\infty \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) \\ \frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty V(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) (t) &= \left(\int_0^\infty \frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right)\end{aligned}$$

Proof. In this proof, only the first equality is shown since the other two equalities can be proven similarly.

The demonstration uses a corollary of the Lebesgue's dominated convergence theorem.

- For all $t \in [0, T]$, $\alpha \mapsto I(t, \alpha)$ is Lebesgue-integrable on \mathbb{R}_+ . Indeed, for $t \in [0, T]$, the expression of I is, as given in Definition 3.4 by

$$I(t, \alpha) = \begin{cases} f_I(\alpha - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) & \text{if } t \leq \alpha \\ h_I(t - \alpha) \exp\left(-\int_0^\alpha \gamma_I(\tilde{u}) + \tau_A \theta(\tilde{u} + t - \alpha) d\tilde{u}\right) & \text{if } t > \alpha \end{cases}$$

Therefore if $t \in [0, T]$ and $\alpha > t$, the previous expression gives

$$\begin{aligned}|I(t, \alpha)| &= \left| f_I(\alpha - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) \right| \\ &\leq f_I(\alpha - t).\end{aligned}$$

Then

$$\int_t^\infty |I(t, \alpha')| d\alpha' = \int_t^\infty I(t, \alpha') d\alpha' \leq \int_t^\infty f_I(\alpha' - t) d\alpha' \leq 1.$$

by Assumption (3.3).

- If $\alpha \in \mathbb{R}_+$, $t \mapsto I(t, \alpha)$ is differentiable on $[0, T]$ because $I \in C^1([0, T] \times \mathbb{R}_+)$
- Now, one has to find $\phi : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ such that for all $t \in [0, T]$, $\alpha \in \mathbb{R}_+$,

$$\left| \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) \right| \leq \phi(\alpha).$$

As $I \in C^1([0, T] \times \mathbb{R}_+)$, $\frac{\partial I}{\partial t}$ is continuous on the compact set $[0, T]^2 \subseteq [0, T] \times \mathbb{R}_+$. Therefore there exists $M \in \mathbb{R}_+$ so that for all $(t, \alpha) \in [0, T]^2$

$$\left| \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) \right| \leq M.$$

Now, consider $t \in [0, T], \alpha \in]T, +\infty[$. Then,

$$I(t, \alpha) = f_I(\alpha - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right).$$

Therefore

$$\begin{aligned} \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) &= -\frac{df_I}{d\alpha}(\alpha - t) \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right) \\ &\quad + f_I(\alpha - t)(-\tau_A \theta(t) - \gamma_I(\alpha - t)) \times \exp\left(-\int_0^t \gamma_I(\tilde{u} + \alpha - t) + \tau_A \theta(\tilde{u}) d\tilde{u}\right). \end{aligned}$$

So,

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) \right| &\leq \left| \frac{df_I}{d\alpha}(\alpha - t) \right| + |f_I(\alpha - t)|(\tau_A \theta(t) + \gamma_I(\alpha - t)) \\ &\leq \left| \frac{df_I}{d\alpha}(\alpha - t) \right| + 2|f_I(\alpha - t)| \\ &\leq 3\Psi_1(\alpha). \end{aligned}$$

Therefore by defining

$$\phi(\alpha) = \begin{cases} M & \text{if } \alpha \leq T \\ 3\Psi_1(\alpha) & \text{if } \alpha > T, \end{cases}$$

ϕ is Lebesgue integrable on \mathbb{R}_+ since for all $t \in [0, T]$, $\alpha \in \mathbb{R}_+$

$$\left| \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) \right| \leq \phi(\alpha).$$

Therefore by a corollary of the Lebesgue's dominated convergence theorem, the first equality is verified. \square

Now that this has been shown, one can now prove Theorem 3.3.

Proof. For $t = 0$, the result is directly given by (3.3) and the other assumptions.

As mentioned in the proof of Lemma 3.5, $I(t, \cdot)$ is integrable on $[t, \infty]$. In particular, this means that $I(t, +\infty) := \lim_{\alpha \rightarrow \infty} I(t, \alpha)$ exists and is equal to 0. Using the same methodology, one can prove that for all $t \in [0, T]$, $R(t, +\infty) := \lim_{\tilde{\alpha} \rightarrow \infty} R(t, \tilde{\alpha})$ and $V(t, +\infty) := \lim_{\tilde{\alpha} \rightarrow \infty} V(t, \tilde{\alpha})$ exist and are both equal to 0.

Let now $t \in [0, T]$, and compute

$$\begin{aligned} \mathcal{D} &=: \frac{d}{dt} \left(S + E + H + \int_0^\infty I(\cdot, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D \right) (t) \\ &= \frac{dS}{dt}(t) + \frac{dE}{dt}(t) + \frac{dH}{dt}(t) + \frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty I(\cdot, \alpha') d\alpha' \right) (t) \\ &\quad + \frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty R(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) (t) + \frac{d}{dt} \left(\int_0^\infty V(\cdot, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) (t) + \frac{dD}{dt}(t). \end{aligned}$$

By Lemma 3.5, this is equivalent to

$$\begin{aligned} \mathcal{D} &= \frac{dS}{dt}(t) + \frac{dE}{dt}(t) + \frac{dH}{dt}(t) + \int_0^\infty \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty \frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\ &\quad + \frac{dD}{dt}(t). \end{aligned} \tag{3.25}$$

Yet, using the PDE controlling I in Model (3.1),

$$\begin{aligned}\int_0^\infty \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha') d\alpha' &= \int_0^\infty -\frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha') - (\gamma_I(\alpha') + \theta(t)\tau_A)I(t, \alpha') d\alpha' \\ &= -\int_0^\infty \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha') - \int_0^\infty (\gamma_I(\alpha') + \theta(t)\tau_A)I(t, \alpha') d\alpha' \\ &= I(t, 0) - I(t, +\infty) - \int_0^\infty (\gamma_I(\alpha') + \theta(t)\tau_A)I(t, \alpha') d\alpha'.\end{aligned}$$

Finally

$$\int_0^\infty \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha') d\alpha' = \delta E(t) - \int_0^\infty (\gamma_I(\alpha') + \theta(t)\tau_A)I(t, \alpha') d\alpha'.$$

Similarly, one can get the following expressions,

$$\begin{aligned}\int_0^\infty \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &= \int_0^\infty \gamma_I(\alpha')(1 - \tau_H)I(t, \alpha') d\alpha' + \gamma_H(1 - \tau_D)H(t) \\ &\quad - \int_0^\infty (\theta_R(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_R(\tilde{\alpha}))R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\ \int_0^\infty \frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' &= \int_0^\infty \theta(t)\tau_A I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(t, \tilde{\alpha}')R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(t)S(t) \\ &\quad - \int_0^\infty \sigma_V(\tilde{\alpha}')V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'.\end{aligned}$$

Replacing the three previous expressions in (3.25) and using the equations of Model (3.1), it follows that

$$D = 0.$$

Therefore, as (3.7) is satisfied for $t = 0$, it is also verified for all $t \in [0, T]$.

Thanks to the expressions of S, E, H, I, R, V given by Definition (3.4) their non-negativity is obtained. Moreover, from the equation of D in Model (3.1), it follows that $D(t) = D_0 + \int_0^t \gamma_H \tau_D H(\tilde{u}) d\tilde{u}$, so it is also non-negative. Finally inequality (3.8) is deduced from the non-negativity of the solutions and relation (3.7).

In order to show (3.9), one can notice, using Definition 3.4, that for all $t \in [0, T]$, for all $\alpha, \tilde{\alpha} \geq 0$

$$I(t, \alpha) \leq \max \{f_I(\alpha - t), h_I(t - \alpha)\} \leq 1.$$

Similarly

$$R(t, \tilde{\alpha}) \leq \max \{f_R(\tilde{\alpha} - t), h_R(t - \tilde{\alpha})\} \leq 1,$$

and

$$V(t, \tilde{\alpha}) \leq \max \{f_V(\tilde{\alpha} - t), h_V(t - \tilde{\alpha})\} \leq 1.$$

This completes the proof. □

Chapitre 4

Comparaison de scénarios

Sommaire

Dans ce chapitre, nous effectuons des simulations numériques afin d'illustrer l'impact de la prise en compte de la vaccination, et de la structuration en âge de maladie et en âge d'immunité. Dans un premier temps, nous présentons la liste des valeurs que nous attribuons aux paramètres du modèle et justifions leur expression. Dans un second temps, nous simulons le modèle sans vaccination et observons l'effet de l'âge de maladie et de l'âge d'immunité sur l'évolution de l'épidémie. Enfin, nous ajoutons la possibilité de vacciner la population et étudions l'impact des structures en âge sur la dynamique du système.

Contents

4.1	Choix des paramètres	84
4.1.1	Liste des valeurs des paramètres	85
4.1.2	Justification de la forme des sigmoïdes	87
4.2	Simulation du modèle sans vaccination	89
4.2.1	Modèle SEHIRD sans âge	90
4.2.2	Modèle SEHIRD avec âge de maladie	93
4.2.3	Modèle SEHIRD avec âge d'immunité	98
4.2.4	Modèle SEHIRD avec âge de maladie et âge d'immunité	101
4.3	Simulation du modèle avec vaccination	103
4.3.1	Modèle SEHIRDV sans âge	104
4.3.2	Modèle SEHIRDV avec âge de maladie et âge d'immunité	106

4.1 Choix des paramètres

Nous souhaitons proposer des simulations réalistes à l'échelle de la population de l'Isère. L'Isère est un département français comptant 1 277 513 habitants en 2020. Les valeurs que nous avons attribuées aux paramètres du modèle ont été choisies pour refléter au mieux les données observées sur ce département sur la période de fin 2020 à début 2021. Cette période correspond au début de la vaccination en France. Selon leur disponibilité, les valeurs des paramètres sont obtenues à l'échelle départementale, régionale, nationale ou mondiale. Sur la période étudiée, nous négligeons les naissances et les morts naturelles. Ainsi, la population est supposée constante tout au long des simulations.

L'objectif de cette thèse est d'explorer et de proposer une méthodologie pour la modélisation, l'analyse et la simulation de systèmes épidémiologiques. Les résultats obtenus ci-dessous n'ont pas vocation à être interprétés et comparés à la réalité observée lors de la pandémie de COVID-19.

4.1.1 Liste des valeurs des paramètres

Les valeurs des paramètres sont données dans les Tables 4.1 et 4.2.

Variable	Valeur	Référence
δ	$\frac{1}{4.5}$	[with Lineage B. 1.351 Clusters Investigation Team et al., 2021]
γ_H	$\frac{1}{14.5}$	[Boëlle et al., 2020]
τ_A	$\frac{20}{100}$	[Byambasuren et al., 2020]
τ_H	$\frac{9}{100}$	[Oliver et al., 2022]
τ_D	$\frac{8}{1000}$	Calculé

TABLE 4.1 – Paramètres scalaires du modèle

Variable	Expression
$\beta(t, \alpha)$	β_m de [Richard et al., 2021]
$\gamma_I(\alpha)$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\alpha - 17))}$
$\sigma_R(\tilde{\alpha})$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 180))}$
$\sigma_V(\tilde{\alpha})$	$\frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 180))}$
$\theta(t)$	Calculé
$\theta_R(t, \tilde{\alpha})$	$\theta(t) \times \frac{1}{1 + \exp(-(\tilde{\alpha} - 21))}$

TABLE 4.2 – Paramètres fonctionnels du modèle

En nous appuyant sur les valeurs des paramètres données dans [Oliver et al., 2022], nous avons fixé $\tau_A = (1 - p_a)p_H = 0.09$.

Le coefficient τ_D est calculé à l'aide des données de Santé Publique France Geodes. Parmi les données mises à disposition par ce service, on peut obtenir le nombre quotidien de décès suite à une infection par la COVID-19 ainsi que le nombre de personnes hospitalisées à une date fixée dans une région donnée. Ainsi, en se concentrant sur les données issues de la région Auvergne-Rhône-Alpes sur l'année 2021, il est possible de calculer la proportion d'individus hospitalisés au jour t qui décèdent de leur infection. En prenant la moyenne de cette expression sur toute l'année 2021, on en déduit la valeur de $\tau_D = 0.008$.

Dans nos simulations, β est pris indépendant du temps. La valeur de $\beta(\alpha)$ correspond à l'expression de β_m présentée dans l'équation (9) et la Figure 2.A de [Richard et al., 2021]. Son

expression est la suivante :

$$\beta : \alpha \mapsto \begin{cases} 0.2 \times \frac{3}{5.65} \times (\alpha - 5.65)^2 \times e^{-\left(\frac{\alpha}{6.5}\right)^3} & \text{si } \alpha \leq 5.2 \\ 0.2 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{(\alpha-5.2)} \times \frac{3}{5.65} \times (\alpha - 5.65)^2 \times e^{-\left(\frac{\alpha}{6.5}\right)^3} & \text{si } \alpha > 5.2 \end{cases}$$

Sa forme est présentée en Figure 4.1.

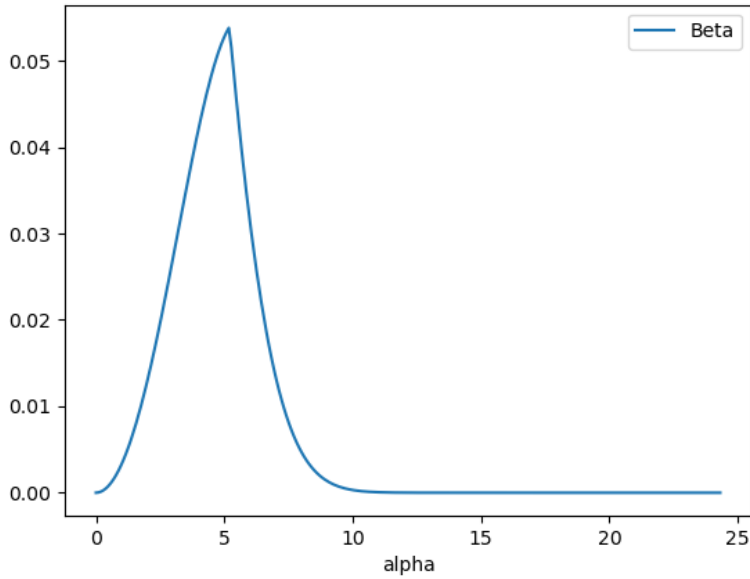


FIGURE 4.1 – Taux de transmission β de la maladie en fonction de l'âge de maladie α .

L'expression de $\theta(t)$ est obtenue à l'aide des données de vaccination mises à disposition par l'assurance maladie AMELI sur le site DataVaccin-COVID. Cette base de données nous permet de visualiser le taux de vaccination hebdomadaire à l'échelle de l'Isère sur l'année 2021. La base de données fait la distinction entre la première et la dernière injection de vaccin. La vaccination est pour l'instant modélisée dans notre étude par une seule injection. Nous avons donc décidé de sélectionner les données correspondant à la première injection dans cette base. A partir de ces données, nous utilisons une méthode globale d'interpolation par fonction à base radiale, expliquée dans 2.1.2, afin d'obtenir un taux de vaccination à tout temps sur une année. On prolonge ensuite de manière périodique ce taux de vaccination sur chaque année. La forme de θ obtenue est présentée en Figure 4.2.

Dans [Richard et al., 2021], les taux de rétablissement γ sont choisis comme des fonctions indicatrices de l'âge. Nous avons choisi de remplacer ces indicatrices par une fonction sigmoïde dans notre étude. Cela offre une alternative continue à leur choix de fonction. De la même manière, les paramètres σ_R , σ_V et θ_R sont modélisés par une fonction sigmoïde en âge.

Une fonction sigmoïde est de la forme

$$x \mapsto \frac{k}{1 + e^{-k(x-x_0)}}$$

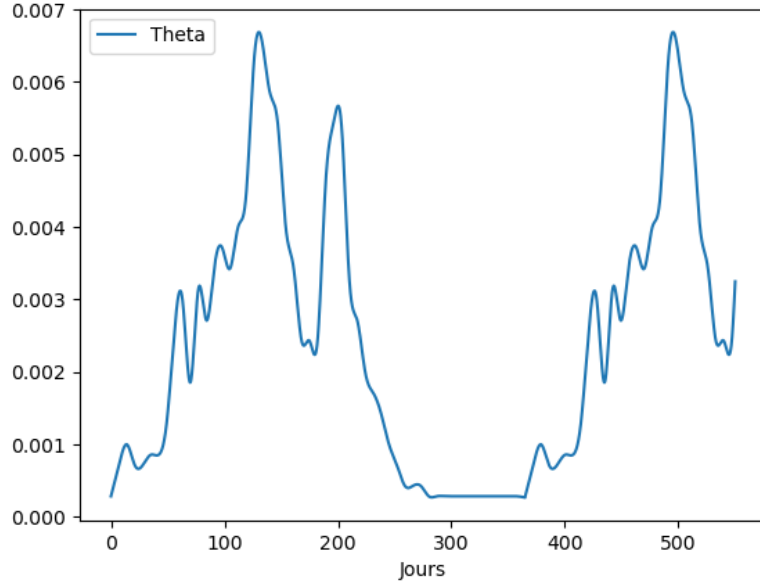


FIGURE 4.2 – Taux de vaccination θ des individus S et I asymptomatiques en fonction du temps.

avec $k > 0, x_0 \in \mathbb{R}$. Il s'agit d'une fonction qui varie sur \mathbb{R} entre 0 et k . Pour tous nos paramètres, l'amplitude de la sigmoïde est fixé à $k = 1$. Pour $x = x_0$, la sigmoïde vaut alors $\frac{1}{2}$. Pour chaque paramètre, nous avons choisi x_0 de sorte à correspondre à la durée moyenne de passage dans le compartiment correspondant. Cette correspondance est justifiée dans la section suivante. Ainsi, pour les paramètres σ_R et σ_V , x_0 est fixé à 180 jours. En effet, on observe encore aujourd'hui que le virus est biannuel. La perte d'immunité se fait donc en moyenne en une demi-année, soit 180 jours. Pour γ_I , la valeur $x_0 = 17$ jours provient de [Richard et al., 2021]. Dans le terme sigmoïde de θ_R , on a $x_0 = 21$ jours. En effet, en France, il était recommandé d'attendre 3 semaines après avoir été infecté avant de se faire vacciner.

4.1.2 Justification de la forme des sigmoïdes

L'objectif de cette partie est de justifier le choix d'une fonction sigmoïde pour la perte d'immunité progressive dans le compartiment V .

On rappelle également la fonction de Heaviside K définie par

$$K : x \mapsto \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{si } x < 0 \end{cases}$$

Considérons l'équation différentielle localisée :

$$\frac{dV_l}{dt} = -\sigma_l V_l + Q(t)$$

où $Q(t) = qK(t)$, $K(t)$ est la fonction de Heaviside et avec pour condition initiale $V_l(0) = 0$.

La solution de cette équation est

$$V_l(t) = \frac{q}{\sigma_l}(1 - e^{-\sigma_l t}) \quad (4.1)$$

de limite q/σ_l en $+\infty$

Physiquement, $1/\sigma_l$ est la constante de temps du compartiment. Au temps $1/\sigma_l$, le nombre d'individus dans le compartiment V_l sera égal à 63 % de q/σ_l .

Considérons maintenant le système distribué en âge :

$$\frac{\partial V}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial \tilde{\alpha}} = -\sigma_V(\tilde{\alpha})V \quad (4.2)$$

avec la condition aux limites $V(t, 0) = Q(t)$ et $V(0, \tilde{\alpha}) = 0$.

Notons $V_\infty(\tilde{\alpha})$ la solution de cette équation à l'équilibre. On a alors la propriété suivante :

Lemme 4.1. Supposons que

$$\int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha} = 1/\sigma_l.$$

Alors on a

$$\int_0^\infty V_\infty(\tilde{\alpha}) d\tilde{\alpha} = \frac{q}{\sigma_l}.$$

Démonstration. On a

$$V_\infty(\tilde{\alpha}) = e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} q.$$

D'où

$$\int_0^\infty V_\infty(\tilde{\alpha}) d\tilde{\alpha} = q \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha} = \frac{q}{\sigma_l}.$$

□

Dans le cas d'une sigmoïde, on a le résultat suivant :

Lemme 4.2. Supposons que

$$\sigma_V(\tilde{\alpha}) = \frac{k}{1 + e^{-k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}}$$

On a alors

$$\lim_{\sigma_l \rightarrow +\infty} \int_0^\infty e^{-\int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'} d\tilde{\alpha} - 1/\sigma_l = 0.$$

Démonstration. Soit pour $\tilde{\alpha} > 0$, $L(\tilde{\alpha}) = \int_0^{\tilde{\alpha}} \sigma_V(\tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$.

Alors on a

$$\begin{aligned} L(\alpha) &= \int_0^{\tilde{\alpha}} \frac{k}{1 + e^{-k(\tilde{\alpha}' - \frac{1}{\sigma_l})}} d\tilde{\alpha}' \\ &= \int_0^{\tilde{\alpha}} \frac{k e^{k(\tilde{\alpha}' - \frac{1}{\sigma_l})}}{1 + e^{k(\tilde{\alpha}' - \frac{1}{\sigma_l})}} d\tilde{\alpha}' \\ &= \left[\ln(1 + e^{k(\tilde{\alpha}' - \frac{1}{\sigma_l})}) \right]_0^{\tilde{\alpha}} \\ &= \ln(1 + e^{k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}) - \ln(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}) \end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned}
\int_0^\infty e^{-L(\tilde{\alpha})} d\tilde{\alpha} &= \int_0^\infty \frac{1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}}{1 + e^{k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}} d\tilde{\alpha} \\
&= (1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}) \int_0^\infty \frac{e^{-k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}}{1 + e^{-k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}} d\tilde{\alpha} \\
&= -\frac{(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})}{k} \left[\ln(1 + e^{-k(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}) \right]_0^\infty \\
&= \frac{(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})}{k} \ln(1 + e^{\frac{k}{\sigma_l}})
\end{aligned}$$

Or

$$\begin{aligned}
\ln(1 + e^{\frac{k}{\sigma_l}}) &= \ln(e^{\frac{k}{\sigma_l}}(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})) \\
&= \frac{k}{\sigma_l} + \ln(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})
\end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned}
\frac{(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})}{k} \ln(1 + e^{\frac{k}{\sigma_l}}) - \frac{1}{\sigma_l} &= \frac{(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}})}{k} \left(\frac{k}{\sigma_l} + \ln(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}) \right) - \frac{1}{\sigma_l} \\
&= \frac{1}{k} \ln(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}) + \frac{e^{-\frac{k}{\sigma_l}}}{k} \left(\frac{k}{\sigma_l} + \ln(1 + e^{-\frac{k}{\sigma_l}}) \right) \xrightarrow{\sigma_l \rightarrow +\infty} 0
\end{aligned}$$

□

De plus, dans le cas où $\sigma_V(\tilde{\alpha}) = \frac{1}{1 + e^{-(\tilde{\alpha} - \frac{1}{\sigma_l})}}$, le comportement asymptotique de $t \mapsto V_l(t)$ et de $t \mapsto \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$ coïncident. Cependant, le régime transitoire est différent. La Figure 4.3 permet d'observer ce phénomène. Les courbes sont obtenues avec $q = 0.05$ et $\sigma_l = \frac{1}{60}$. La courbe V_l correspond à l'expression (4.1). La courbe Int_V correspond à l'intégrale en âge tronquée à 400 de la solution de (4.2) obtenue numériquement par un schéma de différence finies de type *upwind*. L'intégrale en âge est obtenue numériquement via une méthode des rectangles sur l'intervalle $[0, 400]$ en âge.

Ainsi, le choix de la forme de la perte d'immunité σ_V sous forme de sigmoïde permet d'assurer la cohérence entre la solution asymptotique du modèle localisé et l'intégrale de la solution d'équilibre du système distribué en âge, d'après le lemme 4.1. De la même manière, on choisit les fonctions σ_R et γ_I sous forme de sigmoïde.

4.2 Simulation du modèle sans vaccination

Dans cette partie, nous simulons notre modèle sans vaccination. Le modèle sans vaccination est un cas particulier de notre modèle dans lequel les paramètres θ et θ_R sont constants égaux à 0. Nous étudions dans un premier temps le modèle sans aucune structure d'âge. Ensuite, nous étudierons l'effet de l'ajout de chaque structure en âge sur la dynamique du système. Enfin, nous analysons l'impact des deux âges combinés sur l'évolution de l'épidémie.

Dans toute cette partie, le temps de simulation est fixé à 550 jours, soit environ 18 mois, et le pas de temps Δt d'intégration temporelle est à 1 jour.

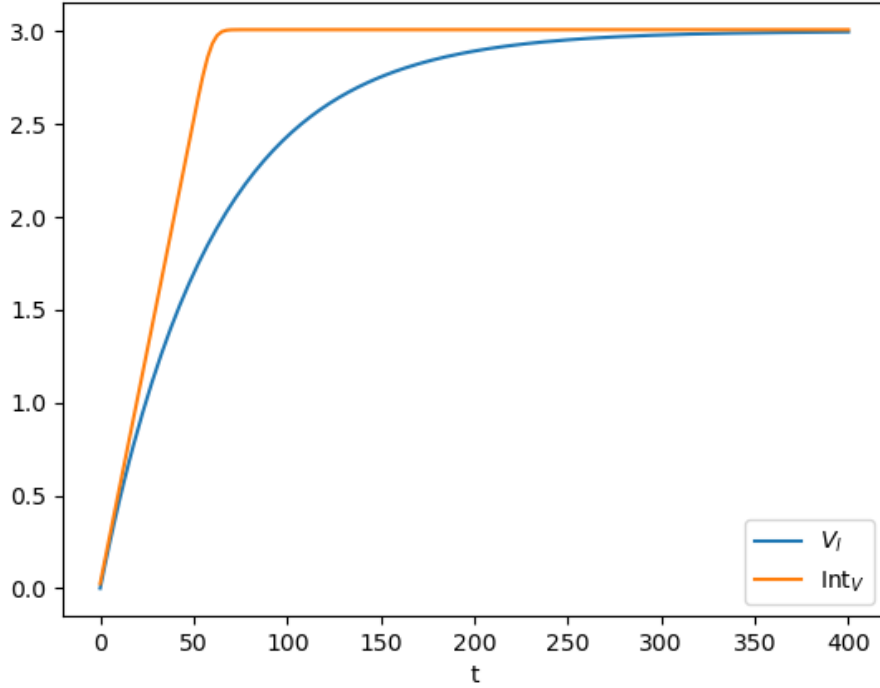


FIGURE 4.3 – Comparaison de la solution du modèle localisé avec la solution numérique du modèle distribué en âge.

4.2.1 Modèle SEHIRD sans âge

Dans le modèle SEHIRD sans âge, le modèle (1.1) devient un modèle d'EDO dans lequel on intègre les conditions au bord et on ôte le compartiment V :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -\beta(t)S(t)I(t) + \sigma_R R(t) \\ \frac{dE}{dt}(t) = \beta(t)S(t)I(t) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \gamma_I \tau_H I(t) - \gamma_H H(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) = \delta E(t) - \gamma_I I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) = (1 - \tau_H) \gamma_I I(t) + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) - \sigma_R R(t) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \end{array} \right.$$

avec la contrainte de conservation de la population

$$S(t) + E(t) + H(t) + I(t) + R(t) + D(t) = 1. \quad (4.3)$$

De plus, les paramètres β , γ_I et σ_R ont une valeur fixée à :

$$\beta(t) = 0.073, \quad \gamma_I = \frac{1}{17}, \quad \sigma_R = \frac{1}{180}.$$

Les valeurs de γ_I et σ_R sont choisies en accord avec la partie 4.1.2. La valeur de $\beta(t)$ est choisie de manière artificielle de sorte à ce que le maximum du pic d'individus infectés soit le même dans le modèle localisé que dans le modèle structuré en âge de maladie que l'on étudiera dans la section 4.2.2. Les simulations sont réalisées avec un schéma d'Euler explicite en temps. Nous utilisons l'équation (4.3) pour le calcul de S à chaque pas de temps. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.05$ et $H_0 = I_0 = R_0 = D_0 = 0$. Les résultats obtenus sont présentés en Figures 4.4 et 4.5.

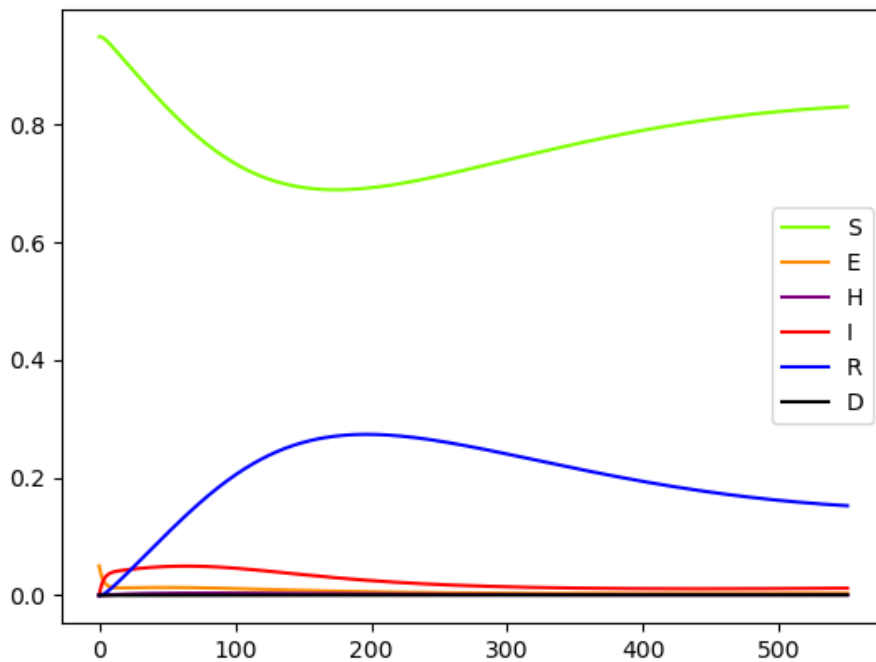


FIGURE 4.4 – Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge.

On observe un pic de la proportion des individus infectés à 5% autour du jour 65. Après ce pic, la majeure partie des infectés entre dans le compartiment R et est alors immunisée contre la réinfection. Cependant, on constate qu'une proportion non nulle d'individus est infectée tout au long de l'étude. Cela montre que le virus reste présent dans la population humaine durant la simulation avec ce modèle. La figure 4.5 nous montre l'impact sanitaire de cette infection. Lors de la vague, le pic de l'occupation hospitalière est intervenu aux alentours du jour 80. Environ 0.4% de la population occupait alors les hôpitaux. De plus, on constate que, sans mesure de confinement ou sans mesure vaccinale, 0.05% de la population initiale mourra de l'infection à l'issue de 550 jours.

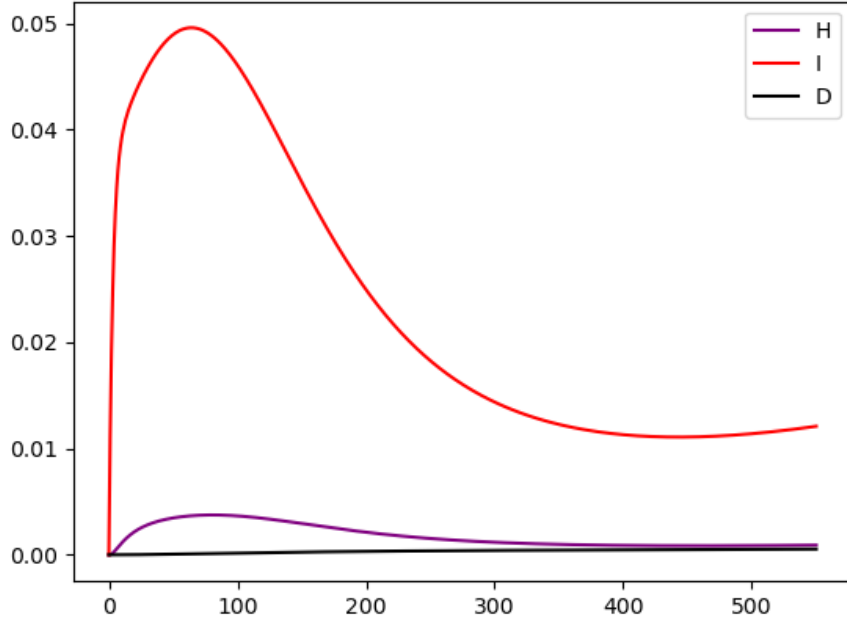


FIGURE 4.5 – Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge. Seules les courbes de H , I et D sont représentées.

A l'équilibre, le modèle 4.2.1 devient

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta S_e I_e = \sigma_R R_e \\ \beta S_e I_e = \delta E_e \\ \gamma_I \tau_H I_e = \gamma_H H_e \\ \delta E_e = \gamma_I I_e \\ (1 - \tau_H) \gamma_I I_e = (1 - \tau_D) \gamma_H H_e - \sigma_R R_e \\ \gamma_H \tau_D H_e = 0. \end{array} \right. \quad (4.4)$$

avec la contrainte

$$S_e + E_e + I_e + H_e + R_e + D_e = 1.$$

La dernière équation de (4.4) nous donne $H_e = 0$. Puis, la troisième équation nous donne $I_e = 0$. On obtient ensuite grâce à la première et la deuxième équation $R_e = E_e = 0$. Le système aboutit donc à :

$$\begin{aligned} E_e = H_e = R_e = I_e &= 0 \\ S_e + D_e &= 1. \end{aligned}$$

Dans la figure 4.6, nous augmentons le temps de simulation à 1000000 jours et observons que ce résultat est bien obtenu numériquement avec les valeurs de paramètres utilisées.

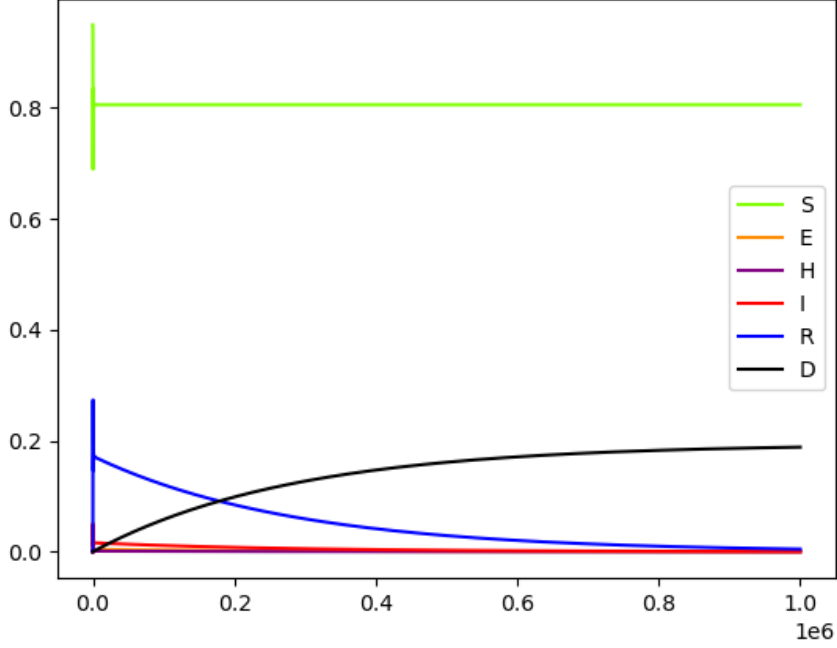


FIGURE 4.6 – Simulation du modèle SEHIRD sans structure d'âge en temps long.

4.2.2 Modèle SEHIRD avec âge de maladie

Dans ce paragraphe, nous introduisons l'âge de maladie α dans le modèle. Ainsi, I est désormais structuré en âge de maladie. Les valeurs des paramètres β et γ_I reprennent la forme de sigmoïde présentée dans la section 4.1.1. Le modèle fait alors apparaître une EDP en α sur la variable I ainsi que des termes intégraux en α . Les équations sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) + \sigma_R R(t) \\ \frac{dE}{dt}(t) = S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H I(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) \\ \frac{dR}{dt}(t) = \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) - \sigma_R R(t) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\ I(t, 0) = \delta E(t) \end{array} \right.$$

avec la contrainte de conservation de la population

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + R(t) + D(t) = 1$$

La méthode numérique pour le calcul du terme intégral est présentée dans la section 2.2.4. Le schéma semi-implicite pour la discrétisation de l'EDP en I est décrit dans la partie 2.3.3. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.04$, $I(0, \alpha) = 0.01e^{-\alpha}$ et $H_0 = R_0 = D_0 = 0$. Les résultats des simulations obtenus pour ce modèle sont présentés dans la Figure 4.7. Dans cette figure, la courbe I correspond à la fonction $t \mapsto \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha'$. On observe ici encore que la majorité de la population reste dans la catégorie Susceptible S . On constate également une unique vague de contamination. Le pic d'individus infectieux atteint les 5% de la population totale, comme dans le paragraphe précédent. Cependant, ce pic est atteint plus tôt dans la simulation. La Figure 4.8 nous permet de mieux voir l'évolution de l'épidémie sur la population considérée. On constate que le pic d'individus infectés est atteint autour du jour 13, contre 65 dans le modèle sans âge. A partir du jour 45, moins de 0.1% de la population est encore infectée. Au jour 45, 5% de la population est rétablie et immunisée contre la réinfection. Les individus perdent ensuite progressivement leur immunité et redeviennent susceptibles. Le pic d'individus hospitalisés intervient au jour 26, avec environ 0.2% de la population dans les hôpitaux. La population ayant décédé s'élève à 0.004% de la population initiale. Les Figures 4.9 et 4.10 permettent de visualiser les différences entre le comportement des populations I , H et D du modèle sans structure en âge et avec âge de maladie. On observe que la structure en âge permet de centrer les événements d'importance du point de vue sanitaire. En effet, les courbes de I et H sont plus resserrées autour de leur pic. Les Figures 4.11 et 4.12 montrent l'évolution de I en fonction du temps et de l'âge de maladie α . La Figure 4.11 est une représentation 2D de $I(t, \alpha)$. Elle met en évidence qu'au jour 30, le compartiment I est presque vide. De plus, la durée maximale de maladie est d'environ 20 jours. La Figure 4.12 fait apparaître la dépendance temporelle de $I(t, \alpha)$ pour différentes valeurs de α . On observe une répétition pour chaque α d'un pic qui s'atténue avec l'âge α . Toutes les courbes s'estompent autour du jour 50.

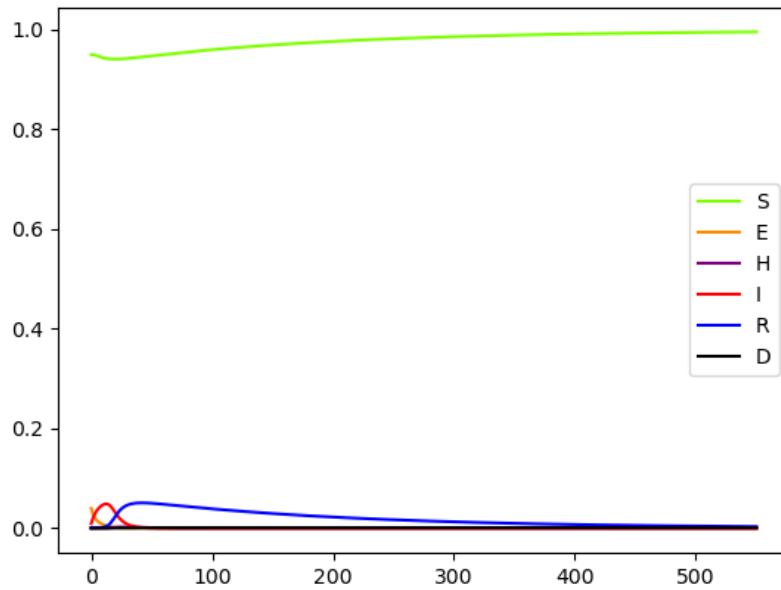


FIGURE 4.7 – Simulation du modèle SEHIRD avec âge de maladie.

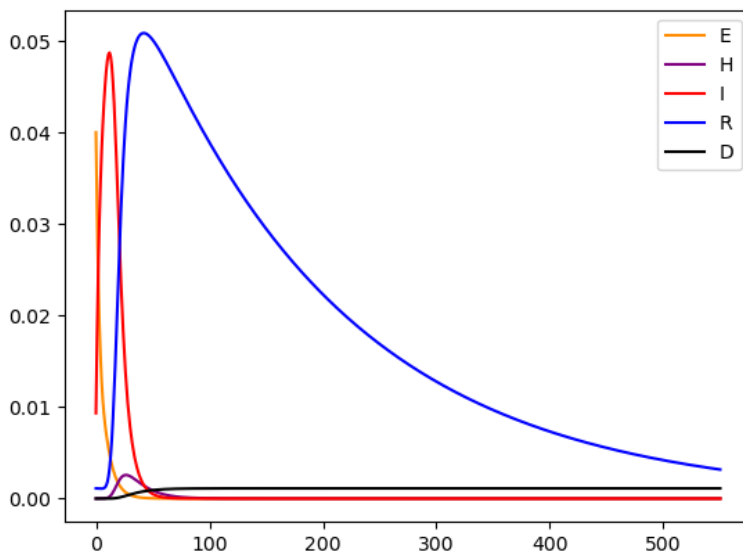


FIGURE 4.8 – Simulation du modèle SEHIRD avec âge de maladie. Seules les courbes de E, H, I, R et D sont présentées.

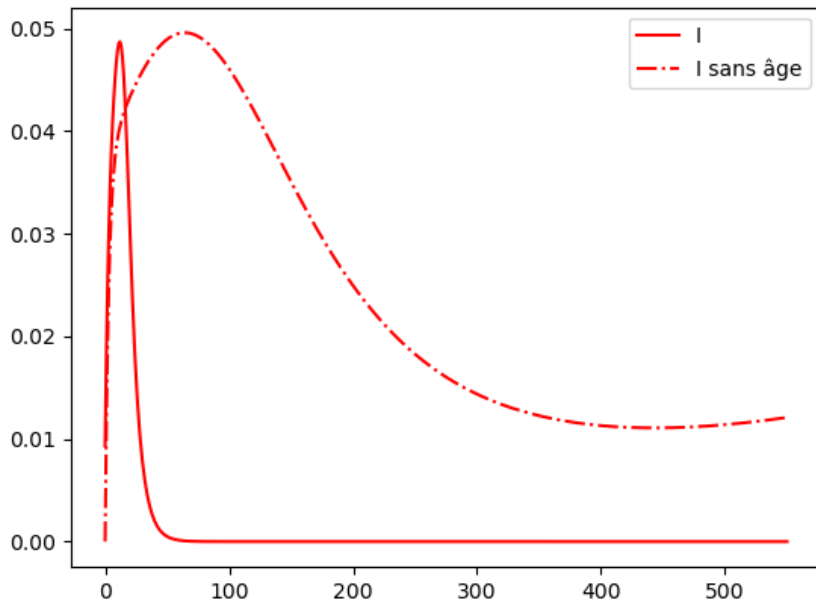


FIGURE 4.9 – Comparaison des courbes des individus Infectieux pour le modèle sans âge (I sans âge) et pour le modèle structuré en âge de maladie (I).

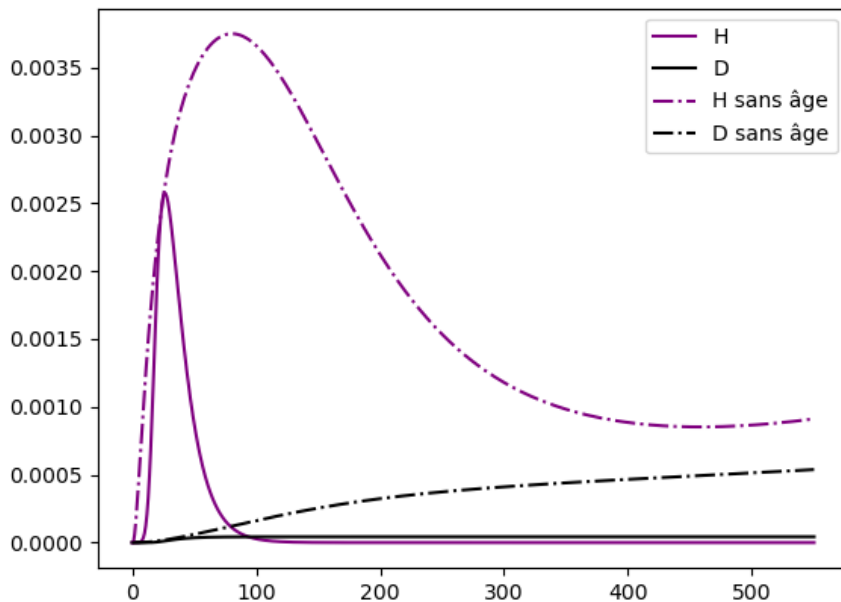


FIGURE 4.10 – Comparaison des courbes des individus Hospitalisés et Décédés dans le modèle avec âge de maladie et le modèle non structuré en âge.

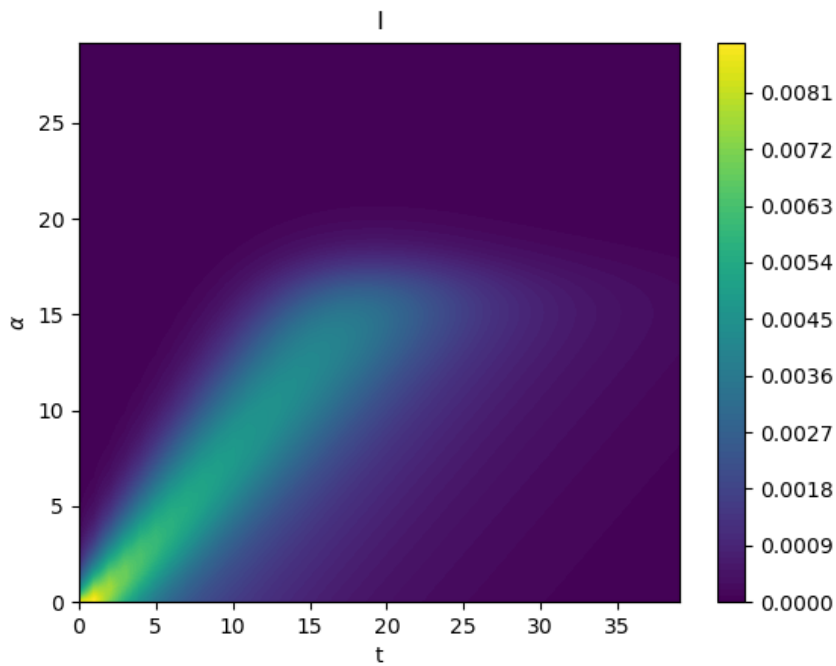


FIGURE 4.11 – Représentation de $I(t, \alpha)$ en 2D.

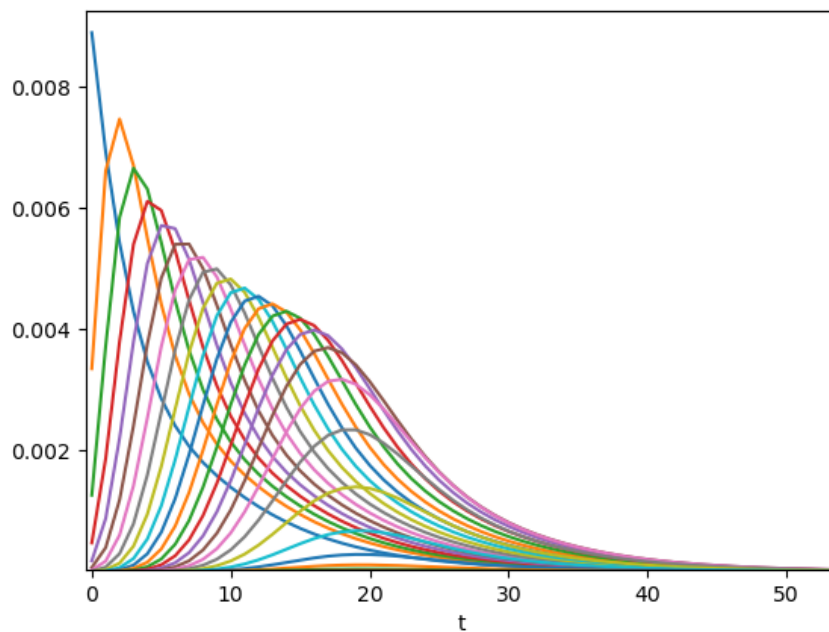


FIGURE 4.12 – Représentation de $I(t, \alpha)$ pour différentes valeurs de α . 30 valeurs de α sont représentées entre $\alpha_0 = 0$ et $\alpha = 30$ jours. La première courbe bleue correspond à l'âge α_0 , la courbe orange correspond à $\alpha_1 \approx 0.1$ jours et ainsi de suite.

4.2.3 Modèle SEHIRD avec âge d'immunité

Dans ce paragraphe, nous repartons du modèle SEHIRD introduit en section 4.2.1 et ajoutons l'âge d'immunité $\tilde{\alpha}$. Dès lors, le compartiment R des individus Rétablis est structuré en âge. Les valeurs des paramètres scalaires β et γ_I sont données dans la section 4.2.1. Cependant, σ_R est désormais une fonction de $\tilde{\alpha}$ et son expression est donnée en 4.1.1. Ainsi, le modèle fait apparaître des EDP en $\tilde{\alpha}$ avec des termes intégraux. Les équations du modèle deviennent alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -\beta S(t)I(t) + \left(\int_0^\infty \sigma_R(\tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \right) \\ \frac{dE}{dt}(t) = \beta S(t)I(t) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \gamma_I \tau_H I(t) - \gamma_H H(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) = \delta E(t) - \gamma_I I(t) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\ R(t, 0) = (1 - \tau_H) \gamma_I I(t) + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) \end{array} \right.$$

avec la contrainte

$$S(t) + E(t) + H(t) + I(t) + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1.$$

Les méthodes numériques utilisées pour l'intégration temporelle de ce modèle sont décrites dans le paragraphe 2.3.3. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.05$, $R(0, \tilde{\alpha}) = 0$ et $H_0 = I_0 = D_0 = 0$. Les résultats des simulations obtenus pour ce modèle sont présentés en Figure 4.13. Dans cette figure, la courbe R correspond à la fonction $t \mapsto \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$. L'ajout de l'âge d'immunité ne change pas de manière drastique le comportement du système. Le seul changement notable est présenté en Figure 4.14. En effet, les pentes des courbes des solutions numériques avec âge d'immunité sont plus fortes. Le premier changement de pente a lieu autour du jour 180, ce qui correspond à la durée de perte d'immunité prévue par le paramètre σ_R . Comme dans la section 4.2.2, les Figures 4.15 et 4.17 montrent l'évolution en temps et en âge du compartiment R .

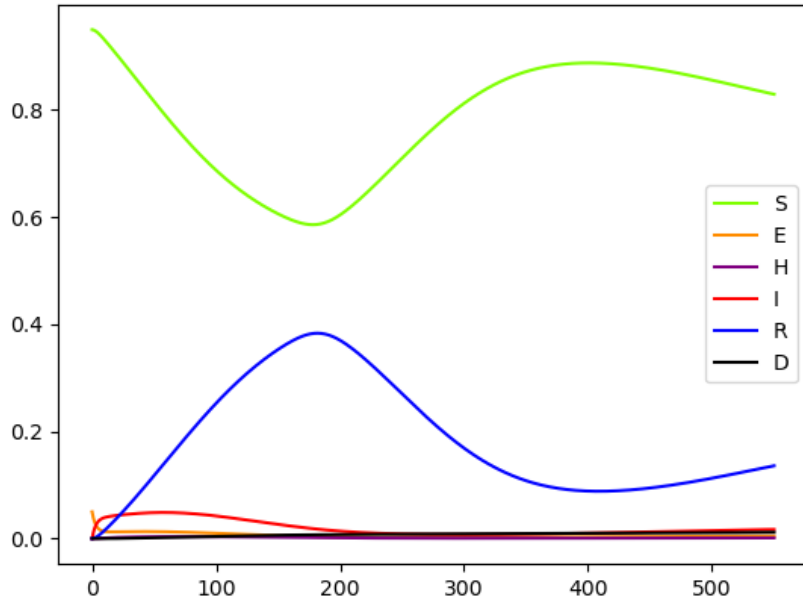


FIGURE 4.13 – Simulation du modèle SEHIRD avec âge d’immunité.

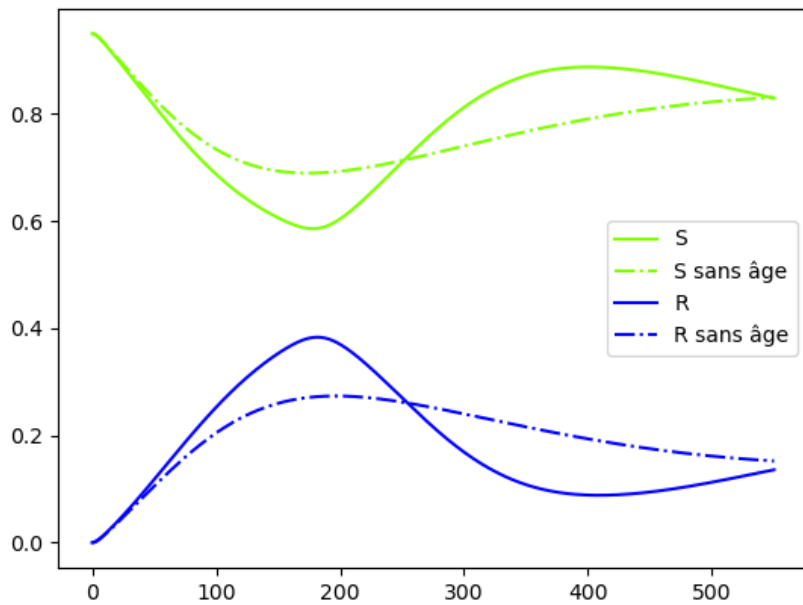


FIGURE 4.14 – Comparaison des courbes des individus Susceptibles et Rétablis dans le modèle avec âge d’immunité et le modèle non structuré en âge.

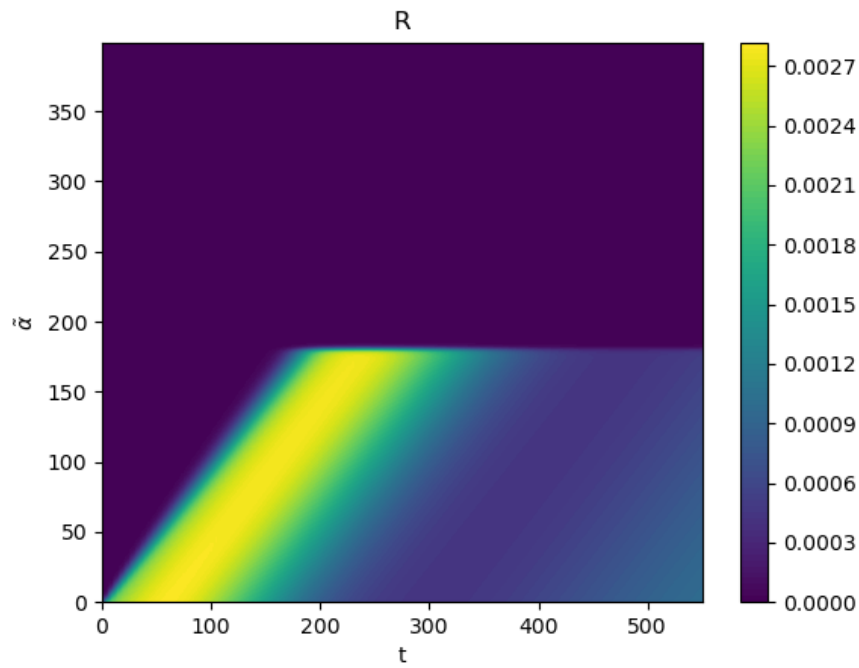


FIGURE 4.15 – Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ en 2D.

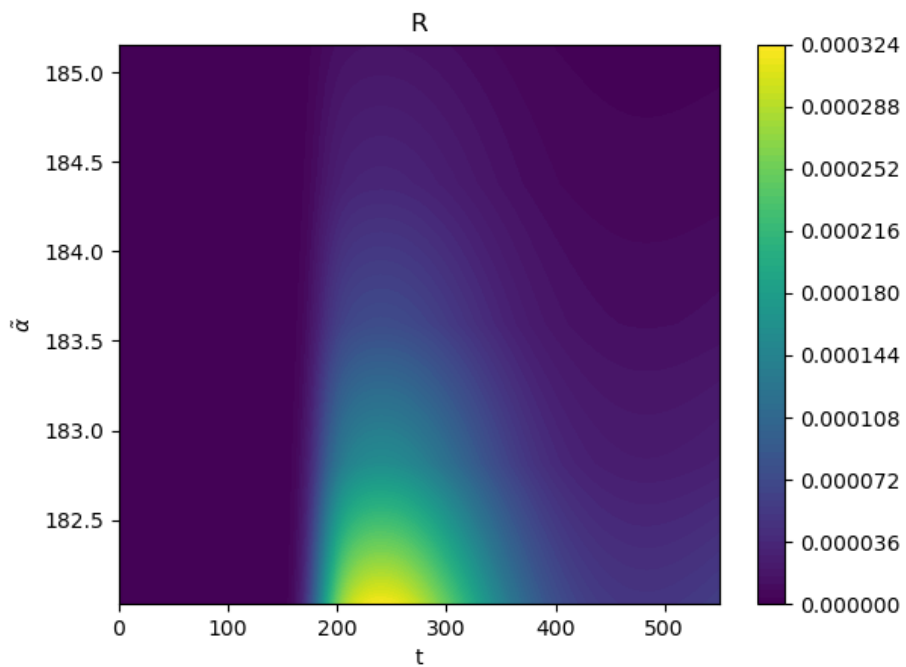


FIGURE 4.16 – Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ en 2D. Zoom sur la section $\tilde{\alpha} \in [182, 185]$.

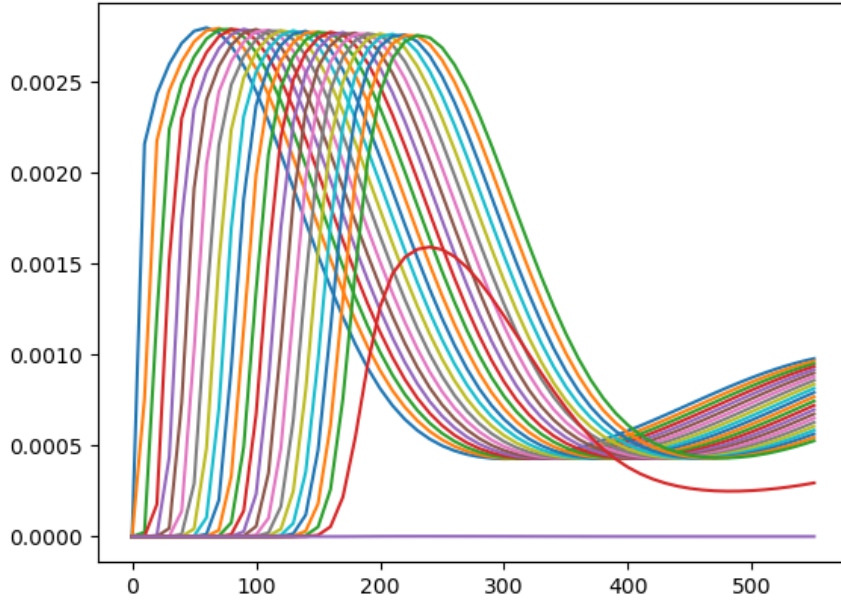


FIGURE 4.17 – Représentation de $R(t, \tilde{\alpha})$ pour différentes valeurs de $\tilde{\alpha}$. 26 valeurs de $\tilde{\alpha}$ sont représentées entre $\tilde{\alpha}_0 = 0$ et $\tilde{\alpha} = 187.5$ jours.

4.2.4 Modèle SEHIRD avec âge de maladie et âge d'immunité

Dans cette section, nous repartons du modèle SEHIRD introduit dans la section 4.2.1 et ajoutons les deux âges α et $\tilde{\alpha}$. Dès lors, les compartiments I et R sont structurés en âge. Les valeurs des paramètres β , γ_I et σ_R sont celles données en 4.1.1. Ainsi, le modèle fait apparaître des EDP en α et $\tilde{\alpha}$ avec des termes intégraux. Les équations du modèle deviennent alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) + \int_0^\infty \sigma_R(\tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' \\ \frac{dE}{dt}(t) = S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H I(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\ I(t, 0) = \delta E(t) \\ R(t, 0) = \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t). \end{array} \right.$$

avec la contrainte

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1.$$

Les méthodes numériques utilisées pour l'intégration temporelle de ce modèle sont décrites dans la section 2.3.3. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.04$, $I(0, \alpha) = 0.01e^{-\alpha}$, $R(0, \tilde{\alpha})$ défini comme expliqué dans le paragraphe 2.3.4 et $H_0 = D_0 = 0$. Les résultats des simulations obtenus pour ce modèle sont présentés en Figure 4.18 et 4.19. Dans cette figure, la courbe I correspond à la fonction $t \mapsto \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha'$ et la courbe R à $t \mapsto \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$. On observe dans ces courbes l'effet cumulé des deux âges. L'âge de maladie α permet de marquer de manière précise l'unique pic de contamination et l'âge d'immunité $\tilde{\alpha}$ met en avant l'immunité persistante des individus R . Ce modèle sans vaccination permet de conjuguer l'impact de deux structures en âge et d'obtenir la simulation d'une seule vague d'infection due à l'introduction d'un virus au sein d'une population.

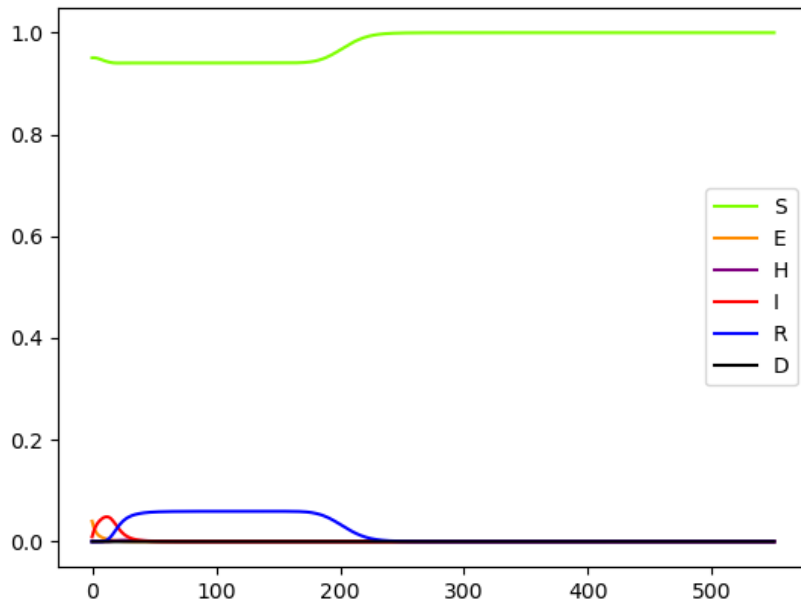


FIGURE 4.18 – Simulation du modèle SEHIRD avec deux structures en âge.

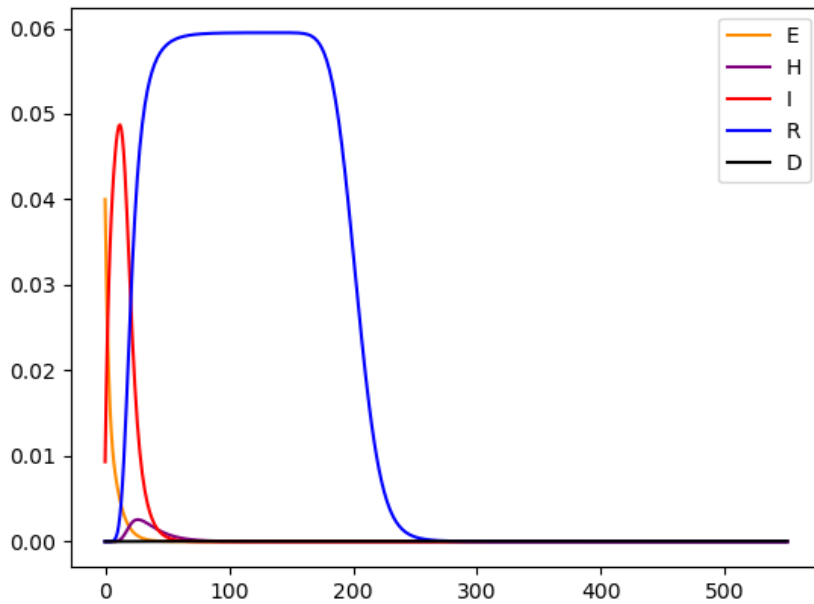


FIGURE 4.19 – Simulation du modèle SEHIRD avec deux structures en âge. La courbe S n'est pas représentée.

4.3 Simulation du modèle avec vaccination

Dans ce paragraphe, une politique vaccinale est ajoutée dans la simulation. L'expression du paramètre de vaccination θ est donnée dans 4.1.1 et sa courbe représentative est présentée en Figure 4.2. Nous étudions dans un premier temps les simulations du modèle sans structure en âge avant de considérer le modèle structuré à la fois en âge de maladie et en âge d'immunité.

4.3.1 Modèle SEHIRDV sans âge

Dans le modèle SEHIRDV sans âge, les compartiments I , R et V ne sont pas distribués en âge. Le modèle (1.1) devient alors un système d'EDO. Le système différentiel s'écrit alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -\beta(t)S(t)I(t) + \sigma_R R(t) + \sigma_V V(t) - \theta(t)S(t) \\ \frac{dE}{dt}(t) = \beta(t)S(t)I(t) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \gamma_I \tau_H I(t) - \gamma_H H(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) = \delta E(t) - \tau_A \theta(t)I(t) - \gamma_I I(t) \\ \frac{dR}{dt}(t) = (1 - \tau_H) \gamma_I I(t) + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) - \theta_R(t)R(t) - \sigma_R R(t) \\ \frac{dV}{dt}(t) = \tau_A \theta(t)I(t) + \theta_R(t)R(t) + \theta(t)S(t) - \sigma_V V(t) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \end{array} \right.$$

avec la contrainte de conservation de la population

$$S(t) + E(t) + H(t) + I(t) + R(t) + V(t) + D(t) = 1.$$

De plus, les paramètres β , γ_I , σ_R reprennent leur valeur définie en 4.2.1. La valeur des paramètres θ_R et σ_V est fixée à

$$\theta_R(t) = \frac{1}{21} \theta(t), \quad \sigma_V = \sigma_R = \frac{1}{180}.$$

Les simulations sont réalisées avec un schéma d'Euler explicite en temps. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.05$ et $H_0 = I_0 = R_0 = V_0 = D_0 = 0$. Les résultats obtenus sont présentés en Figure 4.20. Cette figure est à comparer à la Figure 4.4 qui correspond au même modèle mais sans dynamique vaccinale. La vaccination diminue de manière notable la proportion d'individus dans le compartiment S et dans une moindre mesure la proportion d'individus R . En effet, les individus susceptibles S , les individus infectieux asymptomatiques I et les individus R sont désormais sujets à la vaccination. La Figure 4.21 permet d'observer l'impact de la vaccination sur la proportion d'individus infectés. La vaccination n'intervient pas suffisamment tôt pour prévenir le pic d'individus I . Cependant, elle permet d'éradiquer la population infectieuse à partir du jour 300. En continuant la simulation jusqu'à $T = 5500$ jours, on obtient le résultat présenté en Figure 4.22. On observe dans cette figure un caractère périodique oscillatoire des compartiments S et V . Ce comportement est dû à la structure périodique du paramètre de vaccination θ .

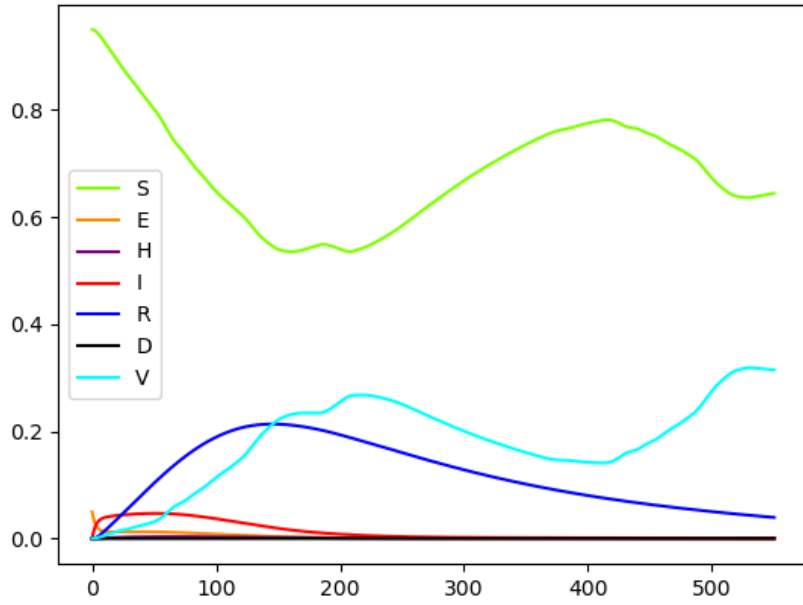


FIGURE 4.20 – Simulation du modèle SEHIRDV sans structure d'âge.

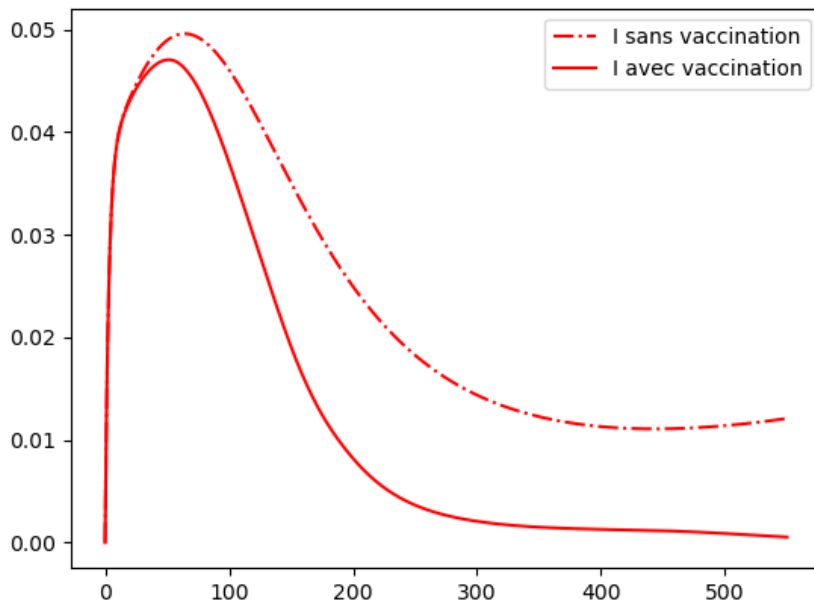


FIGURE 4.21 – Comparaison des courbes d'individus Infectieux I pour le modèle sans vaccination et le modèle avec vaccination.

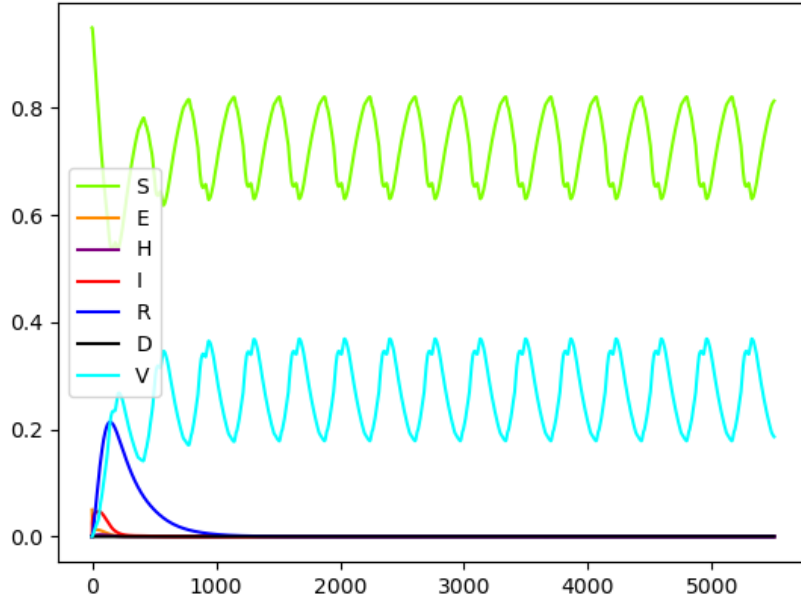


FIGURE 4.22 – Simulation du modèle SEHIRDV sans structure d'âge jusqu'à $T = 5500$ jours.

4.3.2 Modèle SEHIRDV avec âge de maladie et âge d'immunité

Dans cette section, nous considérons le modèle complet SEHIRDV introduit dans la section 1.1.3. Les valeurs des paramètres sont celles présentées dans la partie 4.1.1. Pour rappel, les équations du modèle sont :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt}(t) = -S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) + \left(\int_0^\infty (\sigma_R(\tilde{\alpha}') R(t, \tilde{\alpha}') + \sigma_V(\tilde{\alpha}') V(t, \tilde{\alpha}')) d\tilde{\alpha}' \right) - \theta(t) S(t) \\ \frac{dE}{dt}(t) = S(t) \left(\int_0^\infty \beta(t, \alpha') I(t, \alpha') d\alpha' \right) - \delta E(t) \\ \frac{dH}{dt}(t) = \int_0^\infty \gamma_I(\alpha') \tau_H I(t, \alpha') d\alpha' - \gamma_H H(t) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t, \alpha) + \frac{\partial I}{\partial \alpha}(t, \alpha) = -\gamma_I(\alpha) I(t, \alpha) - \theta(t) \tau_A I(t, \alpha) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial R}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\theta_R(t, \tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) - \sigma_R(\tilde{\alpha}) R(t, \tilde{\alpha}) \\ \frac{\partial V}{\partial t}(t, \tilde{\alpha}) + \frac{\partial V}{\partial \tilde{\alpha}}(t, \tilde{\alpha}) = -\sigma_V(\tilde{\alpha}) V(t, \tilde{\alpha}) \\ \frac{dD}{dt}(t) = \gamma_H \tau_D H(t) \\ I(t, 0) = \delta E(t) \\ R(t, 0) = \int_0^\infty (1 - \tau_H) \gamma_I(\alpha') I(t, \alpha') d\alpha' + (1 - \tau_D) \gamma_H H(t) \\ V(t, 0) = \int_0^\infty \theta(t) \tau_A I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty \theta_R(t, \alpha') R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \theta(t) S(t) \end{array} \right.$$

avec la contrainte additionnelle :

$$S(t) + E(t) + H(t) + \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha' + \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}' + D(t) = 1.$$

Les méthodes numériques utilisées pour l'intégration temporelle de ce modèle sont décrites dans la section 2.3.3. Les conditions initiales sont $S_0 = 0.95$, $E_0 = 0.04$, $H_0 = D_0 = 0$ et le choix conditions initiales en I, R et V est expliqué dans le paragraphe 2.3.4. Les résultats obtenus sont présentés en Figures 4.23 et 4.24. Dans ces figures, la courbe I correspond à la fonction $t \mapsto \int_0^\infty I(t, \alpha') d\alpha'$, la courbe R à $t \mapsto \int_0^\infty R(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$ et la courbe V à $t \mapsto \int_0^\infty V(t, \tilde{\alpha}') d\tilde{\alpha}'$. On observe les effets cumulés de la double structure en âge et de la vaccination obtenus respectivement dans la section 4.2.4 et 4.3.1. En effet, un unique pic d'infection est présent, suivi d'une proportion d'individus conservant leur immunité au cours du temps. La vaccination des individus R contribue à leur diminution progressive du jour 40 au jour 220, avant de rechuter à 0.

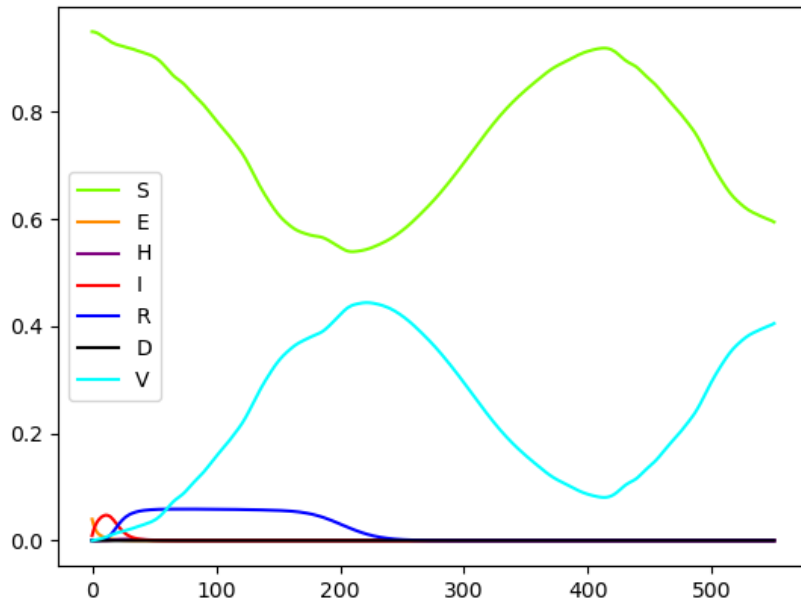


FIGURE 4.23 – Simulation du modèle SEHIRDV avec 2 structures d'âge.

La Figure 4.25 nous permet d'avoir une représentation en 2D de $V(t, \tilde{\alpha})$. On observe plusieurs lignes qui partent de l'axe $\tilde{\alpha} = 0$ dont l'intensité dépend de la valeur de θ au temps t correspondant. Ainsi les deux lignes jaunes correspondent au pic de θ représenté en Figure 4.2. On observe également que les individus perdent tous leur immunité autour de l'âge d'immunité $\tilde{\alpha} = 180$ jours, ce qui est cohérent avec notre choix de fonction de perte d'immunité σ_V .

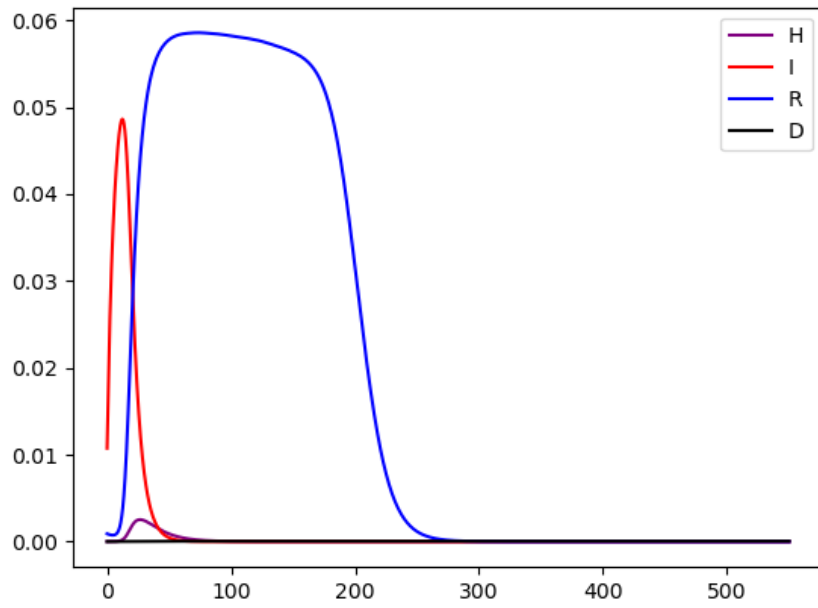


FIGURE 4.24 – Simulation du modèle SEIRDV avec 2 structures d’âge. Seules les courbes H , I , R et D sont représentées.

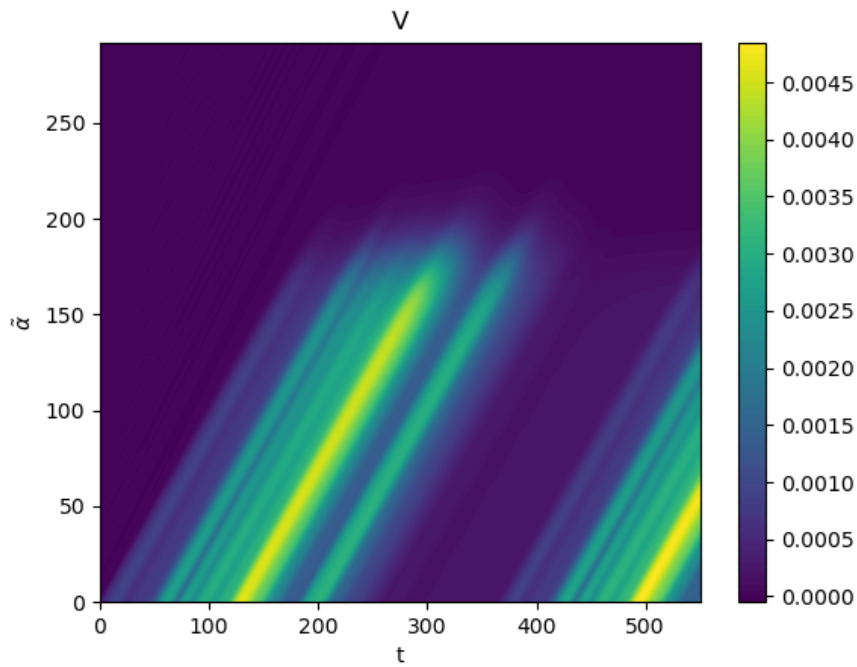


FIGURE 4.25 – Représentation de $V(t, \tilde{\alpha})$ en 2D.

Conclusions et perspectives

Conclusion générale

Comme mentionné en introduction de cette thèse, développer et implémenter des modèles mathématiques pour l'épidémiologie est une étape importante, par exemple pour la prédiction de la propagation d'un agent pathogène au sein d'une population, ou pour la mise en place de stratégies de contrôle. Les agents infectieux, viraux ou bactériens, peuvent contaminer une partie non négligeable de la population en un temps très court et menacer la vie des personnes infectées. La mise en place de mesures de prévention, pharmaceutiques ou non-pharmaceutiques, est essentielle pour atténuer l'impact d'une épidémie sur la population. Dans ce manuscrit, nous avons présenté les travaux effectués durant cette thèse. Ces travaux ont permis de proposer un modèle compartimental à 7 compartiments, incluant la vaccination et une structure en âge de maladie et en âge d'immunité. Nous avons proposé un schéma numérique de type RBF-FD pour l'approximation des opérateurs en âge, et semi-implicite pour la discrétisation en temps. Les intégrales ont été approchées par une méthode de Quasi-Monte Carlo. Nous avons démontré le caractère bien posé du système d'équations couplées régissant notre modèle dans les Théorèmes 3.1 et 3.2 sous des hypothèses raisonnables. De plus, nous avons prouvé que la proportion de population dans chaque compartiment reste positive et inférieure à 1. Nous avons finalement exploré numériquement l'impact des structures en âge sur la dynamique des compartiments ainsi que l'effet de la vaccination.

Discussion

Cette thèse n'a pas vocation à retranscrire finement la réalité observée lors de la pandémie de COVID-19. L'objectif de cette thèse est plutôt d'ordre méthodologique. Cependant, afin de garder un minimum de réalisme, les simulations numériques produites dans ce manuscrit se sont appuyées sur des données observées lors de la pandémie causée par le virus SARS-CoV-2 en Isère. Le modèle que nous avons construit dans le Chapitre 1, bien qu'incluant la vaccination, la perte d'immunité et l'âge de la maladie peut encore être amélioré. Selon la situation que l'on souhaite modéliser, des ajouts et des modifications peuvent en effet être considérées. Nous avons choisi dans notre étude de considérer une vaccination à une dose. Or, dans le cas de la pandémie de COVID-19, la vaccination s'effectuait en deux doses : une dose initiale puis un rappel entre trois semaines et un mois après la première injection. La modélisation pourrait être adaptée pour prendre en compte l'évolution de la protection entre les deux injections. De plus, nous avons également choisi de ne considérer qu'un unique variant de l'agent viral infectant la population. Cependant, dans le cas du virus SARS-CoV-2, de multiples variants ont été observés au fil des différentes vagues d'infection. Par conséquent, si

des travaux de recherche souhaitent mettre en exergue l'impact de l'introduction de nouveaux variants dans la population, il est nécessaire de repenser le modèle ainsi que l'effet de la vaccination. De la même manière, si des chercheurs souhaitent étudier l'impact de l'âge des individus sur la propagation du virus au sein d'une population, il est nécessaire d'ajouter une structure supplémentaire en âge dans le modèle. Ce manuscrit de thèse propose des bases pour l'étude générale des épidémies. Il est cependant nécessaire d'adapter le modèle construit pour observer l'impact d'un facteur précis sur l'évolution du système.

Perspectives

Estimation des paramètres et des états. Dans le contexte d'une étude concrète, il est important de calibrer au mieux les différents paramètres du modèle. Les données les plus fiables auxquelles on puisse accéder sont les données hospitalières ainsi que le nombre de décès suite à une infection par le pathogène. Il est donc pertinent d'étudier de manière théorique l'identifiabilité des paramètres et des états du modèle. Si l'identifiabilité est assurée, il serait intéressant de confronter le modèle aux données d'admissions hospitalières et de décès afin d'estimer les différents paramètres du modèle ainsi que d'estimer les compartiments non observables. Cependant, la collection et le prétraitement des données nécessaires à la calibration est une étape qui peut être délicate dans ce contexte.

Ajout d'une structure spatiale. La prise en compte du mouvement spatial des populations est un axe qui est également pertinent. En effet, les déplacements quotidiens des individus constituent un facteur majeur dans la propagation d'une épidémie. Les épidémiologistes utilisent deux types de modèle pour prendre en compte la dimension spatiale du problème. La première méthode consiste à diviser la région étudiée en N_x zones sur lesquelles un modèle de type SIR est implémenté. Un terme de déplacement entre les zones j et k pour $1 \leq j, k \leq N_x$ est ajouté pour décrire la mobilité des individus entre ces zones. Ainsi, dans [Danon et al., 2009], la population de Grande-Bretagne est découpée selon les districts électoraux du Royaume Uni. Sur chaque district, un modèle SEIR est implémenté. Les auteurs étudient l'influence du mouvement quotidien routinier de la population puis évaluent l'impact de la mise en place d'un mouvement aléatoire de la population sur la propagation d'un virus de type variole ou grippe. Dans [Aràndiga et al., 2020], les auteurs étudient la propagation de la COVID-19 en Espagne et segmentent le pays en 3214 zones de mobilité dans lesquelles un modèle SAIR est implémentée avec un terme de transfert entre chaque zone. Dans [Guan et al., 2020], les auteurs étudient la propagation du virus de la COVID-19 en France en proposant un modèle SIDUHR^{+/-} avec terme de transfert entre chaque région administrative française. La deuxième méthode utilisée pour prendre en compte la dimension spatiale en épidémiologie est d'ajouter une structure spatiale continue dans le modèle. La simulation du mouvement des individus est alors modélisée par l'ajout d'un terme différentiel en espace dans le modèle. Ce terme différentiel est généralement choisi comme étant un opérateur de diffusion de la forme $a(x)\Delta$, où Δ est l'opérateur laplacien en espace. Dans [Chekroun and Kuniya, 2020b], un modèle SIR structuré en âge d'infection et en espace est étudié. Le mouvement des individus S , I et R est modélisé par un opérateur de diffusion de la forme $d\Delta$, où d est une constante. Dans [Oliver et al., 2022], les auteurs considèrent un modèle SIDUHR^{+/-} structuré en espace pour étudier la propagation du virus de la COVID-19 en Isère. Les compartiments S , I^- , R^- et R^+ sont éligibles au mouvement. Le terme spatial est mis sous la forme $\nabla(k(x, t)\nabla)$. Dans [Roques, 2013], l'auteur propose une modélisation pour le facteur $a(x)$. Si la population

résidant à la position x parcourt la distance moyenne $D(x)$ en une durée $\Delta\tau$, alors a est de la forme

$$a(x) = \frac{D(x)^2}{\Delta\tau}.$$

Des données INSEE permettent de déterminer si un individu travaille dans sa ville de résidence, dans une autre ville de son département de résidence, dans un autre département de sa région de résidence, dans une autre région de France ou dans un autre pays. A partir de ces données, il est possible de construire une fonction $D(x)$ et de l'appliquer à notre modèle. Ainsi, on pourrait ajouter un opérateur de la forme $a(x)\Delta$ pour les compartiments S, E, I, R et V afin de prendre en compte une structure spatiale dans le modèle. Les individus des compartiments H et D , représentant respectivement les individus Hospitalisés et Décédés, ne sont pas susceptibles de se déplacer. La dépendance du taux de transmission β en espace peut également être étudiée. Il serait notamment intéressant d'étudier l'impact de confinements locaux de la population dans des zones de la région étudiée sur l'évolution de l'épidémie. Nous avons évoqué jusqu'à présent la modélisation du mouvement de la population par un terme de diffusion, mais il est également possible de considérer l'ajout d'un terme d'advection de la forme $c(x)\nabla$. Ce choix de modélisation permettrait de modéliser les flux de population vers leur lieu de travail en journée, et vers leur lieu de résidence le soir. Il s'agit d'une alternative continue aux méthodes de division en zones présentées au début de ce paragraphe. Une étude théorique et numérique de ces modèles structurés en espace serait donc justifiée.

Ajout d'une structure en âge des individus. Une structuration en âge des individus est également une piste d'exploration judicieuse. En effet, l'âge des individus est un facteur très important dans la réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination et dans la forme des contacts entre individus. Ainsi, il serait pertinent de réfléchir à la dépendance des fonctions de tous les paramètres en la variable d'âge a . Les paramètres de perte d'immunité σ_R et σ_V sont les premiers paramètres affectés par l'âge des individus. Les personnes dites "à risque", dont les personnes âgées, ont tendance à avoir une mémoire immunitaire moins forte que les autres individus et donc leur perte d'immunité serait plus rapide. De plus, le taux de transmission β serait également fortement impactée. En effet, ce taux de transmission permettrait de prendre en compte les interactions entre individus par tranche d'âge. Si on note a l'âge des individus, le terme de contamination entre les individus S d'âge a et les individus I de tout âge serait de la forme :

$$-S(t) \left(\int_0^\infty \left[\int_0^\infty \beta(t, \alpha', a, a') I(t, \alpha', a') d\alpha' \right] da' \right).$$

Le terme $\beta(t, \alpha', a, a')$ retranscrit le taux de contamination lors d'un contact entre un individu S d'âge a et un individu I d'âge a' d'âge de maladie α' pondéré par la probabilité d'un tel contact au temps t . Ainsi, l'expression de la fonction β requiert l'analyse des contacts entre les individus selon leurs âges. Le résultat de telles analyses peut se mettre sous la forme de matrices de contact. comme dans les travaux de [Verelst et al., 2021]. De plus, la structuration en âge a permettrait également de modifier le paramètre de vaccination θ . En cas de crise, il peut s'avérer judicieux de privilégier la vaccination d'une partie de la population avant d'étendre la vaccination à l'ensemble de la population. Cette étude permettrait d'observer si une stratégie de vaccination basée sur l'âge des individus aurait plus d'impact qu'une autre stratégie sur la propagation d'une épidémie. De la même manière que pour les modèles structurés en espace, une étude théorique et numérique des modèles structurés en âge des individus est également pertinente.

Contrôlabilité du système. L'étude théorique de la contrôlabilité du système est aussi une direction intéressante de recherche. En effet, la crise sanitaire a soulevé le problème du manque de places ainsi que du manque de personnel dans les hôpitaux. Si le système est contrôlable, il serait pertinent de déterminer les stratégies de vaccination ou les mesures de confinement optimales pour limiter le nombre d'admissions dans les hôpitaux ou le nombre de décès suite à l'infection par l'agent pathogène. Ces résultats pourraient être utilisés dans le cadre de l'aide à la prise de décision afin de limiter le risque sanitaire encouru par la population lors d'une crise sanitaire telle que celle de la COVID-19.

Propriétés du schéma numérique. Enfin, il serait également intéressant d'étudier les propriétés du schéma numérique que nous avons proposé dans cette thèse. Nous avons en effet choisi d'implémenter un schéma d'Euler semi-implicite en temps afin de contourner d'éventuels problèmes de stabilité rencontrés lorsque les méthodes RBF-FD sont employées dans le cas des équations différentielles hyperboliques sans opérateur de dissipation, comme expliqué dans la partie 2.4 de [Flyer et al., 2016]. L'étude théorique d'un tel schéma n'a, à notre connaissance, pas encore été réalisée.

Bibliographie

- [Abbasi, 2015] Abbasi, N. (2015). Solving the advection pde in explicit fctcs, lax, implicit fctcs and cranknicolson methods for constant and varying speed. accuracy, stability and software animation. msc project. *Mechanical engineering department University of California, Irvine*.
- [Allen, 2008] Allen, L. J. (2008). An introduction to stochastic epidemic models. In *Mathematical epidemiology*, pages 81–130. Springer.
- [Anderson and May, 1985] Anderson, R. and May, R. (1985). Age-related changes in the rate of disease transmission : implications for the design of vaccination programmes. *Epidemiology & Infection*, 94(3) :365–436.
- [Aràndiga et al., 2020] Aràndiga, F., Baeza, A., Cordero-Carrión, I., Donat, R., Martí, M. C., Mulet, P., and Yáñez, D. F. (2020). A spatial-temporal model for the evolution of the covid-19 pandemic in spain including mobility. *Mathematics*, 8(10) :1677.
- [Arino and Van Den Driessche, 2006] Arino, J. and Van Den Driessche, P. (2006). Time delays in epidemic models. *Delay Differential Equations and Applications. NATO Science Series. Dordrecht : Springer Netherlands*, 6 :539–578.
- [Barbarossa et al., 2018a] Barbarossa, M. V., Polner, M., and Röst, G. (2018a). Temporal evolution of immunity distributions in a population with waning and boosting. *bioRxiv*.
- [Barbarossa et al., 2018b] Barbarossa, M. V., Polner, M., Röst, G., et al. (2018b). Temporal evolution of immunity distributions in a population with waning and boosting. *Complexity*, 2018.
- [Barbarossa and Röst, 2015] Barbarossa, M. V. and Röst, G. (2015). Immuno-epidemiology of a population structured by immune status : a mathematical study of waning immunity and immune system boosting. *Journal of mathematical biology*, 71 :1737–1770.
- [Barbour, 1980] Barbour, A. (1980). Density-dependent markov population processes. *Advances in Applied Probability*, 12(3) :547–548.
- [Barnett, 2015] Barnett, G. A. (2015). *A robust RBF-FD formulation based on polyharmonic splines and polynomials*. PhD thesis, University of Colorado Boulder.
- [Batool and Bajcinca, 2021] Batool, I. and Bajcinca, N. (2021). Well-posedness of a coupled pde–ode model of stem cell lineage involving homeostatic regulation. *Results in Applied Mathematics*, 9 :100135.
- [Bentley, 1975] Bentley, J. L. (1975). Multidimensional binary search trees used for associative searching. *Communications of the ACM*, 18(9) :509–517.
- [Bhattacharya and Adler, 2012] Bhattacharya, S. and Adler, F. R. (2012). A time since recovery model with varying rates of loss of immunity. *Bulletin of mathematical biology*, 74 :2810–2819.
- [Billingsley, 2017] Billingsley, P. (2017). *Probability and measure*. John Wiley & Sons.
- [Blandfort, 2015] Blandfort, P. (2015). Mathematical modeling of synaptic transmission at chemical synapses [master thesis]. *Technische Universität Kaiserslautern*.

- [Boëlle et al., 2020] Boëlle, P.-Y., Delory, T., Maynadier, X., Janssen, C., Piarroux, R., Pichenot, M., Lemaire, X., Baclet, N., Weyrich, P., Melliez, H., et al. (2020). Trajectories of hospitalization in covid-19 patients : an observational study in france. *Journal of clinical medicine*, 9(10) :3148.
- [Brauer et al., 2012] Brauer, F., Castillo-Chavez, C., and Castillo-Chavez, C. (2012). *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 2. Springer.
- [Britton et al., 2019] Britton, T., Pardoux, E., Ball, F., Laredo, C., Sirl, D., and Tran, V. C. (2019). *Stochastic epidemic models with inference*, volume 132. Springer.
- [Byambasuren et al., 2020] Byambasuren, O., Cardona, M., Bell, K., Clark, J., McLaws, M.-L., and Glasziou, P. (2020). Estimating the extent of asymptomatic covid-19 and its potential for community transmission : systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, 5(4) :223–234.
- [Calafiore et al., 2020] Calafiore, G. C., Novara, C., and Possieri, C. (2020). A time-varying sird model for the covid-19 contagion in italy. *Annual reviews in control*, 50 :361–372.
- [Castillo-Chavez et al., 1989] Castillo-Chavez, C., Hethcote, H. W., Andreasen, V., Levin, S. A., and Liu, W. M. (1989). Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity. *Journal of mathematical biology*, 27 :233–258.
- [Cazelles et al., 2021] Cazelles, B., Champagne, C., Nguyen-Van-Yen, B., Comiskey, C., Vergu, E., and Roche, B. (2021). A mechanistic and data-driven reconstruction of the time-varying reproduction number : Application to the covid-19 epidemic. *PLoS computational biology*, 17(7) :e1009211.
- [Chalub and Souza, 2011] Chalub, F. A. and Souza, M. O. (2011). The sir epidemic model from a pde point of view. *Mathematical and Computer Modelling*, 53(7-8) :1568–1574.
- [Chatterjee et al., 2021] Chatterjee, S., Sarkar, A., Chatterjee, S., Karmakar, M., and Paul, R. (2021). Studying the progress of covid-19 outbreak in india using sird model. *Indian Journal of Physics*, 95 :1941–1957.
- [Chauhan et al., 2014] Chauhan, S., Misra, O. P., and Dhar, J. (2014). Stability analysis of sir model with vaccination. *American journal of computational and applied mathematics*, 4(1) :17–23.
- [Chekroun and Kuniya, 2020a] Chekroun, A. and Kuniya, T. (2020a). Global threshold dynamics of an infection age-structured sir epidemic model with diffusion under the dirichlet boundary condition. *Journal of Differential Equations*, 269(8) :117–148.
- [Chekroun and Kuniya, 2020b] Chekroun, A. and Kuniya, T. (2020b). An infection age-space structured sir epidemic model with neumann boundary condition. *Applicable Analysis*, 99(11) :1972–1985.
- [Chen et al., 2013] Chen, Y., Yang, J., and Zhang, F. (2013). The global stability of an sirs model with infection age. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 11(3) :449–469.
- [Danon et al., 2009] Danon, L., House, T., and Keeling, M. J. (2009). The role of routine versus random movements on the spread of disease in great britain. *Epidemics*, 1(4) :250–258.
- [De Marchi, 2013] De Marchi, S. (2013). Four lectures on radial basis functions. *Department of Mathematics, University of Padua*.
- [Demailly, 2006] Demailly, J.-P. (2006). *Analyse numérique et équations différentielles*. EDP sciences Les Ulis.
- [Dietz and Schenzle, 1985] Dietz, K. and Schenzle, D. (1985). Proportionate mixing models for age-dependent infection transmission. *Journal of mathematical biology*, 22 :117–120.

- [Duan et al., 2014] Duan, X., Yuan, S., and Li, X. (2014). Global stability of an svir model with age of vaccination. *Applied Mathematics and Computation*, 226 :528–540.
- [Dubois, 1996] Dubois, F. (1996). Introduction aux différences finies et aux éléments finis. Lecture.
- [Dyn, 1987] Dyn, N. (1987). Interpolation of scattered data by radial functions. In *Topics in multivariate approximation*, pages 47–61. Elsevier.
- [Ehrhardt et al., 2019] Ehrhardt, M., Gašper, J., and Kilianová, S. (2019). Sir-based mathematical modeling of infectious diseases with vaccination and waning immunity. *Journal of Computational Science*, 37 :101027.
- [Ethier and Kurtz, 2009] Ethier, S. N. and Kurtz, T. G. (2009). *Markov processes : characterization and convergence*. John Wiley & Sons.
- [Ferguson et al., 2020] Ferguson, N. M., Laydon, D., Nedjati-Gilani, G., Imai, N., Ainslie, K., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cucunubá, Z., Cuomo-Dannenburg, G., et al. (2020). *Report 9 : Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand*, volume 16. Imperial College London London.
- [Flaxman et al., 2020] Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A., Unwin, H. J. T., Mellan, T. A., Coupland, H., Whittaker, C., Zhu, H., Berah, T., Eaton, J. W., et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on covid-19 in europe. *Nature*, 584(7820) :257–261.
- [Flyer et al., 2016] Flyer, N., Fornberg, B., Bayona, V., and Barnett, G. A. (2016). On the role of polynomials in rbf-fd approximations : I. interpolation and accuracy. *Journal of Computational Physics*, 321 :21–38.
- [Flyer et al., 2014] Flyer, N., Wright, G. B., and Fornberg, B. (2014). Radial basis function-generated finite differences : A mesh-free method for computational geosciences. *Handbook of geomathematics*, pages 1–30.
- [Forien et al., 2020] Forien, R., Pang, G., and Pardoux, É. (2020). Estimating the state of the covid-19 epidemic in france using a non-markovian model. *medRxiv*, pages 2020–06.
- [Forien et al., 2021] Forien, R., Pang, G., and Pardoux, É. (2021). Estimating the state of the covid-19 epidemic in france using a model with memory. *Royal Society open science*, 8(3) :202327.
- [Fornberg and Flyer, 2015] Fornberg, B. and Flyer, N. (2015). *A primer on radial basis functions with applications to the geosciences*. SIAM.
- [Friedman et al., 1977] Friedman, J. H., Bentley, J. L., and Finkel, R. A. (1977). An algorithm for finding best matches in logarithmic expected time. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)*, 3(3) :209–226.
- [Galy et al., 2018] Galy, A., Loubet, P., Peiffer-Smadja, N., and Yazdanpanah, Y. (2018). La peste : mise au point et actualités [the plague : an overview and hot topics]. *Rev Med Interne*, 39(11) :863–8.
- [Gani and Lewis, 1973] Gani, J. and Lewis, P. (1973). *Point processes in epidemiology*. Stanford University. Department of Statistics.
- [Gimma et al., 2021] Gimma, A., Wong, K. L., Coletti, P., and Jarvis, C. I. (2021). Comix social contact data (france) [dataset].
- [Goldberg et al., 2021] Goldberg, Y., Mandel, M., Bar-On, Y. M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Haas, E. J., Milo, R., Alroy-Preis, S., Ash, N., and Huppert, A. (2021). Waning immunity after the bnt162b2 vaccine in israel. *New England Journal of Medicine*, 385(24) :e85.

- [Guan et al., 2020] Guan, L., Prieur, C., Zhang, L., Prieur, C., Georges, D., and Bellemain, P. (2020). Transport effect of covid-19 pandemic in france. *Annual reviews in control*, 50 :394–408.
- [Gurtin and MacCamy, 1974] Gurtin, M. E. and MacCamy, R. C. (1974). Non-linear age-dependent population dynamics. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 54 :281–300.
- [Han et al., 2022] Han, Y., Huang, J., Li, R., Shao, Q., Han, D., Luo, X., and Qiu, J. (2022). Impact analysis of environmental and social factors on early-stage covid-19 transmission in china by machine learning. *Environmental Research*, 208 :112761.
- [Hardy, 1971] Hardy, R. L. (1971). Multiquadric equations of topography and other irregular surfaces. *Journal of geophysical research*, 76(8) :1905–1915.
- [Heffernan and Keeling, 2009] Heffernan, J. and Keeling, M. J. (2009). Implications of vaccination and waning immunity. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 276(1664) :2071–2080.
- [Hlawka, 1961] Hlawka, E. (1961). Funktionen von beschränkter variatiou in der theorie der gleichverteilung. *Annali di Matematica Pura ed Applicata*, 54(1) :325–333.
- [Iliffe, 2005] Iliffe, J. (2005). *The African AIDS epidemic : A history*. Ohio University Press.
- [Inaba, 1990] Inaba, H. (1990). Threshold and stability results for an age-structured epidemic model. *Journal of mathematical biology*, 28 :411–434.
- [Jiao and Huang, 2020] Jiao, S. and Huang, M. (2020). An sihr epidemic model of the covid-19 with general population-size dependent contact rate. *Aims Mathematics*, 5(6) :6714–6725.
- [Joe and Kuo, 2008] Joe, S. and Kuo, F. Y. (2008). Constructing sobol sequences with better two-dimensional projections. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 30(5) :2635–2654.
- [Kansa, 1990a] Kansa, E. J. (1990a). Multiquadrics—a scattered data approximation scheme with applications to computational fluid-dynamics—i surface approximations and partial derivative estimates. *Computers & Mathematics with applications*, 19(8-9) :127–145.
- [Kansa, 1990b] Kansa, E. J. (1990b). Multiquadrics—a scattered data approximation scheme with applications to computational fluid-dynamics—ii solutions to parabolic, hyperbolic and elliptic partial differential equations. *Computers & mathematics with applications*, 19(8-9) :147–161.
- [Kermack and McKendrick, 1927] Kermack, W. O. and McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772) :700–721.
- [Kuipers and Niederreiter, 2012] Kuipers, L. and Niederreiter, H. (2012). *Uniform distribution of sequences*. Courier Corporation.
- [Kurtz, 1971] Kurtz, T. G. (1971). Limit theorems for sequences of jump markov processes approximating ordinary differential processes. *Journal of Applied Probability*, 8(2) :344–356.
- [Kurtz, 1976] Kurtz, T. G. (1976). Limit theorems and diffusion approximations for density dependent markov chains. *Stochastic Systems : Modeling, Identification and Optimization, I*, pages 67–78.
- [Kurtz, 1978] Kurtz, T. G. (1978). Strong approximation theorems for density dependent markov chains. *Stochastic Processes and their Applications*, 6(3) :223–240.
- [Lemieux, 2009] Lemieux, C. (2009). *Monte Carlo and Quasi-Monte Carlo Sampling*. Springer New York.

- [Li et al., 2010] Li, X.-Z., Wang, J., and Ghosh, M. (2010). Stability and bifurcation of an sirs epidemic model with treatment and age of vaccination. *Applied Mathematical Modelling*, 34(2) :437–450.
- [Lim, 2021] Lim, W. M. (2021). History, lessons, and ways forward from the covid-19 pandemic. *Lim, WM (2021). History, lessons, and ways forward from the COVID-19 pandemic. International Journal of Quality and Innovation*, 5(2) :101–108.
- [Liu et al., 2015] Liu, L., Wang, J., and Liu, X. (2015). Global stability of an seir epidemic model with age-dependent latency and relapse. *Nonlinear Analysis : real world applications*, 24 :18–35.
- [Lopez Ferber, 2024] Lopez Ferber, R. (2024). *Approches RBF-FD pour la modélisation de la pollution atmosphérique urbaine et l’estimation de sources*. PhD thesis, Université Grenoble Alpes.
- [Madych and Nelson, 1992] Madych, W. and Nelson, S. (1992). Bounds on multivariate polynomials and exponential error estimates for multiquadric interpolation. *Journal of Approximation Theory*, 70(1) :94–114.
- [Magal and McCluskey, 2013] Magal, P. and McCluskey, C. (2013). Two-group infection age model including an application to nosocomial infection. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(2) :1058–1095.
- [Mairhuber, 1956] Mairhuber, J. C. (1956). On haar’s theorem concerning chebychev approximation problems having unique solutions. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 7(4) :609–615.
- [Matoušek, 1998] Matoušek, J. (1998). On the l_2 -discrepancy for anchored boxes. *Journal of Complexity*, 14(4) :527–556.
- [McCluskey, 2010] McCluskey, C. C. (2010). Global stability for an sir epidemic model with delay and nonlinear incidence. *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 11(4) :3106–3109.
- [McCluskey, 2012] McCluskey, C. C. (2012). Global stability for an sei epidemiological model with continuous age-structure in the exposed and infectious classes. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 9(4) :819–841.
- [Micchelli, 1986] Micchelli, C. A. (1986). Algebraic aspects of interpolation. In *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, volume 36, pages 81–102.
- [Morabia et al., 2004] Morabia, A. et al. (2004). *A history of epidemiologic methods and concepts*, volume 93. Springer.
- [Okuwa et al., 2021] Okuwa, K., Inaba, H., and Kuniya, T. (2021). An age-structured epidemic model with boosting and waning of immune status. *Math. Biosci. Eng.*, 18(5) :5707–5736.
- [Oliver et al., 2022] Oliver, M., Georges, D., and Prieur, C. (2022). Spatialized epidemiological forecasting applied to covid-19 pandemic at departmental scale in france. *Systems & Control Letters*, 164 :105240.
- [Owen, 2003] Owen, A. B. (2003). Variance and discrepancy with alternative scramblings. *ACM Transactions of Modeling and Computer Simulation*, 13(4).
- [Owen, 2013] Owen, A. B. (2013). *Monte Carlo theory, methods and examples*. <https://artowen.su.domains/mc/>.
- [Owen, 2023] Owen, A. B. (2023). *Practical Quasi-Monte Carlo Integration*. <https://artowen.su.domains/mc/practicalqmc.pdf>.

- [Pawelec, 2018] Pawelec, G. (2018). Age and immunity : what is “immunosenescence”? *Experimental gerontology*, 105 :4–9.
- [Pérez-Alós et al., 2022] Pérez-Alós, L., Armenteros, J. J. A., Madsen, J. R., Hansen, C. B., Jarlhelt, I., Hamm, S. R., Heftdal, L. D., Pries-Heje, M. M., Møller, D. L., Fogh, K., et al. (2022). Modeling of waning immunity after sars-cov-2 vaccination and influencing factors. *Nature communications*, 13(1) :1614.
- [Powell, 1987] Powell, M. J. (1987). Radial basis functions for multivariable interpolation : a review. *Algorithms for approximation*, pages 143–167.
- [Powell, 1992] Powell, M. J. (1992). The theory of radial basis function approximation in 1990. *Advances in numerical analysis*, 2 :105–210.
- [Richard et al., 2021] Richard, Q., Alizon, S., Choisy, M., Sofonea, M. T., and Djidjou-Demasse, R. (2021). Age-structured non-pharmaceutical interventions for optimal control of covid-19 epidemic. *PLoS computational biology*, 17(3) :e1008776.
- [Riemann, 1867] Riemann, B. (1867). *Ueber die Darstellbarkeit einer Function durch eine trigonometrische Reihe*, volume 13. Dieterichschen Buchhandlung.
- [Roques, 2013] Roques, L. (2013). *Modèles de réaction-diffusion pour l’écologie spatiale : Avec exercices dirigés*. Editions Quae.
- [Roth, 1954] Roth, K. F. (1954). On irregularities of distribution. *Mathematika*, 1(2) :73–79.
- [Schlickeiser and Kröger, 2021] Schlickeiser, R. and Kröger, M. (2021). Analytical modeling of the temporal evolution of epidemics outbreaks accounting for vaccinations. *Physics*, 3(2) :386–426.
- [Shulgin et al., 1998] Shulgin, B., Stone, L., and Agur, Z. (1998). Pulse vaccination strategy in the sir epidemic model. *Bulletin of mathematical biology*, 60(6) :1123–1148.
- [Sobol’, 1967] Sobol’, I. M. (1967). On the distribution of points in a cube and the approximate evaluation of integrals. *Zhurnal Vychislitel’noi Matematiki i Matematicheskoi Fiziki*, 7(4) :784–802.
- [Sonveaux and Winkin, 2023] Sonveaux, C. and Winkin, J. J. (2023). State feedback control law design for an age-dependent sir model. *Automatica*, 158 :111297.
- [Starnini et al., 2017] Starnini, M., Gleeson, J. P., and Boguñá, M. (2017). Equivalence between non-markovian and markovian dynamics in epidemic spreading processes. *Physical review letters*, 118(12) :128301.
- [Stech and Williams, 1981] Stech, H. and Williams, M. (1981). Stability in a class of cyclic epidemic models with delay. *Journal of Mathematical Biology*, 11 :95–103.
- [Thomine et al., 2021] Thomine, O., Alizon, S., Boennec, C., Barthelemy, M., and Sofonea, M. (2021). Emerging dynamics from high-resolution spatial numerical epidemics. *Elife*, 10 :e71417.
- [Tudor, 1985] Tudor, D. W. (1985). An age-dependent epidemic model with application to measles. *Mathematical biosciences*, 73(1) :131–147.
- [Verelst et al., 2021] Verelst, F., Hermans, L., Vercruyssen, S., Gimma, A., Coletti, P., Backer, J. A., Wong, K. L., Wambua, J., van Zandvoort, K., Willem, L., et al. (2021). Socrates-comix : a platform for timely and open-source contact mixing data during and in between covid-19 surges and interventions in over 20 european countries. *BMC medicine*, 19 :1–7.
- [Verity et al., 2020] Verity, R., Okell, L. C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P. G., Fu, H., et al. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019 : a model-based analysis. *The Lancet infectious diseases*, 20(6) :669–677.

- [Webb, 1985] Webb, G. F. (1985). *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*. CRC Press.
- [with Lineage B. 1.351 Clusters Investigation Team et al., 2021] with Lineage B. 1.351 Clusters Investigation Team, S.-C.-. V., variant with lineage B. 1.351 clusters investigation team, S.-C.-., Calba, C., Zhu-Soubise, A., Mahdjoub-Assaad, S., Villegas-Ramirez, B., Tarantola, A., Barataud, D., King, L., Morvan, E., et al. (2021). Linked transmission chains of imported sars-cov-2 variant b. 1.351 across mainland france, january 2021. *Eurosurveillance*, 26(13) :2100333.
- [Yoon, 2001] Yoon, J. (2001). Spectral approximation orders of radial basis function interpolation on the sobolev space. *SIAM journal on mathematical analysis*, 33(4) :946–958.
- [Zaman et al., 2008] Zaman, G., Kang, Y. H., and Jung, I. H. (2008). Stability analysis and optimal vaccination of an sir epidemic model. *BioSystems*, 93(3) :240–249.