

Sobre la probabilidad de extinción en un entorno periódico

J. Math. Biol. 68 (2014) 533-548
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01266292>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

El Hadi Ait Dads

Universidad Cadi Ayyad, Departamento de Matemáticas, Marrakech, Marruecos

resumen

Para los procesos de ramificación con varios tipos en un entorno periódico, mostramos que la probabilidad de extinción es igual a 1 si y solo si la reproducibilidad es menor o igual a 1. La demostración utiliza resultados sobre el comportamiento asintótico de los sistemas cooperativos de ecuaciones diferenciales. En epidemiología, la probabilidad de extinción puede usarse como una medida periódica del riesgo epidémico. Como ejemplo, estudiamos un modelo de epidemia de SEIR linealizado y datos sobre una epidemia de sarampión en Francia. Los modelos de tiempo discreto también se discuten con posibles aplicaciones en biología de la conservación.

1. Introducción

Kendall (1948) estudió los procesos de nacimiento y muerte de un solo tipo en un entorno variable. Definimos

- $a(t)$: Fertilidad
- $b(t)$: mortalidad en el tiempo t .

A partir de un individuo en el momento t_0 , la probabilidad de extinción es

$$\omega = 1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{\infty} b(s) \exp\left[\int_{t_0}^s (b(u) - a(u)) du\right] ds}, \quad (1)$$

si la integral en el denominador es finita o infinita. En caso $a(t+T) = a(t)$ y $b(t+T) = b(t)$, $\omega = 1$ si y solo si

$$\int_0^T a(t) dt \leq \int_0^T b(t) dt.$$

Dicho de otro modo, $\omega < 1$ y ω es una función periódica de t_0 (Ball, 1983, p. 235). La expectativa del tamaño de la población es una solución de

$$\frac{dI}{dt} = (a(t) - b(t)) I(t).$$

Los procesos de nacimiento y muerte de varios tipos en un entorno constante son bien conocidos (Athreya y Ney, 1972, capítulo V). Para entornos periódicos, Klein y Macdonald (1980) estudiaron la expectativa y la varianza de poblaciones de diferentes tipos, pero no la probabilidad de extinción. Ver también (Parham y Michael, 2011). El sistema de ecuaciones para expectativas es de la forma

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - B(t)) I(t),$$

- el vector $I(t)$ es el vector de expectativas de diferentes tipos
- $A(t)$ es una matriz de fertilidad con coeficientes positivos o cero
- $-B(t)$ es una matriz cooperativa que contiene mortalidad y tasas de transferencia entre diferentes tipos.

Jagers y Nerman (1985) estudiaron los procesos de ramificación de tiempo continuo en un entorno periódico con mortalidad y fertilidad dependientes de la edad, pero solo para un tipo. El umbral se formuló en términos del parámetro maltusiano.

Siguiendo el libro de Anderson y May (1991), muchos modelistas utilizan la reproducibilidad para describir el umbral de los modelos de población y, en particular, los modelos epidémicos. Bacaër y Guernaoui (2006, sección 5) adaptaron la definición de reproducibilidad como el radio espectral de un operador de próxima generación de Diekmann y Heesterbeek (2000) al caso de los modelos periódicos. También mostraron que

$$R_0 = \frac{\int_0^T a(t) dt}{\int_0^T b(t) dt}$$

para modelos de un solo tipo como arriba. Así, Bacaër (2007, §5.2) reformuló la propiedad de umbral para procesos lineales de nacimiento y muerte a un solo tipo en un entorno periódico de la siguiente manera: $\omega = 1$ si $R_0 \leq 1$, mientras que $\omega < 1$ si $R_0 > 1$.

Para las poblaciones con varios tipos estudiadas por Klein y Macdonald (1980), R_0 se puede definir como el radio espectral del operador integral

$$u(t) \mapsto A(t) \int_0^{\infty} C(t, t-x) u(t-x) dx$$

en el espacio de las funciones continuas periódicas de periodo T . aquí

$$C(t, t-x) = Z(t)Z(t-x)^{-1}, \quad \frac{dZ}{dt} = -B(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathbb{I}$$

(la matriz de identidad). Allen y Lahodny (2012) resumieron recientemente los vínculos entre la reproducibilidad y la probabilidad de extinción para los procesos de nacimiento y muerte de varios tipos, pero en un entorno constante.

En este artículo, consideramos la misma clase de proceso de ramificación para varios tipos en un entorno periódico que Klein y Macdonald (1980). Mostramos que la probabilidad de extinción ω es igual a 1 si y solo si $R_0 \leq 1$. Esto amplía los resultados relativos a poblaciones con un solo tipo en un entorno periódico y los que conciernen a poblaciones con varios tipos en un entorno constante. En la prueba de la sección 2, vemos que el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales

que dan la probabilidad de extinción está estrechamente relacionado con el sistema lineal anterior para el vector de expectativas. La prueba luego utiliza resultados sobre el comportamiento asintótico de los sistemas cooperativos de ecuaciones diferenciales. Como ejemplo, considere en la sección 3.1 un modelo de epidemia SEIR y su linealización. La probabilidad de extinción se calcula utilizando datos de una epidemia de sarampión en Francia. La Sección 3.2 discute el caso de los modelos de tiempo discreto, que se usan en biología de la conservación para estimar la probabilidad de extinción de especies reintroducidas. La Sección 4 sugiere utilizar la probabilidad de no extinción $1 - \omega$ como una medida periódica del riesgo epidémico, además de las otras técnicas que se han propuesto en los últimos años.

2. La probabilidad de extinción

Primero considere un modelo de población lineal determinista

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - B(t))I(t), \quad (2)$$

- $I = (I_1, \dots, I_m)$
- $A(t) = (A_{k\ell}(t))$, $A_{k\ell}(t) \geq 0$, $A(t)I(t)$ es la cantidad de individuos nuevos generados por unidad de tiempo,
- $B(t) = (B_{k\ell}(t))$ con

$$B_{k\ell}(t) = -b_{k\ell}(t) \quad \forall k \neq \ell, \quad B_{\ell\ell}(t) = b_{\ell\ell}(t) + \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell}(t).$$

El sistema (2) puede ser la linealización cerca de la solución libre de enfermedad de un modelo epidémico no lineal. El vector $I(t)$ representa las poblaciones en los diversos compartimentos infectados. Los coeficientes $b_{\ell\ell}(t)$ son las tasas de salida. $b_{k\ell}(t)$ es una velocidad de transferencia entre compartimentos ($k \neq \ell$)

Suponemos que

$$b_{k\ell}(t) \geq 0, \quad \forall k \quad \forall \ell.$$

$-B(t)$ es una matriz cooperativa: sus coeficientes fuera de la diagonal son positivos o cero. Asumimos

- (H1): al menos un coeficiente de la matriz $A(t)$ es estrictamente positivo para todo t
- (H2): $M(t) = A(t) - B(t)$ es irreducible para todo t
- (H3): las matrices $A(t)$ y $B(t)$ son funciones continuas por partes, $A(t+T) = A(t)$, $B(t+T) = B(t)$
- (H4): $\exists \beta > 0$, $\forall \ell$, $\forall t$, $b_{\ell\ell}(t) \geq \beta$.

La hipótesis (H4) implica que el multiplicador de Floquet dominante del sistema

$$\frac{dZ}{dt} = -B(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathbb{I},$$

es decir, el radio espectral de la matriz con coeficientes positivos o cero $Z(T)$, es menor o igual que $\exp(-\beta T) < 1$. Ver por ejemplo Lemma 1.1 de (Inaba, 1988). La población muere si $A(t) = 0$ para todo t . La hipótesis (H4) puede debilitarse, pero de todos modos es más biológicamente realista tener una mortalidad distinta de cero en cada compartimento.

Ahora considere el proceso de nacimiento y muerte de varios tipos asociado con (2). $p(t, i_1, \dots, i_m)$ es la probabilidad de tener i_k personas en el compartimento I_k en el momento t para $1 \leq k \leq m$:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p(t, i_1, \dots, i_m) = & \sum_k \left[A_{kk}(i_k - 1) + \sum_{\ell \neq k} A_{k\ell} i_\ell \right] p(t, i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_m) \\ & + \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell} (i_\ell + 1) p(t, i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_\ell + 1, \dots, i_m) \\ & + \sum_k b_{k,k} (i_k + 1) p(t, i_1, \dots, i_k + 1, \dots, i_m) \\ & - \sum_{k,\ell} (A_{k\ell} + b_{k\ell}) i_\ell p(t, i_1, \dots, i_m), \end{aligned}$$

donde se ha omitido la dependencia temporal de los coeficientes. Este sistema rastrea lo que sucede durante un pequeño intervalo de tiempo dt . Si, por ejemplo, el sistema está en estado $(i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_m)$, entonces la probabilidad de que una persona del tipo k genere una nueva persona del mismo tipo es $A_{kk}(i_k - 1)dt$. En este caso, el sistema termina en el estado $(i_1, \dots, i_k, \dots, i_m)$. Tomar como condición inicial

$$p(t_0, i_1, \dots, i_m) = \begin{cases} 1, & (i_1, \dots, i_m) = (I_1(t_0), \dots, I_m(t_0)), \\ 0, & (i_1, \dots, i_m) \neq (I_1(t_0), \dots, I_m(t_0)). \end{cases}$$

El objetivo es calcular la probabilidad de extinción.

$$\omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p(t, 0, \dots, 0).$$

Recuerde que la ecuación (2) se verifica por la expectativa del número de personas en los diferentes compartimentos (Klein y Macdonald, 1980).

Propuesta.

- $\omega = 1$ Si $R_0 \leq 1$,
- $\omega < 1$ Si $R_0 > 1$.

Evidencia. La función generadora

$$g(t, x_1, \dots, x_m) = \sum_{i_1, \dots, i_m \geq 0} p(t, i_1, \dots, i_m) x_1^{i_1} \dots x_m^{i_m}$$

es la solución de la ecuación

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \sum_{k,\ell} [A_{k\ell}(t)x_\ell - B_{k\ell}(t)](x_k - 1) \frac{\partial g}{\partial x_\ell},$$

con la condición inicial

$$g(t_0, x_1, \dots, x_m) = x_1^{I_1(t_0)} \dots x_m^{I_m(t_0)}. \quad (3)$$

Las curvas características de esta ecuación diferencial lineal parcial de primer orden son

$$\frac{dX_\ell}{dt} = \sum_k [A_{k\ell}(t)X_\ell - B_{k\ell}(t)](1 - X_k). \quad (4)$$

Entonces

$$\frac{d}{dt}[g(t, X_1(t), \dots, X_m(t))] = 0$$

y

$$g(t, X_1(t), \dots, X_m(t)) = g(t_0, X_1(t_0), \dots, X_m(t_0)). \quad (5)$$

Definimos $X^{(\tau)}(t)$, solución del sistema (4) con

$$X^{(\tau)}(\tau) = 0.$$

Usando (3) y $t = \tau$ en (5), obtenemos

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = g(\tau, 0, \dots, 0) = (X_1^{(\tau)}(t_0))^{I_1(t_0)} \dots (X_m^{(\tau)}(t_0))^{I_m(t_0)}. \quad (6)$$

Entonces la probabilidad de extinción viene dada por

$$\omega = (\omega_1)^{I_1(t_0)} \dots (\omega_m)^{I_m(t_0)}, \quad \omega_\ell = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} X_\ell^{(\tau)}(t_0).$$

Por lo tanto, el problema se reduce al estudio del sistema de ecuaciones diferenciales (4). Definimos

$$Y_\ell^{(\tau)}(s) = 1 - X_\ell^{(\tau)}(\tau - s). \quad (7)$$

Obtenemos

$$\frac{dY_\ell^{(\tau)}}{ds}(s) = \sum_k [A_{k\ell}^*(\tau - s)(1 - Y_\ell^{(\tau)}(s)) - B_{k\ell}^*(\tau - s)]Y_k^{(\tau)}(s). \quad (8)$$

A^* y B^* son las matrices transpuestas de A y B . La condición inicial es

$$Y_\ell^{(\tau)}(0) = 1, \quad \forall \ell.$$

La hipótesis (H3) implica que

$$Y_\ell^{(\tau)}(s) = Y_\ell^{(\tau+T)}(s), \quad \forall s, \quad \forall \tau, \quad \forall \ell. \quad (9)$$

Para aplicar el Teorema 2.3.4 de (Zhao, 2003), verifiquemos los análogos de las hipótesis (A1) - (A4) del Teorema 3.1.2 de esta referencia, excepto que el sistema (8) evoluciona en el cubo unitario $K = [0, 1]^m$ en vez de \mathbb{R}_+^m . Primero, el sistema (8) deja K invariante. De hecho, si $F_\ell(s, Y^{(\tau)}(s))$ es el lado derecho de (8), y si $Y \in K$,

$$\begin{aligned} Y_\ell = 0 &\Rightarrow F_\ell(s, Y) = \sum_{k \neq \ell} (A_{k\ell}^*(\tau - s) + b_{k\ell}(\tau - s))Y_k \geq 0, \\ Y_\ell = 1 &\Rightarrow F_\ell(s, Y) = -b_{\ell\ell}(\tau - s) - \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell}(\tau - s)(1 - Y_k) < 0, \end{aligned} \quad (10)$$

La estricta desigualdad en (10) se debe a (H4). La Proposición B.7 de (Smith y Waltman, 1995) muestra que para cualquier condición inicial en K en ese momento s_0 La solución correspondiente de (8) a continuación, permanece en K . Además, de acuerdo con (10),

$$(\exists \ell, Y_\ell(s_0) = 1) \Rightarrow (\forall s > s_0, Y_\ell(s) < 1).$$

El sistema (8) es cooperativo en K :

$$Y \in K \Rightarrow \forall k \neq \ell, \quad \frac{\partial F_\ell}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k\ell}^*(\tau - s)(1 - Y_\ell) + b_{k\ell}(\tau - s) \geq 0.$$

Según el teorema de Kamke (Smith y Waltman, 1995, Teorema B.1), las aplicaciones de Poincaré del sistema (8) en K son monótonas. La hipótesis (H2) implica que la matriz jacobiana

$$\left(\frac{\partial F_\ell}{\partial Y_k}(s, Y) \right) \quad \forall s, \quad \forall Y \in \widehat{K} = \{Y \in K : Y_\ell < 1 \forall \ell\}$$

Es irreducible. Esta propiedad y la estricta desigualdad (10) implican que las aplicaciones de Poincaré de (8) en K , que proyectan la solución del tiempo s_0 hasta el tiempo $s_0 + T$, en realidad son muy monótonas. De hecho, si

$$Y(s_0) \neq Y'(s_0), \quad Y(s_0) \leq Y'(s_0),$$

es decir $Y_\ell(s_0) \leq Y'_\ell(s_0)$ por todo ℓ , entonces nosotros tenemos

$$Y(s_0 + T/2) \leq Y'(s_0 + T/2),$$

los dos vectores son diferentes y en \widehat{K} . Usando la irreducibilidad en \widehat{K} , El teorema B.3 de (Smith y Waltman, 1995) muestra que

$$Y_\ell(s_0 + T) < Y'_\ell(s_0 + T) \quad \forall \ell.$$

El sistema (8) es estrictamente sub-homogéneo. De hecho, para todo $\alpha \in (0, 1)$ y $Y \in K$ con $Y_\ell > 0$ por todo ℓ , se tiene

$$F_\ell(s, \alpha Y) = \alpha F_\ell(s, Y) + \alpha(1 - \alpha) \sum_k A_{k\ell}^*(\tau - s)Y_k Y_\ell.$$

En consecuencia, $F_\ell(s, \alpha Y) \geq \alpha F_\ell(s, Y)$ y $F(s, \alpha Y) \neq \alpha F(s, Y)$ según la hipótesis (H1).

Se tiene $F(s, 0) = 0$. Definimos $f(s, Y)$, la parte lineal de $F(s, Y)$ cerca de $Y = 0$

$$f_\ell(s, Y) = (M^*(\tau - s)Y)_\ell, \quad F_\ell(s, Y) = f_\ell(s, Y) - \sum_k A_{\ell k}^*(\tau - s)Y_\ell Y_k.$$

En consecuencia $F_\ell(s, Y) \leq f_\ell(s, Y)$ y, considerando la hipótesis (H1), $F(s, Y) \neq f(s, Y)$ Si $Y_\ell > 0$ por todo ℓ .

El multiplicador de Floquet dominante en el sistema. $\frac{dY}{ds} = M^*(\tau - s)Y$ es lo mismo que el sistema $\frac{dY}{dt} = M(t)Y$. De hecho, observemos las soluciones (con la matriz de identidad como condición inicial en el momento 0) $\Phi_1(t)$, $\Phi_2(t)$, $\Phi_3(t)$ y $\Phi_4(t)$ de

$$\frac{dY}{dt} = M(t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = M(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = -M^*(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{ds} = M^*(\tau - s)Y.$$

El segundo sistema es el mismo que el primero pero retrasado en el tiempo. El tercero es la transposición del segundo. El cuarto es idéntico al tercero, excepto que el tiempo se invierte. Entonces

$$\Phi_2(T) = \Phi_1(\tau)\Phi_1(T)(\Phi_1(\tau))^{-1}, \quad \Phi_3(T) = ((\Phi_2(T))^*)^{-1}, \quad \Phi_4(T) = (\Phi_3(T))^{-1}$$

(Hsieh y Sibuya, 1999). Por lo tanto, el radio espectral ρ_0 de $\Phi_1(T)$ es igual al de $\Phi_4(T)$ Como se anunció.

Aplicar el teorema 2.3.4 de (Zhao, 2003). Con $\rho_0 \leq 1$, Balance 0 del sistema (8) es generalmente asintóticamente estable en K . En particular,

$$Y^{(\tau)}(s) \xrightarrow{s \rightarrow +\infty} 0.$$

Con $\rho_0 > 1$, el sistema (8) tiene una única solución periódica estrictamente positiva del período T , que es asintóticamente estable en todo el mundo $K \setminus \{0\}$ y atrae $Y^{(\tau)}(s)$ Si $s \rightarrow +\infty$.

Con (6) vemos que

$$X_\ell^{(\tau)}(t_0) = p(\tau, 0, \dots, 0)$$

Si

$$I_\ell(t_0) = 1, \quad I_k(t_0) = 0 \quad \forall k \neq \ell.$$

La función $\tau \mapsto p(\tau, 0, \dots, 0)$ está aumentando visiblemente, por ejemplo porque

$$\frac{d}{dt}p(t, 0, \dots, 0) = \sum_k b_{kk}p(t, 0, \dots, 1, \dots, 0) \geq 0.$$

Esta función también es ≤ 1 , siendo una probabilidad. Entonces $X_\ell^{(\tau)}(t_0)$ converge a un límite $\omega_\ell \leq 1$ Si $\tau \rightarrow +\infty$.

Volvamos al sistema (4) donde se invierte el tiempo. Se tiene $X_\ell^{(\tau)}(t_0) = 1 - Y_\ell^{(\tau)}(\tau - t_0)$. Usando (9), tenemos para todo $\tau > t_0$ y todo n

$$X_\ell^{(\tau+nT)}(t_0) = 1 - Y_\ell^{(\tau)}(\tau + nT - t_0).$$

Con $n \rightarrow +\infty$, concluimos que $\omega_\ell = 1$ Si $\rho_0 \leq 1$, mientras que $\omega_\ell < 1$ Si $\rho_0 > 1$.

Para concluir la demostración, queda por recordar el vínculo entre la tasa de crecimiento r_0 (tal que $\rho_0 = e^{r_0 T}$) y reproducibilidad R_0 (Bacaër y Guernaoui, 2006; Bacaër y Ait Dads, 2011; Thieme, 2009): $r_0 \leq 0$ si y solo si $R_0 \leq 1$.

Nota 1. De acuerdo con la sección 1, la reproducibilidad del sistema (2) es el radio espectral del operador integral

$$u(t) \mapsto A(t) \int_0^\infty C(t, t-x)u(t-x) dx$$

en el espacio de funciones continuas periódicas, del período T , con valores en \mathbb{R}^m . Este operador es lineal con respecto a $A(t)$. El sistema

$$\frac{dJ}{dt} = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$$

tiene una reproducibilidad igual a 1, en otras palabras, el multiplicador de Floquet dominante es igual a 1. Esto proporciona un método numérico para calcular la reproducibilidad. Fue utilizado por (Bacaër, 2007, §3.4, §4.2, §5.1) para varios modelos particulares, tales como los modelos SEIR y los modelos de enfermedades de vectores, luego generalizado por (Wang y Zhao, 2008).

Nota 2. Habiendo notado ya el papel de la transposición del sistema (2), mencionemos el vínculo entre R_0 y un problema de primer orden Sturm-Liouville. Considera el sistema $dV/dt = -B(t)V(t)$ con la condición en el borde $V(0) = V(T)$. A continuación (Roseau, 1997), la función de Green asociada viene dada por

$$G(t, s) = \begin{cases} Z(t)[I - Z(T)]^{-1}Z(s)^{-1} & , \quad 0 \leq s < t \leq T, \\ Z(t)[I - Z(T)]^{-1}Z(T)Z(s)^{-1} & , \quad 0 \leq t < s \leq T, \end{cases}$$

como en (Bacaër, 2007, §2). Recordemos que $dZ/dt = -B(t)Z(t)$ y $Z(0) = \mathbb{I}$. Soluciones al problema del valor propio diferencial

$$\frac{dW}{dt} + B(t)W(t) = \lambda A(t)W(t), \quad W(0) = W(T)$$

están dadas por las soluciones del problema integral del valor propio

$$W(t) = \lambda \int_0^T G(t, s)A(s)W(s) ds.$$

El valor propio principal de este problema es $\lambda = 1/R_0$ (cf. Bacaër y Ait Dads (2012) y Thieme (2009)).

3. Ejemplos

3.1 Un modelo epidémico simple para el sarampión

Considere un modelo SEIR linealizado para el inicio de una epidemia:

$$\frac{dE}{dt} = -(b + \mu)E + a(t)(1 - \phi)I \quad (11)$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - (c + \mu)I. \quad (12)$$

Tal modelo ha sido estudiado, por ejemplo, por Dietz (1976).

- E es la cantidad de personas infectadas pero no infecciosas
- I es la cantidad de personas infecciosas
- $1/b$ es el período de latencia promedio
- $1/c$ es el período infeccioso medio
- μ es la mortalidad
- $a(t)$ es la velocidad de contacto efectiva, es decir, el producto de la velocidad de contacto y la probabilidad de transmisión. Suponemos que es una función periódica positiva con un período $T = 1$ año, que modela la estacionalidad.
- ϕ es la fracción de la población que es inmune, ya sea por vacunación o por una infección previa. Se tiene $0 \leq \phi < 1$.

Los parámetros b , c y μ son estrictamente positivos.

Todos los supuestos en la sección 2 están satisfechos con

$$A(t) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1 - \phi) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B(t) = \begin{pmatrix} b + \mu & 0 \\ -b & c + \mu \end{pmatrix}. \quad (13)$$

Calculamos aproximadamente la probabilidad de extinción ω del proceso de nacimiento y muerte y con varios tipos, asociados con (13), a partir de la condición inicial completa $(E(t_0), I(t_0)) \neq (0, 0)$. Primero elegimos τ tal que $\tau - t_0$ es muy grande en comparación con t . Sabemos por (6), (7) y (8) que

$$\omega \simeq p(\tau, 0, 0) = \left(1 - Y_1^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{E(t_0)} \left(1 - Y_2^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{I(t_0)}, \quad (14)$$

con

$$\frac{dY_1^{(\tau)}}{ds}(s) = -(b + \mu)Y_1^{(\tau)}(s) + bY_2^{(\tau)}(s), \quad (15)$$

$$\frac{dY_2^{(\tau)}}{ds}(s) = a(\tau - s)(1 - \phi)Y_1^{(\tau)}(s)(1 - Y_2^{(\tau)}(s)) - (c + \mu)Y_2^{(\tau)}(s). \quad (16)$$

Si $0 < s < \tau - t_0$,

$$Y_1^{(\tau)}(0) = 1, \quad Y_2^{(\tau)}(0) = 1.$$

Estas ecuaciones calculan ω . Finalmente, debemos reutilizar el mismo algoritmo con un valor mayor de τ para verificar que el valor aproximado de ω sea, de hecho, independiente de la elección de τ , siempre que su primer valor haya sido elegido suficientemente grande.

Como ejemplo, considere la nueva epidemia de sarampión en Francia durante los años 2008-2011 (Figura 1; en 2006 y 2007 hubo menos de 50 casos reportados). En 2007, dada la cobertura de vacunación, se estima que alrededor del 10% de los niños de dos años y el 7% de los niños de seis años en Francia podrían contraer sarampión (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 4). En 2009-2010, aproximadamente el 8% de la población de 6 a 29 años era susceptible (Lepoutre et al., 2011, p. 5). Dada la población total de Francia (65 millones de habitantes), se puede estimar que la población en riesgo es de más de dos millones de personas. Además, el número acumulado de casos reportados en la Figura 1 es de aproximadamente 22,000. El número real de casos que se estima en algunos lugares es el doble del reportado (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 3). Por lo tanto, la población susceptible probablemente permaneció relativamente estable durante los años 2008-2011, lo que justifica el modelo linealizado (11) - (12).

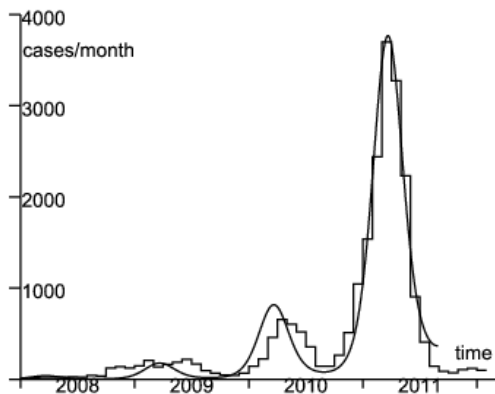


Figura 1. Número mensual de casos de sarampión notificados (función de escalera) desde enero de 2008 hasta febrero de 2012 (datos de (InVS, 2012) y (Parent du Châtelet et al., 2010)). Mejor ajuste (curva suave) a los datos de enero de 2008 a julio de 2011.

Supongamos por simplicidad que $a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \psi))$ con $\omega = 2\pi/T$ y $T = 1$ año. Esta expresión es el comienzo del desarrollo de la serie de Fourier de la función periódica $a(t)$. Otras formas para $a(t)$, como la función de escalera (Keeling y Rohani, 2008), también podría usarse. El forzado de escaleras sería particularmente apropiado si un estudio estratificado por edad de los casos indicara transmisión a la escuela. Sin embargo, este no parece ser el caso. La mayor incidencia es entre niños menores de un año, que aún no están en la escuela. La mediana de edad de los casos reportados es de 14 años en 2010 y 16 años en 2011, pero la mayoría de los casos tienen menos de 30 años (Baudon et al., 2011). Por lo tanto, la mediana de edad es particularmente alta para una enfermedad como el sarampión. La estructura de edad de la incidencia en realidad refleja la estructura de edad de la población susceptible más que la escolarización. Los niños menores de un año aún no están vacunados. Como se indicó anteriormente, alrededor del 8% de los que tienen entre 1 y 30 años son susceptibles; solo del 1 al 2% de los que tienen entre 30 y 50 años son susceptibles (Lepoutre et al., 2011). Esta estructura particular se debe a la rápida disminución en la incidencia del sarampión durante la década de 1980 siguiendo la recomendación de la vacuna contra el sarampión en 1983 y la vacuna MMR (sarampión, paperas, rubéola) en 1986.

Para estimar los parámetros desconocidos, comparamos el modelo determinista (11) - (12), que corresponde a la expectativa del proceso estocástico asociado con (13), con los datos entre principios de enero de 2008 y julio de 2011. Medidas de salud Luego fueron tomadas para controlar la epidemia. Ya no se puede suponer que los parámetros sean los mismos que antes. Su efecto se puede ver en ausencia de una ola epidémica a finales de 2011.

Asumimos $1/b = 8$ días y $1/c = 5$ días como en §3.2.2.1 de (Keeling y Rohani, 2008). La μ mortalidad es insignificante, en comparación con b y c : tomamos $1/\mu = 70$ años. Sea f la fracción de los casos que se informan realmente. Identificamos la incidencia de los casos reportados en la Figura 1 con la función $f c I(t)$. El sistema (11) - (12) es lineal, también es verificado por las funciones $\tilde{E}(t) = f E(t)$ y $\tilde{I}(t) = f I(t)$. El objetivo es por lo tanto encontrar $\tilde{E}(t^*)$, $\tilde{I}(t^*)$, ε , ψ y el producto $\bar{a}(1 - \phi)$ al fin que $c \tilde{I}(t)$ se ajusta mejor a los datos. La distancia a los datos se mide por la suma de los valores absolutos de las diferencias de incidencia mensual. Esto tiende a dar mayor peso a la ola de 2011 debido a su tamaño. En cualquier caso, las cifras para 2008 y 2009 son pequeñas y algo irregulares, probablemente debido a que varias epidemias locales fueron provocadas por la introducción de casos desde el extranjero. No podemos esperar un buen ajuste con el modelo determinista para esta parte de la curva epidémica, que aún no ha alcanzado su forma "estable" (en el sentido de la teoría de la población estable de Lotka). En cuanto a la ola de 2010, su pico se alcanzó un mes más tarde que en la ola de 2011. Este retraso puede deberse a la estocasticidad demográfica o al hecho de que $a(t)$ No es realmente periódico debido a la estocasticidad ambiental. Además de estos comentarios, hay un ajuste relativamente bueno (al menos para la ola de 2011), dada la simplicidad del modelo, con

$$\tilde{E}(t^*) = 3, \quad \tilde{I}(t^*) = 2, \quad \varepsilon = 0,33, \quad \frac{\psi}{2\pi} = -0,07, \quad \bar{a}(1 - \phi) = 6,42/\text{mois} \quad (17)$$

(Figura 1).

Usando estos valores de parámetros, podemos simular el proceso de nacimiento y muerte. La Figura 1 muestra solo la expectativa del número de casos por mes. En la versión estocástica, la epidemia se extingue en muchas simulaciones. La Figura 2 muestra una simulación donde la epidemia no terminó y donde el tamaño de las diferentes olas era del mismo orden que los datos de la Figura 1 (se necesitaron docenas de simulaciones antes de encontrar un ejemplo de este tipo).

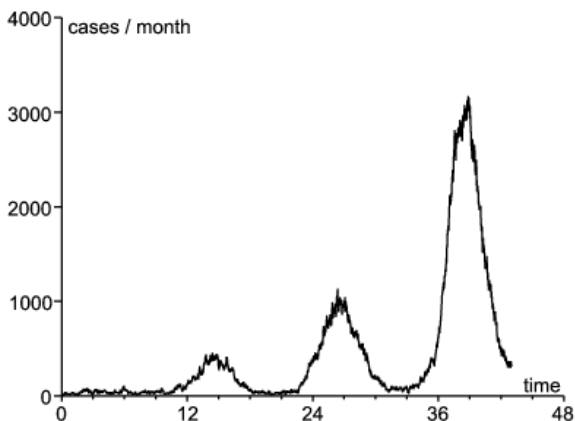


Figura 2. Número de casos reportados $c \tilde{I}(t)$ en función del tiempo (en meses) en una simulación del proceso de nacimiento y muerte utilizando los valores de los parámetros (17). La condición inicial es $\tilde{E}(t^*) = 3$ y $\tilde{I}(t^*) = 2$.

Mantenemos la notación R_0 en caso $\phi = 0$. Según (Bacaër, 2007, §3.4), la reproducibilidad R_ϕ se caracteriza por el hecho de que el sistema lineal periódico

$$\frac{dJ}{dt} = \begin{pmatrix} -(b + \mu) & a(t)(1 - \phi)/R_\phi \\ b & -(c + \mu) \end{pmatrix} J \quad (18)$$

tiene un multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Numéricamente obtenemos $R_\phi \simeq 1,06$. Tenga en cuenta que R_ϕ es solo ligeramente superior a 1. Esto se debe a que el 90% de la población total ya está protegida, ya sea por vacunación o por una infección previa.

También observamos que el sistema (18) con $a(t)$ sinusoidal puede transformarse en la ecuación diferencial de Mathieu de la física matemática, como en el modelo de población estudiado por Mingari Scarpello y Ritelli (2008).

Usando las ecuaciones (14) - (16), podemos calcular la probabilidad $1 - p(\tau, 0, 0)$ que el proceso no se detiene en el momento τ ($\tau \geq t_0$) Partimos de una persona en el compartimento E o de una persona en el compartimento I (figura 3). Como previsto, $1 - p(\tau, 0, 0)$ converge a un límite $1 - \omega$ si $\tau \rightarrow +\infty$. Según la Figura 3, la extinción es más probable que ocurra en el primer año después de la fecha inicial.

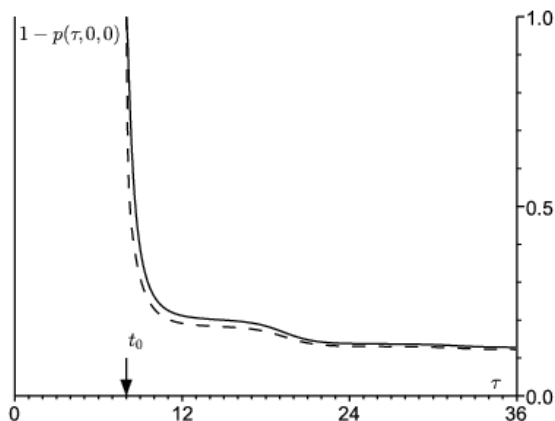


Figura 3. La probabilidad $1 - p(\tau, 0, 0)$ que el proceso no se detiene en el momento τ (en meses, $\tau \geq t_0$), a partir de una persona en el compartimento E (línea continua) o de una persona en el compartimento I (línea punteada) en el momento t_0 . aquí t_0 corresponde a principios de septiembre.

Al elegir τ suficientemente grande y al repetir los cálculos para diferentes valores de t_0 , obtenemos la Figura 4 para la probabilidad $1 - \omega$ de que el proceso no salga. Partimos de una persona en el compartimento E o de una persona en el compartimento I . Esta probabilidad es más alta en septiembre. Esta es quizás la época del año en que los funcionarios de salud deberían prestar la mayor atención a las epidemias locales de sarampión para actuar lo más rápido posible antes de que desencadenen una epidemia importante. En otras épocas del año, es más probable que las epidemias desaparezcan por sí solas, incluso si $R_\phi > 1$.

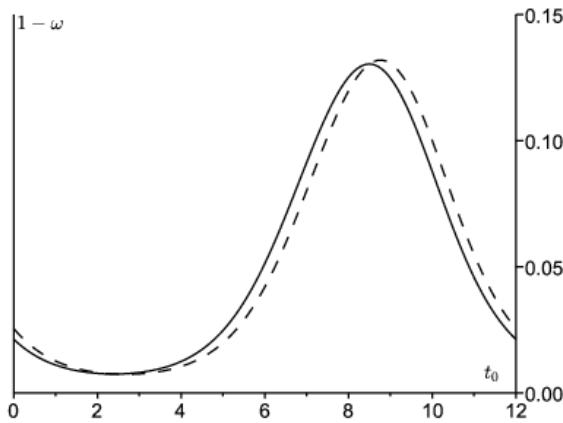


Figura 4. Probabilidad de que el proceso no se extinga, $1 - \omega$, en función de t_0 (en enero a diciembre). Partimos de una persona en el compartimento E (línea completa) o de una persona en el compartimento I (línea punteada) en el momento t_0 .

Tenga en cuenta que la incidencia máxima de la ola de 2011 se produjo en marzo de 2011 (Figura 1). La estimación de ψ sugiere que la tasa de contacto efectiva $a(t)$ alcanzó su punto máximo en diciembre de 2010. La parte inferior de la depresión entre las olas de 2010 y 2011 es en agosto o septiembre de 2010, en la temporada en que la estimación de $1 - \omega$ es la más alta. Si hubiéramos utilizado principalmente la ola de 2010 para el ajuste de parámetros, el pico para $1 - \omega$ solo se habría compensado en aproximadamente un mes. Cualquiera que sea el método, $1 - \omega$ parece ser mayor o menor cuando la incidencia es más baja y comienza el rebote de la incidencia.

Por supuesto, debe tenerse en cuenta que este modelo SEIR lineal es una representación demasiado simplificada de la dinámica de transmisión del sarampión. En particular, no tiene en cuenta la estructura de edad y utiliza un forzamiento estacional muy simple de contactos.

3.2 Reintroducción de especies animales en biología de la conservación.

Otras áreas de la biología de la población utilizan procesos de ramificación, en particular la biología de la conservación (Caswell, 2001). Por ejemplo, imagine que una especie animal que se extingue en una determinada región es reintroducida por los humanos. ¿Cuántos animales deben reintroducirse para que la población tenga buenas posibilidades de persistir? Con un proceso de nacimiento y muerte para un solo tipo de animal, la probabilidad de extinción para una población de n animales es ω^n , donde ω viene dado por (1). Sabiendo ω , podemos estimar n tal que ω^n está por debajo de cierto nivel de riesgo. Por supuesto, la reintroducción solo tiene sentido en casos donde $\omega < 1$, para lo cual ω^n puede hacerse pequeño eligiendo n lo suficientemente grande. Surge otra pregunta: ¿en qué época del año deben reintroducirse los animales para minimizar la probabilidad de extinción? La misma pregunta surge en el contexto de los procesos de nacimiento y muerte multitypo en un entorno periódico, con la posibilidad adicional de preguntar qué tipo de individuo debe reintroducirse para minimizar la probabilidad de extinción.

Si bien los modelos de tiempo continuo son muy populares en epidemiología, los biólogos conservacionistas tienden a preferir los modelos de tiempo discreto por una variedad de razones. En el resto de esta subsección, explicamos brevemente cómo se calculan las probabilidades de extinción en este contexto. Justificación del vínculo entre R_0 y la probabilidad de extinción es en realidad mucho más simple en el caso del tiempo discreto que en el tiempo continuo en la sección 2. Se deduce de los métodos conocidos

- para procesos de varios tipos en un entorno constante, por un lado,
- por otro lado, para procesos de tipo único en un entorno determinísticamente variable (Athreya y Ney (1972); Haccou et al., 2005).

Considere los modelos de tiempo discreto

$$p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t).$$

$A(t)$ y $B(t)$ son matrices cuadradas de tamaño m , con coeficientes positivos o cero. Asumimos

- $A(t+T) = A(t)$ y $B(t+T) = B(t)$ para todo t (T es un número entero)
- el radio espectral de $B(T-1) \cdots B(1)B(0)$ es estrictamente menor que 1
- $\sum_j B_{ij}(t) \leq 1$ para todo j .

Para la versión estocástica correspondiente, debemos especificar las probabilidades $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$ que un individuo tipo j da a luz k_1 individuos tipo 1, ..., k_m individuos de tipo m , entre los tiempos t y $t+1$. Las funciones $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$ son funciones periódicas del período T con respecto a t . Entonces

$$A_{ij}(t) = \sum_{k_1, \dots, k_m} k_i F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t).$$

El coeficiente $B_{ij}(t)$ da la probabilidad de que un individuo de tipo j sea transferido a tipo i entre t y $t+1$. Un individuo de tipo j en el tiempo t es reemplazado en el tiempo $t+1$ por una población cuya función generadora es

$$g_j(t, x_1, \dots, x_m) = \left(\sum_{k_1, \dots, k_m} F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t) x_1^{k_1} \cdots x_m^{k_m} \right) \left(1 + \sum_i B_{ij}(t)(x_i - 1) \right).$$

Entre momentos t_0 y $t_0 + T$, un individuo de tipo j es reemplazado por una población cuya función generadora $h_j(x_1, \dots, x_m)$ se obtiene al componer las funciones generadoras $g_j(t, x_1, \dots, x_m)$ con $t = t_0, \dots, t_0 + T - 1$. Si por ejemplo $T = 2$,

$$h_j(x_1, \dots, x_m) = g_j(t_0, g_1(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m), \dots, g_m(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m)).$$

Considera los momentos $(t_0 + nT)_{n \geq 0}$. Sabemos por la teoría de los procesos de ramificación a varios tipos en un entorno constante que las probabilidades de extinción ω_j a partir de un individuo de tipo j en el momento t_0 son la solución mínima en $[0, 1]^m$ del sistema

$$\omega_j = h_j(\omega_1, \dots, \omega_m), \quad 1 \leq j \leq m.$$

Se tiene

$$\frac{\partial g_j}{\partial x_i}(t, 1, \dots, 1) = A_{ij}(t) + B_{ij}(t).$$

La matriz de medias, es decir, la matriz jacobiana en $(1, \dots, 1)$, es

$$\left(\frac{\partial h_j}{\partial x_i}(1, \dots, 1) \right)_{i,j} = (A(t_0 + T - 1) + B(t_0 + T - 1)) \cdots (A(t_0) + B(t_0)).$$

Suponemos que esta matriz de medias es primitiva y que las funciones generadoras h_j no son singulares, es decir, no hay una matriz Q tal que

$$h_j(x_1, \dots, x_m) = \sum_k Q_{jk} x_k, \quad \forall j.$$

El teorema 2 de Athreya y Ney (1972, p. 186) muestra que $(\omega_1, \dots, \omega_m) = (1, \dots, 1)$ si y solo si el radio espectral de esta matriz de medias es menor o igual a 1. Esto es equivalente a $R_0 \leq 1$ y

- R_0 es el radio espectral de AB^{-1} ,
- A es una matriz de bloque diagonal $\text{diag}(A(0), A(1), \dots, A(T-1))$

$$B = \begin{pmatrix} -B(0) & \mathbb{I} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -B(1) & \mathbb{I} & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 & \mathbb{I} \\ \mathbb{I} & \cdots & 0 & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2009; Bacaër y Ait Dads, 2012). Con $p_i(t_0)$ individuos del tipo i ($1 \leq i \leq m$), la probabilidad de extinción es

$$\omega = (\omega_1)^{p_1(t_0)} \cdots (\omega_m)^{p_m(t_0)}.$$

Entonces, las conclusiones son completamente análogas al caso del tiempo continuo.

Como ejemplo, considere un modelo con un solo tipo de animal, $p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t)$, con $T = 2$. Se supone que cada individuo da a luz entre los tiempos t y $t+1$ a una descendencia de acuerdo con una distribución de Poisson. El promedio es $A(t)$. Entonces

$$\begin{aligned} g(0, x) &= e^{A(0)(x-1)} (1 - B(0) + B(0)x), \\ g(1, x) &= e^{A(1)(x-1)} (1 - B(1) + B(1)x). \end{aligned}$$

La probabilidad de extinción a partir de un individuo en el momento 0 es la solución más pequeña de

$$\omega = g(0, g(1, \omega)), \quad \omega \in [0, 1].$$

Del mismo modo, la probabilidad de extinción a partir de un individuo en el tiempo 1 es la solución más pequeña de

$$\omega = g(1, g(0, \omega)), \quad \omega \in [0, 1].$$

Estas dos probabilidades son estrictamente menores que 1 si

$$(A(1) + B(1))(A(0) + B(0)) > 1.$$

Esto es equivalente a $R_0 > 1$. R_0 es el radio espectral de

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

4. Conclusión

Los estudios han tratado de mostrar cómo el riesgo de epidemia varía en los diferentes meses del año. Usaron un modelo periódico. Calcularon la "reproducibilidad" $R(t_0)$, asumiendo los coeficientes del modelo congelado. Dibujaron $R(t_0)$ en función de t_0 (Hartemink et al., 2009). El problema con este método es que $R(t_0)$ puede ser menor de 1 todo el tiempo, mientras que la enfermedad se vuelve endémica.

La definición de reproducibilidad utilizada en nuestro artículo determina claramente si una enfermedad infecciosa puede ser endémica (Rebello et al., 2012) y cómo se comporta el tamaño final en modelos epidémicos (Bacaër y Gomes, 2009). Además, tiene una interpretación biológica simple como una tasa de crecimiento asintótica por generación (Bacaër y Ait Dads, 2011; Bacaër y Ait Dads, 2012). Pero tiene la aparente desventaja de ser independiente del tiempo. Recientemente, Cushing y Ackleh, 2011 propusieron otro índice de riesgo de epidemia, con el umbral correcto y que es periódico. Pero su interpretación biológica parece un poco complicada.

Aquí hemos calculado una medida alternativa del riesgo epidémico, la probabilidad de que el proceso de conexión asociado con la linealización de un modelo epidémico no se extinga. Su principal propiedad matemática es el fenómeno umbral (proposición de la sección 2). (Bacaër, 2007, §5.2) ya había sugerido usar esta probabilidad para aplicaciones en epidemiología, pero solo había considerado el caso de poblaciones con un solo tipo, para lo cual existe una fórmula explícita. La mayoría de los modelos epidémicos involucran varios compartimentos infectados, por ejemplo, en el caso de enfermedades transmitidas por vectores. El riesgo de epidemia en tales modelos puede analizarse con el mismo método numérico que en la Figura 2.

Las probabilidades de extinción también interesan a la biología de la conservación, en particular para la reintroducción de especies. Para algunas especies animales, especialmente las aves con un período de anidación bien definido, puede ser conveniente utilizar modelos con estaciones para evaluar correctamente la posibilidad de una reintroducción exitosa.

Referencias

- Allen LJS, Lahodny GE (2012) Extinction thresholds in deterministic and stochastic epidemic models. *J Biol Dynam* 6 : 590–611
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford
- Athreya KB, Ney PE (1972) *Branching Processes*. Springer, Berlin

- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 : 741–762
- Bacaër N, Ait Dads E (2012) On the biological interpretation of a definition for the parameter R_0 in periodic population models. *J Math Biol* 65 : 601–621
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436
- Ball F (1983) The threshold behaviour of epidemic models. *J Appl Prob* 20 : 227–241
- Baudon C, Parent du Chatelet I, Antona D, Freymuth F, Poujol I, Maine C, Levy-Bruhl D (2011) Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 33/34 : 353–358
- Caswell H (2001) *Matrix Population Models : Construction, Analysis, and Interpretation*, 2nd edn. Sinauer Associates, Sunderland
- Cushing JM, Ackleh AS (2011) A net reproductive number for periodic matrix models. *J Biol Dyn* 6 : 166–188
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Dietz K (1976) The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : Breger J, Bühler W, Repges R, Tautu P (eds) *Mathematical Models in Medicine*. Springer, New York, p. 1–15
- Haccou P, Jagers P, Vatutin VA (2005) *Branching Processes : Variation, Growth, and Extinction of Populations*. Cambridge University Press, Cambridge
- Hartemink NA, Purse BV, Meiswinkel R, Brown HE, de Koeijer A, Elbers ARW, Boender GJ, Rogers DJ, Heesterbeek JAP (2009) Mapping the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases : a case study on bluetongue virus. *Epidemics* 1 : 153–161
- Hsieh PF, Sibuya Y (1999) *Basic Theory of Ordinary Differential Equations*. Springer, New York
- Inaba H (1988) A semigroup approach to the strong ergodic theorem of the multistate stable population process. *Math Pop Stud* 1 : 49–77
- InVS (2012) Epidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 16 mars 2012. <http://www.invs.sante.fr>
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Probab* 13 : 254–268
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, Princeton
- Kendall DG (1948) On the generalised 'birth-and-death' process. *Ann Math Statist* 19 : 1–15
- Klein B, Macdonald PDM (1980) The multitype continuous-time Markov branching process in a periodic environment. *Adv Appl Probab* 12 : 81–93
- Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, Levy-Bruhl D (2011) Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses 2009–2010, 1ers résultats. *Med Mal Inf* 41(6) Suppl 1, 15–16. <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf>
- Mingari Scarpello G, Ritelli D (2008) Closed form solution of a periodically forced logistic model. *Ann Univ Ferrara* 54 : 85–94
- Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, Muscat M, Halftermeyer-Zhou F, Maine C, Floret D, Lévy-Bruhl D (2010) Spotlight on measles 2010 : update on the ongoing measles outbreak in France, 2008–2010. *Euro Surveill* 15(36) : pii : 19656.
- Parham PE, Michael E (2011) Outbreak properties of epidemic models : the roles of temporal forcing and stochasticity on pathogen invasion dynamics. *J Theor Biol* 271 : 1–9
- Rebelo C, Margheri A, Bacaër N (2012) Persistence in seasonally forced epidemiological models. *J Math Biol* 64 : 933–949
- Roseau M (1997) *Équations différentielles*. In : *Encyclopédie Universalis* (ed.) Dictionnaire des mathématiques : algèbre, analyse, géométrie. Albin Michel, Paris, p. 222–244
- Smith HL, Waltman P (1995) *The Theory of the Chemostat : Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press, Cambridge
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70 : 188–211
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Diff Equ* 20 : 699–717
- Zhao XQ (2003) *Dynamical Systems in Population Biology*. Springer, New York