

# Sulla probabilità di estinzione in un ambiente periodico

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

Università Cadi Ayyad, Dipartimento di Matematica, Marrakech, Marocco

## riassunto

Per i processi di ramificazione con diversi tipi in un ambiente periodico, mostriamo che la probabilità di estinzione è uguale a 1 se e solo se la riproducibilità è inferiore o uguale a 1. La dimostrazione utilizza risultati sul comportamento asintotico dei sistemi cooperativi di equazioni differenziali. In epidemiologia, la probabilità di estinzione può essere utilizzata come misura periodica del rischio epidemico. Ad esempio, studiamo un modello di epidemia SEIR linearizzata e dati su un'epidemia di morbillo in Francia. Vengono inoltre discussi modelli temporali discreti con potenziali applicazioni nella biologia della conservazione.

## 1. Introduzione

Kendall (1948) ha studiato i processi di nascita e morte di un singolo tipo in un ambiente variabile. Definiamo

- $a(t)$ : Fertilità
- $b(t)$ : mortalità al momento  $t$ .

A partire da un individuo al momento  $t_0$ , la probabilità di estinzione è

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

se l'integrale nel denominatore è finito o infinito. Nel caso  $a(t+T) = a(t)$  e  $b(t+T) = b(t)$ ,  $\omega = 1$  se e solo se

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

In altre parole,  $\omega < 1$  e  $\omega$  è una funzione periodica di  $t_0$  (Ball, 1983, p. 235). L'aspettativa della dimensione della popolazione è una soluzione di

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

I processi di nascita e morte di diversi tipi in un ambiente costante sono ben noti (Athreya e Ney, 1972, capitolo V). Per ambienti periodici, Klein e Macdonald (1980) hanno studiato l'aspettativa e la varianza delle popolazioni di diversi tipi, ma non la probabilità di estinzione. Vedi anche (Parham e Michael, 2011). Il sistema di equazioni per le aspettative è nella forma

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

- il vettore  $I(t)$  è il vettore delle aspettative di diversi tipi
- $A(t)$  è una matrice di fertilità con coefficienti positivi o zero
- $-B(t)$  è una matrice cooperativa contenente mortalità e velocità di trasferimento tra diversi tipi.

Jagers e Nerman (1985) hanno studiato i processi di ramificazione a tempo continuo in un ambiente periodico con mortalità e fertilità dipendenti dall'età, ma solo per un tipo. La soglia è stata formulata in termini di parametro malthusiano.

Dopo il libro di Anderson e May (1991), molti modellisti usano la riproducibilità per descrivere la soglia dei modelli di popolazione e in particolare dei modelli epidemici. Bacaër e Guernaoui (2006, sezione 5) hanno adattato la definizione di riproducibilità come raggio spettrale di un operatore di prossima generazione di Diekmann e Heesterbeek (2000) al caso dei modelli periodici. Lo hanno anche dimostrato

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

per i modelli di un tipo come sopra. Così Bacaër (2007, §5.2) ha riformulato la proprietà soglia per i processi lineari di nascita e morte in un unico tipo in un ambiente periodico come segue:  $\omega = 1$  Se  $R_0 \leq 1$ , mentre  $\omega < 1$  Se  $R_0 > 1$ .

Per le popolazioni con diversi tipi studiate da Klein e Macdonald (1980),  $R_0$  può essere definito come il raggio spettrale dell'operatore integrale

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

sullo spazio delle funzioni periodiche continue di periodo  $T$ . Qua

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

(la matrice dell'identità). Allen e Lahodny (2012) hanno recentemente sintetizzato i legami tra riproducibilità e probabilità di estinzione per processi di nascita e morte di diversi tipi ma in un ambiente costante.

In questo articolo, consideriamo la stessa classe di processo di ramificazione in diversi tipi in un ambiente periodico come Klein e Macdonald (1980). Mostriamo che la probabilità di estinzione  $\omega$  è uguale a 1 se e solo se  $R_0 \leq 1$ . Ciò estende i risultati riguardanti le popolazioni con un solo tipo in un ambiente periodico e quelli riguardanti le popolazioni con diversi tipi in un ambiente costante. Nella dimostrazione della sezione 2, vediamo che il sistema di equazioni differenziali non

lineari che danno la probabilità di estinzione è strettamente correlato al sistema lineare sopra per il vettore delle aspettative. La dimostrazione utilizza quindi i risultati relativi al comportamento asintotico dei sistemi cooperativi di equazioni differenziali. Ad esempio, si consideri nella sezione 3.1 un modello epidemico SEIR e la sua linearizzazione. La probabilità di estinzione viene calcolata utilizzando i dati di un'epidemia di morbillo in Francia. La sezione 3.2 discute il caso di modelli temporali discreti, che vengono utilizzati nella biologia della conservazione per stimare la probabilità di estinzione di specie reintrodotte. La sezione 4 suggerisce di utilizzare la probabilità di non estinzione  $1 - \omega$  come misura periodica del rischio epidemico in aggiunta alle altre tecniche che sono state proposte negli ultimi anni.

## 2. La probabilità di estinzione

Innanzitutto considera un modello di popolazione lineare deterministica

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

- $I = (I_1, \dots, I_m)$
- $A(t) = (A_{k\ell}(t))$ ,  $A_{k\ell}(t) \geq 0$ ,  $A(t)I(t)$  è il numero di nuovi individui generati per unità di tempo,
- $B(t) = (B_{k\ell}(t))$  con

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

Il sistema (2) può essere la linearizzazione vicino alla soluzione priva di malattie di un modello epidemico non lineare. Il vettore  $I(t)$  rappresenta le popolazioni nei vari compartimenti infetti. I coefficienti  $b_{\ell\ell}(t)$  sono i tassi di uscita.  $b_{k\ell}(t)$  è una velocità di trasferimento tra scomparti ( $k \neq \ell$ ). Supponiamo che

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

$-B(t)$  è una matrice cooperativa: i suoi coefficienti al di fuori della diagonale sono positivi o zero. Assumiamo

- (H1): almeno un coefficiente della matrice  $A(t)$  è strettamente positivo per tutti i  $t$
- (H2):  $M(t) = A(t) - B(t)$  è irriducibile per tutte le  $t$
- (H3): le matrici  $A(t)$  e  $B(t)$  sono funzioni continue a tratti,  $A(t+T) = A(t)$ ,  $B(t+T) = B(t)$
- (H4):  $\exists \beta > 0$ ,  $\forall \ell$ ,  $\forall t$ ,  $b_{\ell\ell}(t) \geq \beta$ .

Ipotesi (H4) implica che il moltiplicatore Floquet dominante del sistema

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

vale a dire il raggio spettrale della matrice con coefficienti positivi o zero  $Z(T)$ , è inferiore o uguale a  $\exp(-\beta T) < 1$ . Vedi ad esempio Lemma 1.1 di (Inaba, 1988). La popolazione muore se  $A(t) = 0$  per tutto  $t$ . L'ipotesi (H4) può essere indebolita, ma è comunque più biologicamente realistico avere una mortalità diversa da zero in ciascun compartimento.

Consideriamo ora il processo di nascita e morte multi-tipo associato a (2).  $p(t, i_1, \dots, i_m)$  è la probabilità di avere  $i_k$  persone nel compartimento  $I_k$  al momento  $t$  per  $1 \leq k \leq m$  :

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

dove è stata omessa la dipendenza temporale dei coefficienti. Questo sistema tiene traccia di ciò che accade per un breve intervallo di tempo  $dt$ . Se ad esempio il sistema è nello stato  $(i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_m)$ , quindi la probabilità che una persona di tipo  $k$  generi una nuova persona dello stesso tipo è  $A_{kk}(i_k - 1)dt$ . In questo caso, il sistema finisce nello stato  $(i_1, \dots, i_k, \dots, i_m)$ . Prendi come condizione iniziale

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

L'obiettivo è calcolare la probabilità di estinzione

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

Ricordiamo che l'equazione (2) è verificata dall'aspettativa del numero di persone nei diversi scomparti (Klein e Macdonald, 1980).

### Proposta.

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

*Prova.* La funzione generatrice

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

è la soluzione dell'equazione

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

con la condizione iniziale

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

Le curve caratteristiche di questa equazione differenziale parziale lineare del primo ordine sono

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

Allora

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

e

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

Definiamo  $X^{(\tau)}(t)$ , soluzione del sistema (4) con

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

Usando (3) e  $t = \tau$  in (5), otteniamo

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

Quindi la probabilità di estinzione è data da

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

Il problema quindi si riduce allo studio del sistema di equazioni differenziali (4). Definiamo

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

Otteniamo

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

$A^*$  e  $B^*$  sono le matrici trasposte da  $A$  e  $B$ . La condizione iniziale è

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

L'ipotesi (H3) implica questo

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

Per applicare il Teorema 2.3.4 di (Zhao, 2003), controlliamo gli analoghi delle ipotesi (A1) - (A4) del Teorema 3.1.2 di questo riferimento, tranne che il sistema (8) si evolve nel cubo unitario  $K = [0, 1]^m$  invece di  $\mathbb{R}_+^m$ . Innanzitutto, il sistema (8) lascia  $K$  invariante. Anzi, se  $F_\ell(s, Y^{(\tau)}(s))$  è il lato destro di (8) e se  $Y \in K$ ,

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

la stretta disuguaglianza in (10) è dovuta a (H4). La proposizione B.7 di (Smith and Waltman, 1995) mostra che per ogni condizione iniziale in  $K$  al momento  $s_0$  La soluzione corrispondente (8) rimane quindi in  $K$ . Inoltre, secondo (10),

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

Il sistema (8) è cooperativo in  $K$ :

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

Secondo il teorema di Kamke (Smith e Waltman, 1995, Teorema B.1), le applicazioni di Poincaré del sistema (8) su  $K$  sono monotoniche. Ipotesi (H2) implica che la matrice giacobina

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

è irriducibile. Questa proprietà e la rigorosa disuguaglianza (10) implicano che le applicazioni di Poincaré di (8) in  $K$ , che proiettano la soluzione del tempo  $s_0$  fino al tempo  $s_0 + T$ , in realtà sono altamente monotoni. Anzi, se

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

cioè  $Y_\ell(s_0) \leq Y'_\ell(s_0)$  per tutto  $\ell$ , Poi abbiamo

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

i due vettori sono diversi e dentro  $\widehat{K}$ . Utilizzando l'irriducibilità in  $\widehat{K}$ , Teorema B.3 di (Smith and Waltman, 1995) lo dimostra

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

Il sistema (8) è rigorosamente sotto-omogeneo. Anzi, per tutto  $\alpha \in (0, 1)$  e  $Y \in K$  con  $Y_\ell > 0$  per tutto  $\ell$ , noi abbiamo

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

Perciò,  $F_\ell(s, \alpha Y) \geq \alpha F_\ell(s, Y)$  e  $F(s, \alpha Y) \neq \alpha F(s, Y)$  secondo l'ipotesi (H1).

abbiamo  $F(s, 0) = 0$ . Definiamo  $f(s, Y)$ , la parte lineare di  $F(s, Y)$  vicino a  $Y = 0$

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

Perciò  $F_\ell(s, Y) \leq f_\ell(s, Y)$  e, considerando l'ipotesi (H1),  $F(s, Y) \neq f(s, Y)$  Se  $Y_\ell > 0$  per tutto  $\ell$ .

Il moltiplicatore Floquet dominante nel sistema  $\frac{dY}{ds} = M^*(\tau - s)Y$  è uguale a quello del sistema  $\frac{dY}{dt} = M(t)Y$ . Effettivamente, osserviamo le soluzioni (con la matrice identità come condizione iniziale al tempo 0)  $\Phi_1(t)$ ,  $\Phi_2(t)$ ,  $\Phi_3(t)$  e  $\Phi_4(t)$  di

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

Il secondo sistema è uguale al primo ma ritardato nel tempo. Il terzo è la trasposizione del secondo. Il quarto è identico al terzo, tranne per il fatto che il tempo è invertito. pertanto

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

(Hsieh e Sibuya, 1999). Pertanto, il raggio spettrale  $\rho_0$  di  $\Phi_1(T)$  è uguale a quello di  $\Phi_4(T)$ , Come annunciato.

Applicare il teorema 2.3.4 di (Zhao, 2003). Con  $\rho_0 \leq 1$ , Equilibrio 0 del sistema (8) è generalmente asintoticamente stabile in  $K$ . In particolare,

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

Con  $\rho_0 > 1$ , il sistema (8) ha un'unica soluzione periodica strettamente positiva del periodo  $T$ , che è globalmente asintoticamente stabile in  $K \setminus \{0\}$  e attira  $Y^{(\tau)}(s)$  Se  $s \rightarrow +\infty$ .

Con (6) lo vediamo

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

Se

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

Funzione  $\tau \mapsto p(\tau, 0, \dots, 0)$  è visibilmente in aumento, ad esempio perché

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

Anche questa funzione è  $\leq 1$ , essendo una probabilità. pertanto  $X_\ell^{(\tau)}(t_0)$  converge a un limite  $\omega_\ell \leq 1$  Se  $\tau \rightarrow +\infty$ .

Ritorniamo al sistema (4) in cui il tempo è invertito. abbiamo  $X_\ell^{(\tau)}(t_0) = 1 - Y_\ell^{(\tau)}(\tau - t_0)$ . Usando (9), abbiamo per tutto  $\tau > t_0$  e tutto  $n$

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

Con  $n \rightarrow +\infty$ , lo concludiamo  $\omega_\ell = 1$  Se  $\rho_0 \leq 1$ , mentre  $\omega_\ell < 1$  Se  $\rho_0 > 1$ .

Per concludere la dimostrazione, resta da ricordare il legame tra il tasso di crescita  $r_0$  (ad esempio  $\rho_0 = e^{r_0 T}$ ) e riproducibilità  $R_0$  (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër e Ait Dads, 2011; Thieme, 2009):  $r_0 \leq 0$  se e solo se  $R_0 \leq 1$ .

**Nota 1.** Secondo la sezione 1, la riproducibilità per il sistema (2) è il raggio spettrale dell'operatore integrale

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

sullo spazio delle funzioni continue periodiche, del periodo  $T$ , con valori in  $\mathbb{R}^m$ . Questo operatore è lineare rispetto a  $A(t)$ . Il sistema

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

ha una riproducibilità pari a 1, in altre parole, il moltiplicatore Floquet dominante è uguale a 1. Questo fornisce un metodo numerico per calcolare la riproducibilità. È stato usato da (Bacaër, 2007, §3.4, §4.2, §5.1) per diversi modelli particolari come i modelli SEIR e modelli di malattie vettoriali, poi generalizzati da (Wang e Zhao, 2008).

**Nota 2.** Avendo già notato il ruolo della trasposizione del sistema (2), citiamo il collegamento tra  $R_0$  e un problema di primo ordine Sturm-Liouville. Considera il sistema  $dV/dt = -B(t)V(t)$  con la condizione al limite  $V(0) = V(T)$ . In seguito (Roseau, 1997), la funzione di Green associata è data da

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

come in (Bacaër, 2007, §2). ricordiamolo  $dZ/dt = -B(t)Z(t)$  e  $Z(0) = I$ . Soluzioni al problema degli autovalori differenziali

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

sono dati dalle soluzioni del problema autovalore integrale

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

L'autovalore principale di questo problema è  $\lambda = 1/R_0$  (cfr. Bacaër e Ait Dads (2012) e Thieme (2009)).

### 3. Esempi

### 3.1 Un semplice modello epidemico per il morbillo

Considera un modello SEIR linearizzato per l'inizio di un'epidemia:

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

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

Tale modello è stato studiato ad esempio da Dietz (1976).

- $E$  è il numero di persone infette ma non infettive
- $I$  è il numero di persone infette
- $1/b$  è il periodo di latenza medio
- $1/c$  è il periodo infettivo medio
- $\mu$  è la mortalità
- $a(t)$  è la velocità di contatto effettiva, ovvero il prodotto della velocità di contatto e la probabilità di trasmissione. Partiamo dal presupposto che si tratta di una funzione positiva periodica con periodo  $T = 1$  anno, che modella la stagionalità.
- $\phi$  è la frazione della popolazione che è immune, sia per vaccinazione che per un'infezione precedente. abbiamo  $0 \leq \phi < 1$ .

I parametri  $b$ ,  $c$  e  $\mu$  sono strettamente positivi.

Tutti i presupposti nella sezione 2 sono soddisfatti

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

Calcoliamo approssimativamente la probabilità di estinzione  $\omega$  del processo di nascita e morte e con diversi tipi, associati a (13), a partire dall'intera condizione iniziale  $(E(t_0), I(t_0)) \neq (0, 0)$ . Per prima cosa scegliamo  $\tau$  tale  $\tau - t_0$  è molto grande rispetto alla  $T$ . Sappiamo da (6), (7) e (8) che

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

con

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

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

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

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

Queste equazioni calcolano  $\omega$ . Infine, dobbiamo riutilizzare lo stesso algoritmo con un valore maggiore di  $\tau$  per verificare che il valore approssimativo di  $\omega$  sia effettivamente indipendente dalla scelta di  $\tau$ , a condizione che il suo primo valore sia stato scelto sufficientemente grande.

Ad esempio, si consideri l'epidemia di morbillo riemergente in Francia negli anni 2008-2011 (Figura 1; nel 2006 e nel 2007 sono stati segnalati meno di 50 casi). Nel 2007, data la copertura vaccinale, si stima che circa il 10% dei bambini di due anni e il 7% dei bambini di sei anni in Francia potrebbero contrarre il morbillo (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 4). Nel periodo 2009-2010 circa l'8% della popolazione dai 6 ai 29 anni era suscettibile (Lepoutre et al., 2011, p. 5). Data la popolazione totale della Francia (65 milioni di abitanti), si può stimare che la popolazione a rischio sia più di due milioni di persone. Inoltre, il numero cumulativo di casi riportati nella figura 1 è di circa 22.000, il numero reale di casi stimati in alcuni luoghi è il doppio di quello riportato (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 3). Pertanto, la popolazione sensibile probabilmente è rimasta relativamente stabile durante gli anni 2008-2011, il che giustifica il modello linearizzato (11) - (12).

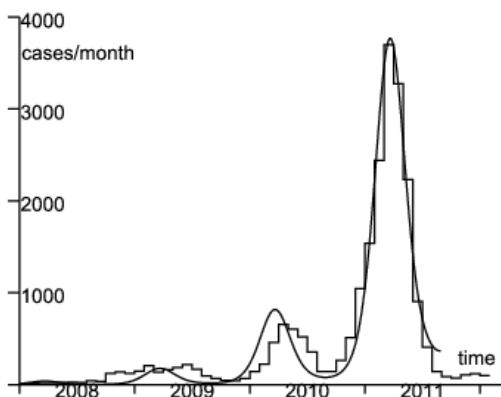


Figura 1. Numero mensile di casi di morbillo riportati (funzione scala) da gennaio 2008 a febbraio 2012 (dati da (InVS, 2012) e (Parent du Châtelet et al., 2010)). Migliore adattamento (curva uniforme) ai dati da gennaio 2008 a luglio 2011.

Supponiamo che per semplicità  $a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \psi))$  con  $\omega = 2\pi/T$  e  $T = 1$  anno. Questa espressione è l'inizio dello sviluppo in serie di Fourier della funzione periodica  $a(t)$ . Altre forme per  $a(t)$ , come la funzione scala (Keeling e Rohani, 2008), potrebbe anche essere utilizzata. La forzatura delle scale sarebbe particolarmente appropriata se uno studio stratificato per età dei casi indicasse la trasmissione a scuola. Tuttavia, questo non sembra essere il caso. La più alta incidenza è tra i bambini di età inferiore a uno, che non sono ancora a scuola. L'età media dei casi segnalati è di 14 anni nel 2010 e 16 anni nel 2011, ma la maggior parte dei casi ha meno di 30 anni (Baudon et al., 2011). L'età media è quindi particolarmente elevata per una malattia come il morbillo. La struttura per età dell'incidenza in realtà riflette la struttura per età della popolazione sensibile più della scolarizzazione. I bambini di età inferiore a uno non sono ancora vaccinati. Come detto sopra, circa l'8% di quelli di età compresa tra 1 e 30 anni sono sensibili; solo l'1-2% di quelli di età compresa tra 30 e 50 anni è sensibile (Lepoutre et

al., 2011). Questa particolare struttura è dovuta al rapido declino dell'incidenza del morbillo negli anni '80 in seguito alla raccomandazione del vaccino contro il morbillo nel 1983 e del vaccino MMR (morbillo, parotite, rosolia) nel 1986.

Per stimare i parametri sconosciuti, confrontiamo il modello deterministico (11) - (12), che corrisponde alle aspettative del processo stocastico associato a (13), con i dati tra l'inizio di gennaio 2008 e luglio 2011. Misure sanitarie sono stati quindi presi per controllare l'epidemia. Non si può più presumere che i parametri siano gli stessi di prima. Il loro effetto può essere visto in assenza di un'onda epidemica alla fine del 2011.

Assumiamo  $1/b = 8$  giorni e  $1/c = 5$  giorni come in §3.2.2.1 di (Keeling e Rohani, 2008). La  $\mu$  mortalità è trascurabile, rispetto a  $b$  e  $c$ : prendiamo  $1/\mu = 70$  anni. Sia  $f$  la frazione dei casi effettivamente riportati. Identifichiamo l'incidenza dei casi riportati nella Figura 1 con la funzione  $f c I(t)$ . Il sistema (11) - (12) essendo lineare, è anche controllato dalle funzioni  $\tilde{E}(t) = f E(t)$  e  $\tilde{I}(t) = f I(t)$ . L'obiettivo è quindi quello di trovare  $\tilde{E}(t^*)$ ,  $\tilde{I}(t^*)$ ,  $\varepsilon$ ,  $\psi$  e il prodotto  $\bar{a}(1 - \phi)$  così che  $c \tilde{I}(t)$  si adatta meglio ai dati. La distanza dai dati viene misurata dalla somma dei valori assoluti delle differenze mensili di incidenza. Questo tende a dare maggior peso all'onda del 2011 a causa delle sue dimensioni. In ogni caso, le cifre per il 2008 e il 2009 sono piccole e piuttosto irregolari, probabilmente perché diverse epidemie locali sono state scatenate dall'introduzione di casi dall'estero. Non possiamo sperare in una buona corrispondenza con il modello deterministico per questa parte della curva epidemica, che non ha ancora raggiunto la sua forma "stabile" (nel senso della teoria stabile della popolazione di Lotka). Per quanto riguarda l'ondata del 2010, il suo picco è stato raggiunto un mese dopo rispetto all'ondata del 2011. Questo ritardo potrebbe essere dovuto alla stocastica demografica o al fatto che  $a(t)$  non è veramente periodico a causa della stocastica ambientale. A parte queste osservazioni, c'è una misura relativamente buona (almeno per l'ondata del 2011), data la semplicità del modello, 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 questi valori di parametro, possiamo simulare il processo di nascita e morte. La Figura 1 mostra solo l'aspettativa del numero di casi al mese. Nella versione stocastica, l'epidemia si estingue in molte simulazioni. La Figura 2 mostra una simulazione in cui l'epidemia non è terminata e in cui la dimensione delle diverse onde era dello stesso ordine dei dati di Figura 1 (erano necessarie dozzine di simulazioni prima di trovare un tale esempio).

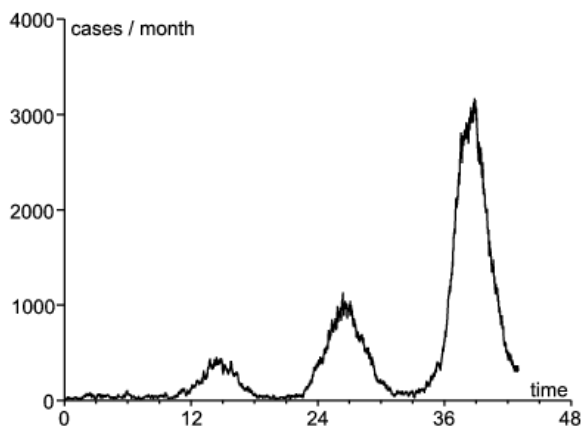


Figura 2. Numero di casi segnalati  $c\tilde{I}(t)$  in funzione del tempo (in mesi) in una simulazione del processo di nascita e morte utilizzando i valori dei parametri (17). La condizione iniziale è  $\tilde{E}(t^*) = 3$  e  $\tilde{I}(t^*) = 2$ .

Manteniamo la notazione  $R_0$  nel caso  $\phi = 0$ . Secondo (Bacaër, 2007, §3.4), la riproducibilità  $R_\phi$  è caratterizzato dal fatto che il sistema lineare periodico

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

ha un moltiplicatore di Floquet dominante uguale a 1. Numericamente otteniamo  $R_\phi \simeq 1,06$ . Nota che  $R_\phi$  è solo leggermente superiore a 1. Ciò è dovuto al fatto che il 90% della popolazione totale è già protetta, mediante vaccinazione o da una precedente infezione.

Notiamo anche che il sistema (18) con  $a(t)$  la sinusoidale può essere trasformata nell'equazione differenziale della fisica matematica di Mathieu, come nel modello di popolazione studiato da Mingari Scarpello e Ritelli (2008).

Usando le equazioni (14) - (16), possiamo calcolare la probabilità  $1 - p(\tau, 0, 0)$  che il processo non è interrotto al momento  $\tau$  ( $\tau \geq t_0$ ). Partiamo da una persona nel compartimento  $E$  o da una persona nel compartimento  $I$  (figura 3). Come previsto,  $1 - p(\tau, 0, 0)$  converge a un limite  $1 - \omega$  se  $\tau \rightarrow +\infty$ . Secondo la Figura 3, è probabile che si verifichi l'estinzione nel primo anno dopo la data iniziale.

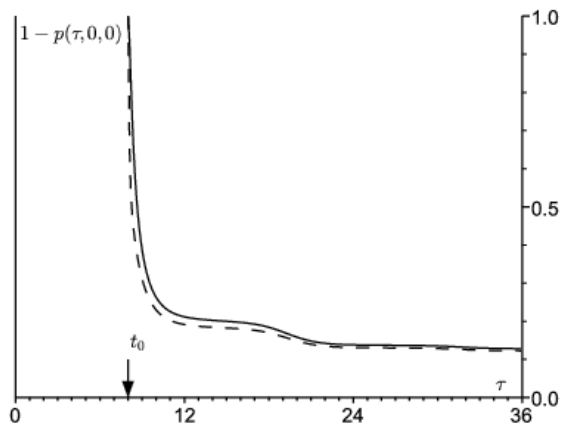


Figura 3. La probabilità  $1 - p(\tau, 0, 0)$  che il processo non viene interrotto al momento  $\tau$  (in mesi,  $\tau \geq t_0$ ), a partire da una persona nel compartimento  $E$  (linea continua) o da una persona nel compartimento  $I$  (linea tratteggiata) al momento  $t_0$ . Qua  $t_0$  corrisponde all'inizio di settembre.

Scegliendo  $\tau$  sufficientemente grande e ripetendo i calcoli per diversi valori di  $t_0$ , otteniamo la Figura 4 per la probabilità  $1 - \omega$  che il processo non si spegnerà. Partiamo da una persona nel compartimento  $E$  o da una persona nel compartimento  $I$ . Questa probabilità è più alta a settembre. Questo è forse il periodo dell'anno in cui le autorità sanitarie dovrebbero prestare la massima attenzione alle epidemie locali di morbillo per agire il più rapidamente possibile prima che scatenino un'epidemia grave. In altri periodi dell'anno, è più probabile che le epidemie scompaiano da sole, anche se  $R_0 > 1$ .

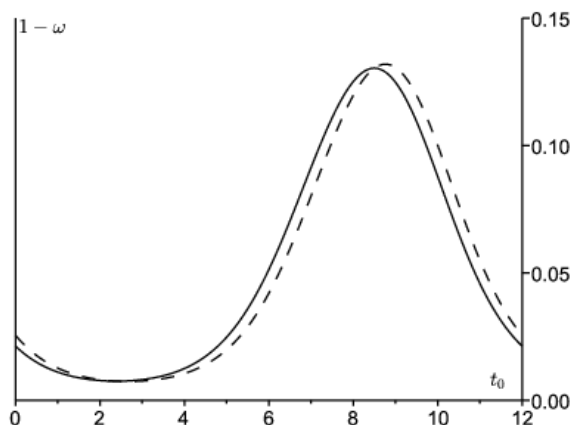


Figura 4. Probabilità che il processo non si estingua,  $1 - \omega$ , in funzione di  $t_0$  (da gennaio a dicembre). Partiamo da una persona nel compartimento  $E$  (linea completa) o da una persona nel compartimento  $I$  (linea tratteggiata) al momento  $t_0$ .

Si noti che il picco di incidenza per l'ondata del 2011 si è verificato nel marzo 2011 (Figura 1). La stima per  $\psi$  suggerisce che la velocità di contatto effettiva  $a(t)$  ha raggiunto il suo picco nel dicembre 2010. Il fondo della depressione tra le onde del 2010 e del 2011 è in agosto o settembre 2010, nella stagione in cui la stima di  $1 - \omega$  è la più alta. Se avessimo utilizzato principalmente l'onda del 2010 per l'adeguamento dei parametri, il picco per  $1 - \omega$  sarebbe stato compensato di circa un mese. Quindi, qualunque sia il metodo,  $1 - \omega$  sembra essere più o meno elevato quando l'incidenza è più bassa e inizia il rimbalzo dell'incidenza.

Ovviamente, va tenuto presente che questo modello SEIR lineare è una rappresentazione eccessivamente semplificata della dinamica di trasmissione del morbillo. In particolare, non tiene conto della struttura per età e utilizza una forzatura stagionale molto semplice dei contatti.

### 3.2 Reintroduzione di specie animali nella biologia della conservazione

Altre aree della biologia della popolazione utilizzano processi di ramificazione, in particolare la biologia della conservazione (Caswell, 2001). Ad esempio, immagina che una specie animale estinta in una certa regione venga reintrodotta dall'uomo. Quanti animali devono essere reintrodotti affinché la popolazione abbia buone probabilità di persistere? Con un processo di nascita e morte per un singolo tipo di animale, la probabilità di estinzione per una popolazione di  $n$  animali è  $\omega^n$ , dove  $\omega$  è dato da (1). Conoscendo  $\omega$ , possiamo quindi stimare  $n$  tale  $\omega^n$  è al di sotto di un certo livello di rischio. Naturalmente, la reintroduzione ha senso solo nei casi in cui  $\omega < 1$ , per il quale  $\omega^n$  può essere ridotto scegliendo  $n$  abbastanza grande. Un'altra domanda sorge spontanea: in quale momento dell'anno gli animali dovrebbero essere reintrodotti in modo da ridurre al minimo la probabilità di estinzione  $\omega$ ? La stessa domanda sorge nel contesto di processi di nascita e morte multi-tipo in un ambiente periodico, con l'ulteriore possibilità di chiedere quale tipo di individuo dovrebbe essere reintrodotta per ridurre al minimo la probabilità di estinzione.

Mentre i modelli a tempo continuo sono molto popolari in epidemiologia, i biologi della conservazione tendono a preferire i modelli a tempo discreto per una serie di ragioni. Nel resto di questa sottosezione, spieghiamo brevemente come vengono calcolate le probabilità di estinzione in questo contesto. Giustificazione del legame tra  $R_0$  e la probabilità di estinzione è in realtà molto più semplice nel caso del tempo discreto rispetto a quello del tempo continuo nella sezione 2. Ne consegue da metodi noti

- per processi multi-tipo in un ambiente costante da un lato,
- per i processi di tipo singolo in un ambiente deterministicamente variabile d'altro canto (Athreya e Ney (1972); Haccou et al., 2005).

Considera i modelli a tempo discreto

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

$A(t)$  e  $B(t)$  sono matrici quadrate di dimensione  $m$ , con coefficienti positivi o zero. Assumiamo

- $A(t+T) = A(t)$  e  $B(t+T) = B(t)$  per tutto  $t$  ( $T$  è un numero intero)
- il raggio spettrale di  $B(T-1) \cdots B(1)B(0)$  è rigorosamente inferiore a 1
- $\sum_j B_{ij}(t) \leq 1$  per tutti  $j$ .

Per la versione stocastica corrispondente, dobbiamo specificare le probabilità  $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$  che un individuo di tipo  $j$  dà alla luce  $k_1$  individui di tipo 1, ...,  $k_m$  individui di tipo  $m$ , tra volte  $t$  e  $t+1$ . Le funzioni  $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$  sono funzioni periodiche del periodo  $T$  rispetto a  $t$ . Allora

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

Il coefficiente  $B_{ij}(t)$  dà la probabilità che un individuo di tipo  $j$  sia trasferito al tipo  $i$  tra  $t$  e  $t+1$ . Un individuo di tipo  $j$  al momento  $t$  viene sostituito al tempo  $t+1$  da una popolazione la cui funzione generatrice è

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

Tra un momento e l'altro  $t_0$  e  $t_0+T$ , un individuo di tipo  $j$  è sostituito da una popolazione la cui funzione generatrice  $h_j(x_1, \dots, x_m)$  si ottiene componendo le funzioni di generazione  $g_j(t, x_1, \dots, x_m)$  con  $t = t_0, \dots, t_0+T-1$ . Se per esempio  $T = 2$ ,

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

Considera i momenti  $(t_0 + nT)_{n \geq 0}$ . Sappiamo dalla teoria dei processi di ramificazione a diversi tipi in un ambiente costante che le probabilità di estinzione  $\omega_j$  a partire da un individuo di tipo  $j$  al momento  $t_0$  sono la soluzione minima su  $[0, 1]^m$  del sistema

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

abbiamo

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

La matrice dei mezzi, cioè la matrice giacobina in  $(1, \dots, 1)$ , è

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

Partiamo dal presupposto che questa matrice di mezzi è primitiva e che le funzioni generatrici  $h_j$  non sono singolari, cioè non esiste una matrice  $Q$  tale che

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

Il teorema 2 di Athreya e Ney (1972, p. 186) lo dimostra  $(\omega_1, \dots, \omega_m) = (1, \dots, 1)$  se e solo se il raggio spettrale di questa matrice di mezzi è inferiore o uguale a 1. Ciò equivale a  $R_0 \leq 1$ , e

- $R_0$  è il raggio spettrale di  $\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$ ,
- $\mathcal{A}$  è una matrice a blocchi diagonali  $\text{diag}(A(0), A(1), \dots, A(T-1))$

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

(Bacaër, 2009; Bacaër e Ait Dads, 2012). Con  $p_i(t_0)$  individui di tipo  $i$  ( $1 \leq i \leq m$ ), la probabilità di estinzione è

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

Quindi le conclusioni sono completamente analoghe al caso del tempo continuo.

Ad esempio, considera un modello con un solo tipo di animale,  $p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t)$ , con  $T = 2$ . Si presume che ogni individuo fa nascere tra i tempi  $t$  e  $t+1$  a una prole secondo una distribuzione di Poisson. La media è  $A(t)$ . Allora

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

La probabilità di estinzione a partire da un individuo al tempo 0 è la soluzione più piccola di

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

Allo stesso modo, la probabilità di estinzione a partire da un individuo al momento 1 è la soluzione più piccola di

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

Queste due probabilità sono rigorosamente inferiori a 1 se

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

Questo equivale a  $R_0 > 1$ .  $R_0$  è il raggio spettrale di

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

#### 4. Conclusione



Gli studi hanno cercato di mostrare come il rischio epidemico varia nei diversi mesi dell'anno. Hanno usato un modello periodico. Hanno calcolato la "riproducibilità"  $R(t_0)$ , assumendo i coefficienti del modello congelati. Hanno disegnato  $R(t_0)$  in termini di  $t_0$  (Hartemink et al., 2009). Il problema con questo metodo è quello  $R(t_0)$  può essere sempre inferiore a 1, mentre la malattia diventa endemica.

La definizione di riproducibilità usata nel nostro articolo determina chiaramente se una malattia infettiva può essere endemica (Rebello et al., 2012) e come si comporta la dimensione finale nei modelli epidemici (Bacaër e Gomes, 2009). Inoltre, ha una semplice interpretazione biologica come tasso di crescita asintotica di generazione (Bacaër e Ait Dads, 2011; Bacaër e Ait Dads, 2012). Ma ha l'apparente svantaggio di essere indipendente dal tempo. Un altro indice di rischio epidemico, con la giusta soglia e periodica, è stato recentemente proposto da (Cushing e Ackleh, 2011). Ma la sua interpretazione biologica sembra un po' complicata.

Qui abbiamo calcolato una misura alternativa del rischio epidemico, la probabilità che il processo di connessione associato alla linearizzazione di un modello epidemico non si estingua. La sua principale proprietà matematica è il fenomeno della soglia (proposizione della sezione 2). (Bacaër, 2007, §5.2) aveva già suggerito di usare questa probabilità per applicazioni in epidemiologia, ma aveva preso in considerazione solo il caso di popolazioni con un solo tipo, per le quali esiste una formula esplicita. La maggior parte dei modelli epidemici coinvolge diversi compartimenti infetti, ad esempio nel caso di malattie trasmesse da vettori. Il rischio epidemico in tali modelli può essere analizzato con lo stesso metodo numerico della Figura 2.

Le probabilità di estinzione interessano anche la biologia della conservazione, in particolare per la reintroduzione delle specie. Per alcune specie animali, in particolare gli uccelli con un periodo di nidificazione ben definito, può essere saggio utilizzare modelli con stagioni per valutare correttamente le possibilità di reintroduzione riuscita.

## Riferimenti

- 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 Châtelet 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
- Rebello 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