

Genealogias com sazonalidade, reprodutibilidade e pandemia de gripe

J. Math. Biol. 62 (2011) 741-762
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01274025>

Nicolas Bacaër

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

El Hadi Ait Dads

Universidade Cadi Ayyad, Laboratório de Matemática e Dinâmica de População, Marrakech, Marrocos

resumo

A reprodutibilidade tem sido usada na biologia populacional e, em particular, na epidemiologia há várias décadas. No entanto, uma definição adequada para modelos com coeficientes periódicos foi proposta apenas alguns anos atrás. A definição envolve o raio espectral de um operador integral. Como no estudo de modelos epidêmicos estruturados em um ambiente constante, é desejável explicar o significado biológico. Mostramos neste artigo que a reprodutibilidade para modelos periódicos ainda é uma taxa assintótica de crescimento por geração. Também insistimos na diferença entre essa reprodutibilidade teórica para modelos periódicos e aquela obtida ajustando um exponencial no início de uma curva epidêmica.

1. Introdução

Vamos lembrar brevemente algumas noções sobre reprodutibilidade em um ambiente constante (Diekmann e Heesterbeek, 2000). Considere uma população estruturada com m "tipos" de pessoas infectadas. $J_i(t)$ é o número de novas infecções por unidade de tempo, no tempo t , do tipo i com $1 \leq i \leq m$. Esta é a incidência, que não deve ser confundida com o número de pessoas infectadas. Nós definimos $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$. Muitos modelos epidêmicos levam, após linearização perto do estado estacionário sem doença, a um sistema de equações de renovação

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J(t-\tau) d\tau + H(t), \quad \forall t \geq t_0. \quad (1)$$

$H(t)$ é uma função vetorial dada pelas condições iniciais. $K(\tau)$ é uma matriz quadrada com coeficientes positivos ou zero. Reprodutibilidade é definida como o raio espectral da matriz da próxima geração

$$R_0 = \rho(\mathcal{K}), \quad \mathcal{K} = \int_0^\infty K(\tau) d\tau.$$

É interpretado da seguinte maneira. Nós definimos

$$J(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad J^{(1)}(t) = H(t), \quad J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad t \geq t_0, \quad n \geq 1.$$

$J^{(n)}(t)$ é o vetor de incidências pertencentes à geração n no tempo t . $\|G^{(n)}\|$ é o tamanho da geração n , com

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^\infty J^{(n)}(t) dt, \quad \|G^{(n)}\| = \sum_{i=1}^m |G_i^{(n)}| = \sum_{i=1}^m G_i^{(n)}. \quad (2)$$

Como (Inaba e Nishiura, 2008) observaram, temos

$$G^{(n+1)} = \int_{t_0}^\infty \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau dt = \int_0^\infty K(\tau) \int_{t_0+\tau}^\infty J^{(n)}(t-\tau) dt d\tau = \mathcal{K} G^{(n)}.$$

Se a matriz \mathcal{K} é primitivo, o teorema de Perron e Frobenius implica que $G^{(n)}/(R_0)^n$ converge se $n \rightarrow +\infty$ para um vetor próprio com componentes estritamente positivos de \mathcal{K} . R_0 é a taxa de crescimento assintótico por geração:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0.$$

Nos modelos epidêmicos estruturados por idade, a estrutura da população não é um todo discreto, mas, por exemplo, o intervalo $(0, +\infty)$. A teoria é então muito semelhante: R_0 é o raio espectral de um operador integral de próxima geração com um núcleo $\mathcal{K}(x, y)$ e

$$G^{(n+1)}(x) = \int_0^\infty \mathcal{K}(x, y) G^{(n)}(y) dy.$$

De acordo com o teorema de Krein e Rutman, $G^{(n)}/(R_0)^n$ converge para uma função própria positiva do operador integral. R_0 ainda é a taxa assintótica de crescimento por geração.

Por fim, se a estrutura da população for discreta, mas com apenas um tipo ($m = 1$), temos $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$. Nesse caso em particular, a reprodutibilidade não é simplesmente a taxa assintótica de crescimento por geração. É também o número médio de casos secundários infectados por um primeiro caso.

Em muitas aplicações, é mais realista supor que o ambiente seja periódico, por exemplo, devido à sazonalidade. É o caso da maioria das doenças transmitidas por vetores, doenças transmitidas pela água e certas doenças transmitidas pelo ar, como a gripe. Muitos modelos epidêmicos periódicos levam, após linearização perto do estado livre de doença, a um sistema de equações integrais da forma (1) mas com um núcleo de matriz que também depende do tempo t , periodicamente, com um período T . No passado, Heesterbeek e Roberts (1995) argumentaram que:

" O conceito de R_0 não faz sentido em um ambiente não autônomo ".

Grassly e Fraser (2006) pensaram que, em um ambiente periódico,

" Conceitos como o número reprodutivo básico R_0 não se aplica mais ".

Mais recentemente, Wesley e Allen (2009) estimaram que:

" Não existe um método geral para calcular o número básico de reprodução, o limiar para extinção da doença, em modelos epidêmicos não autônomos".

Bacaër e Guernaoui (2006) sugeriram, no entanto, que R_0 pode ser definido como o único número real para o qual existe uma função vetorial contínua $U(t)$, positivo, periódico com um período T , e

$$R_0 U(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) U(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

para todos t . Em outras palavras, a reprodutibilidade é o raio espectral do operador integrante do lado direito de (3) para o espaço de funções contínuas que são periódica com período T .

Vários artigos discutiram essa definição. Bacaër e Guernaoui (2006) estimaram a reprodutibilidade para uma epidemia de leishmaniose e obtiveram uma fórmula analítica em um caso particular. Bacaër (2007) comparou vários métodos para calcular numericamente a reprodutibilidade, obteve fórmulas aproximadas quando a amplitude da sazonalidade é pequena e a reprodutibilidade estimada para uma epidemia de chikungunya. Bacaër ou Ouifki (2007) revisitaram o caso em que a sazonalidade é sinusoidal, o que leva a uma simples equação característica para reprodutibilidade.

Wang e Zhao (2008) estudaram o caso particular de sistemas de equações diferenciais ordinárias, generalizaram o método de (Bacaër, 2007) usando a teoria de Floquet e demonstraram rigorosamente algumas propriedades de reprodutibilidade. Bacaër e Abdurahman (2008) estudaram casos de ressonância, onde a reprodutibilidade é muito diferente do valor obtido pela média dos coeficientes periódicos do modelo. Thieme (2009) estudou sistemas gerais periódicos em espaços ordenados de Banach. Bacaër e Gomes (2009) demonstraram que a reprodutibilidade ainda serve como limiar para modelos epidêmicos não lineares em um ambiente periódico. Bacaër (2009) adaptou a definição para modelos periódicos em tempo discreto.

Apesar deste trabalho, os especialistas em modelagem de epidemias ainda não adotaram amplamente a definição (3), como pode ser visto com estimativas recentes de "reprodutibilidade" para a pandemia de H1N1 (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009). Essas estimativas foram obtidas ajustando um exponencial no início da curva epidêmica. Isso não leva em consideração a sazonalidade. A sazonalidade é certamente um fator importante para as epidemias de gripe (Lipsitch e Viboud, 2009).

Mostramos neste artigo que, como no caso de populações estruturadas em um ambiente constante, a reprodutibilidade definida por (3) é interpretada em um ambiente periódico como uma taxa assintótica de crescimento por geração. Mais precisamente, demonstramos na seção 2 que a geração n tem um tamanho $\|G^{(n)}\|$ com

$$\limsup_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0. \quad (4)$$

O pequeno truque que levou à fórmula da recorrência $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$ infelizmente em um ambiente constante não funciona em um ambiente periódico. Portanto, a prova de (4) é baseada em resultados relativos ao comportamento assintótico das equações periódicas de renovação obtidas, por exemplo, por (Jagers e Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984). Pode-se perguntar se o limite superior em (4) ainda pode ser substituído por um limite simples. A Seção 3 considera um modelo epidêmico específico com um único tipo de pessoa infectada, em que a taxa de contato, a probabilidade de transmissão e a velocidade da recuperação dependem do tempo, mas não do tempo desde a infecção: uma demonstração diferente mostra que o limite superior pode muito bem ser substituído por um limite simples. A Seção 4 considera o caso de modelos com tempo discreto. A Seção 5 destaca o problema de estimar a reprodutibilidade da atual pandemia de gripe H1N1. A reprodutibilidade pode não prever o tamanho final de um poço epidêmico. Dois apêndices reúnem algumas evidências.

2. Taxa de crescimento assintótico por geração

Considere uma população com m diferentes tipos de pessoas infectadas. $P_i(t, \tau)$ é o número de pessoas do tipo i , no momento t , que foram infectadas por τ unidades de tempo. $P = (P_1, \dots, P_m)$ é solução da equação diferencial parcial

$$\frac{\partial P}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial P}{\partial \tau}(t, \tau) + B(t, \tau) P(t, \tau) = 0, \quad \tau > 0, t > t_0, \quad (5)$$

com a condição inicial $P(t_0, \tau)$ e com a condição na borda

$$P(t, 0) = \int_0^{\infty} A(t, \tau) P(t, \tau) d\tau, \quad t > t_0. \quad (6)$$

Nós presumimos

- matrizes quadradas $A(t, \tau)$ e $B(t, \tau)$ são funções contínuas e periódicas do período T em relação a t
- para tudo $1 \leq i, j \leq m$,

$$A_{i,j}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,i}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,j}(t, \tau) \leq 0 \quad \forall i \neq j, \quad \sum_i B_{i,j}(t, \tau) \geq 0. \quad (7)$$

Em outras palavras, consideramos um processo de ramificação para vários tipos em tempo contínuo em um ambiente periódico. Vamos apresentar a função da matriz $\Pi(t, t', \tau)$ com

$$\Pi(t', t', \tau) = I, \quad \frac{\partial \Pi}{\partial t}(t, t', \tau) = -B(t, \tau + t - t') \Pi(t, t', \tau), \quad \forall t > t', \forall \tau \geq 0.$$

I é a matriz de identidade do tamanho m . Se por exemplo $m = 1$,

$$\Pi(t, t', \tau) = \exp\left(-\int_0^{\tau} B(t' + s, \tau + s) ds\right).$$

Vamos voltar ao caso geral $m \geq 1$. Nós definimos

$$K(t, \tau) = A(t, \tau) \Pi(t, t - \tau, 0), \quad (8)$$

que é periódico em relação a t . Com as hipóteses (7), $\Pi(t, t', \tau)$ e $K(t, \tau)$ são matrizes com coeficientes positivos ou nulos (Aronsson e Kellogg, 1978). Se M é uma matriz quadrada de tamanho m ,

$$\|M\| = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

É a norma da matriz associada à norma do vetor (2). Assumimos que existem constantes estritamente positivas α, β e γ com

$$\|A(t, \tau)\| \leq \alpha, \quad \|\Pi(t, t', \tau)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-t')}, \quad \forall t \geq t' \quad \forall \tau \geq 0. \quad (9)$$

O lema a seguir lembra a definição do parâmetro malthusiano em um ambiente periódico (Coale, 1970 e 1972; Williams e Dye, 1997). Para auxiliar o leitor, o apêndice 1 fornece evidências adaptadas de (Jagers e Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009). \mathcal{P} é o espaço das funções contínuas periódicas do período T , $V : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ com

$$\|V\|_\infty = \max\{\|V(t)\|; t \in \mathbb{R}\}, \quad V \in \mathcal{P}.$$

Lema 1. *Considere o operador linear limitado*

$$L_s : V(t) \mapsto \int_0^\infty e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau) d\tau, \quad s > -\beta, \quad V \in \mathcal{P}.$$

O raio espectral deste operador linear é $\rho(s)$. Suponha que exista $s_0 > -\beta$ com $\rho(s_0) > 1$. Portanto, há um número único $r > -\beta$ com $\rho(r) = 1$. Nós chamamos este número r o parâmetro malthusiana.

O corolário a seguir lembra a definição de R_0 e sua ligação com o parâmetro malthusiano r (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Thieme, 2009).

Corolário 1. *Definimos $R_0 = \rho(0)$.*

- $r > 0$ E se $R_0 > 1$
- $r = 0$ E se $R_0 = 1$
- $r < 0$ E se $R_0 < 1$.

Lema 2. *Definimos $J(t) = P(t, 0)$. Então para $t \geq t_0$,*

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J(t - \tau) d\tau + J^{(1)}(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad (10)$$

$$J^{(1)}(t) = \int_{t-t_0}^\infty A(t, \tau) \Pi(t, t_0, \tau + t_0 - t) P(t_0, \tau + t_0 - t) d\tau, \quad (11)$$

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau, \quad (n \geq 1), \quad (12)$$

$$\|J^{(n)}(t)\| \leq (\alpha \gamma)^n e^{-\beta(t-t_0)} \frac{(t-t_0)^{n-1}}{(n-1)!} \int_0^\infty \|P(t_0, \tau)\| d\tau. \quad (13)$$

Evidência. A equação de renovação (10) é obtida aplicando o método da linha característica a (5) - (6). A desigualdade (13) é verdadeira para $n = 1$ por causa de (9) e (11) e é demonstrado por indução com (12).

O lema a seguir lembra o comportamento assintótico das equações periódicas de renovação, estudadas por (Coale, 1970 e 1972) e (Williams e Dye, 1997), demonstradas por (Jagers e Nerman, 1985; Michel et al., 2005) se $m = 1$ e por (Thieme, 1984, p. 261) se $m \geq 1$. Thieme (1984) supõe que o núcleo dado por (8) tenha um suporte compacto em relação a τ : $K(t, \tau) = 0$ para τ grande o suficiente. Como esta última condição é um pouco restritiva do ponto de vista matemático (mas não do ponto de vista biológico), o apêndice 2 descreve uma adaptação da prova dada por (Michel et al., 2005) ao caso, onde $m \geq 1$.

Lema 3. *Suponha que o valor reprodutivo total em $t = t_0$ seja positivo, ou seja $c > 0$ no Lema 6 do Apêndice 2. Depois, há uma função periódica estritamente positiva $w(t)$ com*

$$\|J(t)\| \underset{t \rightarrow +\infty}{\sim} e^{rt} w(t).$$

Chegamos ao teorema principal.

Teorema 1. *Definimos $G^{(n)}$ e $\|G^{(n)}\|$ como em (2). Então (4) é verdadeiro.*

Evidência. Nós definimos

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n}, \quad t \geq t_0, \quad R > 0.$$

A desigualdade (13) mostra que é sempre uma série convergente. A equação (12) e o teorema da convergência monótona para a troca de uma soma e uma mostra integral que

$$Z^{(R)}(t) - \frac{J^{(1)}(t)}{R} = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n+1)}(t)}{R^{n+1}} = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau.$$

$Z^{(R)}(t)$ é, portanto, solução da equação de renovação periódica

$$Z^{(R)}(t) = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau + \frac{J^{(1)}(t)}{R}. \quad (14)$$

$Z^{(R)}(t)$ é a incidência em uma população onde a matriz $A(t, \tau)$ foi dividido por R . Reprodutibilidade associada ao núcleo $K(t, \tau)/R$ é obviamente R_0/R .

Suponha primeiro que $R > R_0$. Nós temos então $R_0/R < 1$. De acordo com o Corolário 1, o parâmetro malthusiano $r^{(R)}$ associado a (14) é estritamente negativo. De acordo com o Lema 3, existe uma função periódica estritamente positiva $w^{(R)}(t)$ com $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$ E se $t \rightarrow +\infty$. $R > R_0$ implica que

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/R^n = \sum_{n \geq 1} \sum_{i=1}^m \int_{t_0}^\infty J_i^{(n)}(t) dt / R^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R)}(t)\| dt < +\infty.$$

Agora suponha que $R = R_0$. De acordo com o Corolário 1, o parâmetro malthusiano associado a (14) é zero. De acordo com o Lema 3, $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$ E se $t \rightarrow +\infty$ e $w^{(R_0)}(t)$ é estritamente positivo e periódico. Então nós temos

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/(R_0)^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R_0)}(t)\| dt = +\infty.$$

Em suma, $1/R_0$ é o raio de convergência da série $\sum \|G^{(n)}\| z^n$. O teorema 1 resulta então do teorema de Cauchy e Hadamard para essas séries.

Notas.

- Um elemento $V \in \mathcal{P}$ pode ser visto como um elemento do espaço duplo \mathcal{P}^* . O produto da dualidade é

$$\langle V, W \rangle = \sum_i \int_0^T V_i(t) W_i(t) dt.$$

assim

$$(L_s^* V)(t) = \int_0^\infty e^{-s\tau} K'(t + \tau, \tau) V(t + \tau) d\tau.$$

$K'(t, \tau)$ é a matriz que é a transposição de $K(t, \tau)$. (Jagers e Nerman, 1985) usam L_s^* para definir o parâmetro malthusiano.

- A hipótese $\rho(s_0) > 1$ no lema 1 exclui os casos em que muitos componentes do núcleo da matriz seriam zero. Se existir $s_0 > -\beta$ de modo que pelo menos uma das duas condições a seguir seja atendida

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^m \int_0^\infty e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t, \tau) d\tau > 1, \tag{15}$$

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m \int_0^\infty e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t + \tau, \tau) d\tau > 1, \tag{16}$$

nós temos então $\rho(s_0) > 1$. Nós definimos

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$ cuja função todos os componentes são idênticos a 1
- c_1 e c_2 os lados esquerdo de (15) e (16).

Nós temos então $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$ ou $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$. Portanto, $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$ ou $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$ (Drnovsek, 2000). A hipótese (15) é uma generalização da hipótese (5.2) de (Michel et al., 2005), que corresponde a $s_0 = 0$ e $m = 1$. Lembre-se de que mesmo na teoria de Lotka para populações com um tipo em ambiente constante (Feller, 1941; Lotka, 1939), é necessária uma condição para garantir que o lado esquerdo da equação de Euler-Lotka tenha um valor maior que 1 para um certo s

$$\int_0^\infty e^{-s\tau} K(\tau) d\tau = 1.$$

- Lembre-se da fórmula do raio espectral

$$R_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \|(L_0)^n\|^{1/n}.$$

Com

$$J^{(n)}(t) = 0, \quad \forall t < t_0,$$

(12) torna-se

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^\infty K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau.$$

Com a hipótese (9), podemos considerar o lado direito dessa equação como um operador linear \tilde{L}_0 no espaço funcional $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ com valores vetoriais integráveis, com

$$\|J^{(n)}\|_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} \|J^{(n)}(t)\| dt = \|G^{(n)}\|.$$

Nós temos então

$$J^{(n+1)} = \tilde{L}_0 J^{(n)} = (\tilde{L}_0)^n J^{(1)}.$$

$\|\cdot\|_1$ é a norma no espaço de operadores lineares limitados em $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$. assim

$$\|G^{(n+1)}\| = \|J^{(n+1)}\|_1 \leq \|(\tilde{L}_0)^n\|_1 \|J^{(1)}\|_1.$$

O raio espectral de \tilde{L}_0 É dado por

$$\sigma(\tilde{L}_0) = \lim \|(\tilde{L}_0)^n\|_1^{1/n}.$$

Nós temos então

$$\limsup \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} \leq \sigma(\tilde{L}_0).$$

Mesmo se pudéssemos mostrar $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$, teríamos apenas "metade" do Teorema 1. Não é óbvio: as funções periódicas não estão $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$.

3. Um caso especial

Nesta seção, consideramos um caso especial em que o limite superior em (4) pode ser substituído por um limite simples. Nós presumimos

- $m = 1$
- $A(t, \tau) = A(t)$ e $B(t, \tau) = B(t)$
- a condição inicial é uma pessoa recém-infectada: $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Massa Dirac).

Então nós temos

$$K(t, \tau) = A(t) \exp\left(-\int_{t-\tau}^t B(s) ds\right). \tag{17}$$

Segundo Bacaër e Guernaoui (2006), o raio espectral de L_0 e as funções próprias associadas são

$$R_0 = \bar{A}/\bar{B}, \quad U(t) = c A(t) \exp \left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R_0} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds \right]. \quad (18)$$

c é uma constante

$$\bar{A} = \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt, \quad \bar{B} = \frac{1}{T} \int_0^T B(t) dt.$$

Lema 4. Para $n \geq 1$ e $t > t_0$,

$$J^{(n)}(t) = \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds \right]^{n-1} \exp \left(- \int_{t_0}^t B(s) ds \right). \quad (19)$$

Evidência. Prosseguimos por indução em n . Para $n = 1$, a fórmula resulta de (11) e da hipótese da condição inicial $P(t_0, \tau)$. Suponha que a fórmula seja verdadeira para n . Temos com (12), (17) e (19)

$$\begin{aligned} J^{(n+1)}(t) &= \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_0^{t-t_0} A(t-\tau) \left[\int_{t_0}^{t-\tau} A(s) ds \right]^{n-1} d\tau \right] \exp \left(- \int_{t_0}^t B(s) ds \right) \\ &= \frac{A(t)}{n!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds \right]^n \exp \left(- \int_{t_0}^t B(s) ds \right). \end{aligned}$$

Nota. Claro, temos a incidência total

$$J(t) = \sum_{n=1}^{\infty} J^{(n)}(t) = A(t) \exp \left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds \right].$$

Segundo (Bacaër e Guernaoui, 2006), o modelo nesta seção vem da equação para o número total de pessoas infectadas

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

Com $I(t_0) = 1$, a solução é

$$I(t) = \exp \left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds \right].$$

A incidência total é $J(t) = A(t) I(t)$.

A propriedade a seguir fornece uma estimativa do tamanho da geração n .

Proposição 1. Para $n \geq 1$, temos

$$(R_0)^n \frac{e^{-BT}(1 - e^{-BT})}{BT} \leq G^{(n)} \leq (R_0)^n \frac{e^{BT}(e^{BT} - 1)}{BT}.$$

Então nós temos

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{G^{(n)}} = R_0.$$

Evidência. Primeiro, a integração por partes fornece

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^{\infty} B(t) \exp \left(- \int_{t_0}^t B(s) ds \right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds \right]^n \frac{dt}{n!}.$$

O método de Laplace para estimativa assintótica de integrais não parece ser diretamente aplicável aqui. No entanto, podemos escrever

$$G^{(n)} = \sum_{k=0}^{+\infty} H_k$$

com

$$\begin{aligned} H_k &= \int_{t_0+kT}^{t_0+(k+1)T} B(t) \exp \left(- \int_{t_0}^t B(s) ds \right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds \right]^n \frac{dt}{n!} \\ &= \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp \left(- \int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} B(s) ds \right) \left[\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} A(s) ds \right]^n \frac{d\theta}{n!} \\ &= e^{-k\bar{B}T} \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp \left(- \int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds \right) \left[k\bar{A}T + \int_{t_0}^{t_0+\theta} A(s) ds \right]^n \frac{d\theta}{n!}. \end{aligned}$$

Portanto,

$$e^{-k\bar{B}T} F_k \leq H_k \leq e^{-k\bar{B}T} F_{k+1}$$

com

$$F_k = \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp \left(- \int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds \right) [k\bar{A}T]^n \frac{d\theta}{n!} = \frac{(k\bar{A}T)^n}{n!} (1 - e^{-\bar{B}T}).$$

Com $F_0 = 0$, nós obtemos

$$\sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k \leq G^{(n)} \leq e^{\bar{B}T} \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k.$$

Mas

$$e^{-BT} \int_{k-1}^k e^{-\theta BT} \theta^n d\theta \leq e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \int_k^{k+1} e^{-\theta BT} \theta^n d\theta.$$

Com $\int_0^\infty e^{-\theta BT} \theta^n d\theta = n!/(BT)^{n+1}$, nós obtemos

$$e^{-BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}} \leq \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \frac{n!}{(BT)^{n+1}}.$$

A proposição 1 resulta dessas estimativas.

Nota. O caso especial desta seção tem outra propriedade interessante, que segue imediatamente de (18) e (19): para todos $t > t_0$,

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n} = \frac{A(t)}{R} \exp \left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds \right].$$

$Z^{(R)}(t)$ é uma das funções próprias $U(t)$ de (3), como em (18).

4. Modelos periódicos em tempo discreto

Obviamente, podemos adaptar os resultados e as provas da seção 2 ao caso de modelos periódicos de população em tempo discreto (Bacaër, 2009). $P(t)$ é um vetor de tamanho ω , cujos componentes representam tempos diferentes desde a infecção ou tipos diferentes. Nós presumimos

- $P(t+1) = M(t)P(t)$, $\forall t \geq t_0$,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$ e $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0$, $B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- o raio espectral da matriz $B(T-1)B(T-2)\dots B(0)$ é estritamente menor que 1.

Para simplificar o comportamento assintótico da população, assumimos ainda

- o Matrix $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2)\dots M(t_0)$ é primitivo

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix} \quad (20)$$

é irredutível.

Se a matriz $M^*(t_0)$ é irredutível, especialmente se for primitivo, e se (20) não possuir linha ou coluna nula, (20) será irredutível (Berman e Plemmons, 1979, Teorema 2.2.33). Definimos para $t \geq t_0$

$$\begin{aligned} K(t, 1) &= A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2)\dots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2), \\ J^{(1)}(t) &= K(t, t-t_0+1)P(t_0), \quad J^{(n+1)}(t) = \sum_{\tau=1}^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t-\tau), \quad (n \geq 1), \\ G^{(n)} &= \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}. \end{aligned}$$

Like (Bacaër, 2009), R_0 é o raio espectral da matriz

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & A(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & A(T-1) \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} -B(0) & I & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -B(1) & I & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & \ddots & \ddots & I \\ I & 0 & \dots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}.$$

I é a matriz de identidade. Nós presumimos $P(t_0) \neq 0$. Podemos adaptar a prova da seção 2 substituindo as integrais por somas. R_0 é a taxa assintótica de crescimento por geração: a fórmula (4) permanece verdadeira.

5) R_0 e a pandemia de gripe H1N1

Um dos modelos sazonais mais simples para a pandemia do H1N1 é o modelo SIR

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S(t)I(t) - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t) \quad (21)$$

(Bacaër e Gomes, 2009). $a(t)$ tem um período $T = 1$ ano. $1/b$ é a duração média da infecção. $S(t)$ é a fração de pessoas saudáveis, $I(t)$ a fração de pessoas infectadas e $R(t)$ a fração de pessoas que se recuperaram e, portanto, são imunes. Temos assim $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ para todos t . A mortalidade é negligenciada neste modelo. Introduzimos algumas pessoas infectadas para que

$$S(t_0) = 1 - \varepsilon, \quad I(t_0) = \varepsilon, \quad R(t_0) = 0.$$

Um dos principais objetivos da modelagem epidemiológica é tentar prever o tamanho final da epidemia:

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t).$$

Em um ambiente constante (com $a(t) = a$ independente de t), Kermack e McKendrick (1927) encontraram uma relação simples entre $R_0 = a/b$ e $R(\infty)$. $R(\infty)$ é uma função crescente de R_0 , independente de t_0 e que varia muito pouco com ε se ε for pequeno o suficiente. Além disso, R_0 pode ser estimado ajustando um exponencial no início da curva epidêmica. A taxa de crescimento inicial é

$$r = a - b.$$

Sabemos a duração média da infecção $1/b$. Para que possamos calcular

$$R_0 = 1 + r/b.$$

Devido a essas propriedades, R_0 tornou-se muito popular entre os modeladores de epidemia. Certamente, existem muitos fatores que complicam as coisas (população não homogênea, intervenções ...) e são responsáveis pelo fato de que, na prática, os modelos matemáticos raramente previram corretamente o tamanho final de uma epidemia.

Voltemos ao sistema (21) com um coeficiente periódico. Ainda podemos ajustar um exponencial no início da curva epidêmica. Este é o método usado por (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009) para a pandemia de H1N1. Esse método só faz sentido porque o ajuste é feito com um ou dois meses de dados epidêmicos e porque a função sazonal dos contatos, do período de um ano, varia pouco em uma escala de tempo tão pequena. A taxa de crescimento é então aproximadamente

$$a(t_0) - b$$

e

$$a(t_0)/b$$

é a chamada "reprodutibilidade" estimada nas referências acima. Como essas referências não consideram explicitamente o efeito da sazonalidade, alguns autores usam a notação R_0 para o número $a(t_0)/b$. Por exemplo, (Fraser et al., 2009) encontra um número entre 1,4 e 1,6. Para o sistema (21), na verdade temos

$$R_0 = \bar{a}/b.$$

\bar{a} é a média de $a(t)$. Se linearizarmos o sistema (21) próximo ao estado de equilíbrio sem doença ($S = 1, I = 0, R = 0$), temos

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

Este é precisamente o caso considerado na seção 3, mas com b constante.

Nesse ponto, pode-se perguntar quais são as vantagens e desvantagens de insistir em $a(t_0)/b$ ao invés de reprodutibilidade $R_0 = \bar{a}/b$, como já foi feito nos estudos já citados sobre a gripe H1N1. Por um lado $a(t_0)$ tem a vantagem de poder ser facilmente estimado com dados epidêmicos. Em comparação, estimar a reprodutibilidade exigiria conhecimento a priori de $a(t_0)/\bar{a}$, sobre as quais temos realmente muito pouca informação. Por outro lado, a reprodutibilidade possui propriedades matemáticas precisas. Segundo Bacaër e Gomes (2009), a reprodutibilidade serve de limiar para o sistema (21) e o presente artigo mostra que é uma taxa de crescimento assintótica por geração para as equações linearizadas próximas ao estado estacionário sem doença.

$a(t_0)/b$ e $R_0 = \bar{a}/b$ parece não prever bem o tamanho final da epidemia, mesmo para amplitudes sazonais relativamente pequenas. Considere, por exemplo, o caso em que

$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$ ano e $b = 100$ por ano. Duração da infecção $1/b$ é entre 3 e 4 dias. Nós presumimos $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$. Este é um valor típico para a pandemia de H1N1 (Fraser et al., 2009). Também assumimos $\varepsilon = I(t_0) = 10^{-4}$: apresentamos um caso em uma população de 10.000 pessoas que se misturam homogeneamente. Observe que a hora t do calendário foi definida para $a(t)$ atinge o seu máximo quando $t = 0$. t_0 é o tempo desde esse máximo.

A Figura 1 mostra as linhas de nível do tamanho final da epidemia $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$, quando variamos o tempo de introdução do primeiro caso infectado ($0 \leq t_0 \leq T$, eixo horizontal) e o nível e da sazonalidade ($0 \leq e \leq 1$, eixo vertical). De acordo com a escolha de (t_0, e) , o tamanho final varia de 38% a 94%. Enfatize que esses diferentes valores de $R(\infty)$ correspondem ao mesmo valor de R_0 . No eixo horizontal $e = 0$ (sem sazonalidade), o tamanho final $R(\infty)$ é obviamente independente de t_0 e $R(\infty) = 58\%$. O tamanho final varia de acordo com t_0

- de 53% a 63% se $e = 5\%$
- de 48% a 67% se $e = 10\%$
- de 42% a 70% se $e = 15\%$.

Assim, mesmo amplitudes sazonais relativamente pequenas têm um efeito significativo no tamanho final da epidemia.

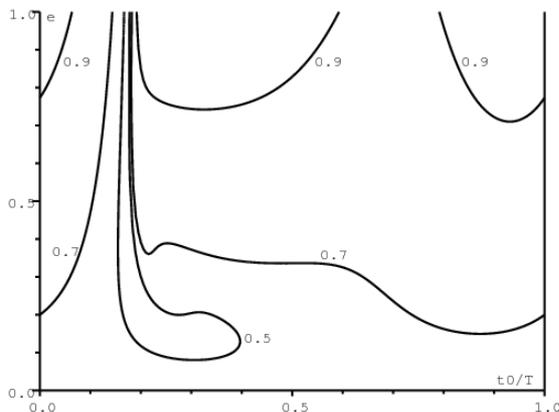


Figura 1. Linhas de contorno do tamanho final da epidemia $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$, quando variamos o tempo de introdução do primeiro caso infectado (t_0 , eixo horizontal) e a amplitude da sazonalidade (e , eixo vertical) variam. Em toda essa figura, temos $R_0 = 1,5$.

A Figura 2 mostra as linhas de nível de $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$, a chamada "reprodutibilidade" que pode ser estimada ajustando um exponencial no início de uma curva epidêmica. O tempo de introdução do primeiro caso infectado é variado ($0 \leq t_0 \leq T$, eixo horizontal) e a amplitude da sazonalidade ($0 \leq e \leq 1$, eixo

vertical) como na Figura 1. $a(t_0)/b$ prevê mal o tamanho final da epidemia. O caso mais impressionante é onde $t_0/T = 0,5$ e $e = 1$. Nesse caso, $a(t_0)/b = 0$ (veja a Figura 2) mas $R(\infty) = 93\%$ (veja a figura 1)!

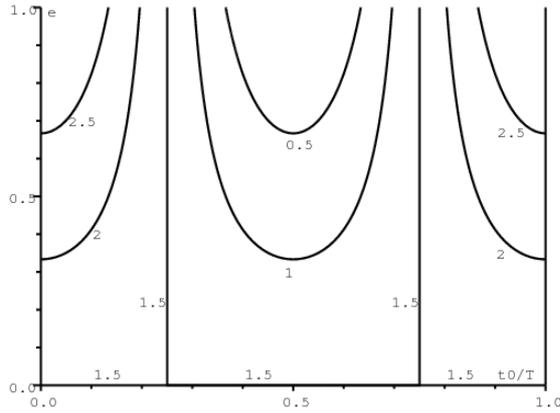


Figura 2. Linhas de nível de $a(t_0)/b$ quando o momento da introdução do primeiro caso infectado (t_0 , eixo horizontal) e a amplitude da sazonalidade (e , eixo vertical) variam.

É difícil estimar a amplitude e da sazonalidade para epidemias reais. (Dushoff et al., 2004) sugerem que $e = 4\%$ é o suficiente para explicar a sazonalidade da gripe. Mas seu modelo endêmico requer uma escolha muito particular de valores de parâmetros para obter um fenômeno de ressonância. (Cauchemez et al., 2008) estimam que as férias de inverno reduzem a transmissão às crianças em cerca de 25%, sugerindo que $a(t)$ pode sofrer grandes variações. Shaman e Kohn (2009) encontraram recentemente uma forte correlação entre pressão de vapor e transmissão de influenza em porquinhos-da-india. Na Suécia, a pressão de vapor externa varia de 5 milibares no inverno a 15 milibares no verão. A transmissão então diminui de 80% para 20% (Shaman e Kohn, 2009, Figura 1). Portanto, espera-se que valores razoavelmente grandes da amplitude sazonal e sejam relativamente frequentes.

Conclusão

Este artigo mostra que a reprodutibilidade em um ambiente periódico, definida ou usada por (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër e Ouifki (2007), Bacaër e Abdurahman, 2008; Bacaër e Gomes, 2009; Bacaër, 2009; Nakata e Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang e Zhao, 2008) têm o mesmo significado biológico da teoria clássica em um ambiente constante: é uma taxa assintótica de crescimento por geração.

A seção 5 compara R_0 com a estimativa da "reprodutibilidade" que é obtida ajustando um exponencial no início de uma curva epidêmica. Acontece que os dois números não prevêem com precisão o tamanho final da epidemia. Estimativas recentes de "reprodutibilidade" para a atual pandemia de gripe H1N1 não levaram em consideração a sazonalidade, enquanto a sazonalidade é certamente importante para uma doença transmitida pelo ar. As previsões baseadas nessas estimativas e comparações com pandemias anteriores devem, portanto, ser consideradas com cautela. O problema de definir e estimar a reprodutibilidade não teria consequências práticas se essas estimativas não influenciassem as decisões de saúde pública,

Apêndice 1

Aqui está uma prova do Lema 1.

(i) Vamos mostrar que o operador linear L_s é limitado. A hipótese (9) implica

$$\|e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau)\| \leq \alpha \gamma e^{-(s+\beta)\tau} \|V\|_\infty.$$

Então a continuidade da função $t \mapsto (L_s V)(t)$ resulta do teorema da convergência dominada. $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ é o espaço dos operadores lineares limitados. Nós temos então

$$\|L_s\|_\infty \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^\infty e^{-s\tau} \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \frac{\alpha \gamma}{s + \beta}. \quad (22)$$

(ii) Compacidade de L_s . Como (Jagers e Nerman, 1985, p. 260) e (Bacaër, 2007) já observaram usando a periodicidade do núcleo, um cálculo simples fornece

$$(L_s V)(t) = \int_0^T \widehat{K}_s(t, \theta) V(\theta) d\theta, \quad 0 \leq t \leq T,$$

com

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t,$$

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T,$$

$$K_s(t, \tau) = e^{-s\tau} K(t, \tau).$$

Nós temos

$$\forall t, \quad \forall \theta \in [0, T], \quad 0 \leq \|K_s(t, t - \theta + nT)\| \leq \alpha \gamma e^{-(\beta+s)(t-\theta+nT)} \leq \alpha \gamma e^{-(\beta+s)(n-1)T}.$$

$\widehat{K}_s(t, \theta)$ é, portanto, uma função contínua em $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$ e uma função delimitada $[0, T] \times [0, T]$. $\widehat{K}_s(t, \theta)$ é, portanto, um kernel "fracamente singular" e o operador integral L_s é compacto (Kress, 1999, Teorema 2.22).

iii) monotonia de $s \mapsto \rho(s)$. Os componentes do núcleo da matriz $K(t, \tau)$ são positivos ou zero. O operador linear L_s é, portanto, também positivo: se $V_i \geq 0$ para todo i , o que notamos $V \geq 0$, então nós temos $L_s V \geq 0$. Além disso, $s \leq s'$ implica que $L_s \geq L_{s'}$. $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_\infty)$ é um espaço de Banach e também uma estrutura de Banach: se $|V_i| \leq |V'_i|$ para todo i , então nós temos $\|V\|_\infty \leq \|V'\|_\infty$. A monotonia do raio espectral para operadores positivos nas redes de Banach mostra que $s \mapsto \rho(s)$ está diminuindo (Burlando, 1991).

(iv) Continuidade de $s \mapsto \rho(s)$. $s \mapsto L_s$ do $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$ é uma função contínua porque

$$\|L_s - L_{s'}\|_\infty \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \alpha\gamma \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| e^{-\beta\tau} d\tau$$

e porque o lado direito converge para 0 quando $s' \rightarrow s$. O raio espectral é contínuo no espaço de operadores lineares compactos (Degla, 2008). $s \mapsto \rho(s)$ é, portanto, uma função contínua.

(v) Existência de r . Com a desigualdade (22), temos $\|L_s\|_\infty \rightarrow 0$ E se $s \rightarrow +\infty$. Com $\rho(s) \leq \|L_s\|_\infty$, nos também temos $\rho(s) \rightarrow 0$ E se $s \rightarrow +\infty$. A continuidade de $s \mapsto \rho(s)$ e a suposição $\rho(s_0) > 1$ implica que existe $r \geq s_0$ com $\rho(r) = 1$.

(vi) Log-convexidade de $s \mapsto \rho(s)$. Poderíamos usar o Teorema 2.5 de (Kato, 1982) para a função $s \mapsto L_s$ que é "completamente monótono" e, portanto, "superconvexo" (Thieme, 1998, Teorema 2.5). No entanto, uma prova ligeiramente diferente inspirada no caso de dimensão finita (Bapat e Raghavan, 1997, Teorema 3.3.4) pode ser interessante. Nós presumimos $-\beta < s_1 < s_2$ e $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$ com $0 < \lambda < 1$. Nós gostaríamos de mostrar

$$\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}.$$

Graças à continuidade do raio espectral no espaço de operadores lineares compactos e considerando o operador associado ao seguinte kernel modificado

$$K_{i,j}^\varepsilon(t, \tau) = K_{i,j}(t, \tau) + \varepsilon e^{-\beta\tau},$$

basta demonstrar log-convexidade com a hipótese adicional de que L_s é "fortemente positivo": se \mathcal{C} é o cone convexo fechado de funções positivas em \mathcal{P} , então nós temos $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$ está incluído no interior de \mathcal{C} . De acordo com a "versão forte" do teorema de Krein e Rutman (Drabek e Milota, 2007, Teorema 5.4.33), existem autofunções estritamente positivas $V^{(1)}(t)$ e $V^{(2)}(t)$ associado a autovalores $\rho(s_1)$ e $\rho(s_2)$ operadores lineares L_{s_1} e L_{s_2} . Nós definimos

$$W_i(t) = (V_i^{(1)}(t))^\lambda (V_i^{(2)}(t))^{1-\lambda}.$$

Da versão discreta da desigualdade de Hölder com $p = 1/\lambda$ e $q = 1/(1 - \lambda)$,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &= \int_0^\infty \sum_j \left[e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau \\ &\leq \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau. \end{aligned}$$

De acordo com a desigualdade de Hölder para integrais,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^\lambda \\ &\quad \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^{1-\lambda} \\ &= [\rho(s_1) V_i^{(1)}(t)]^\lambda [\rho(s_2) V_i^{(2)}(t)]^{1-\lambda} = \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda} W_i(t). \end{aligned}$$

Finalmente, o Teorema 2.4 de (Drnovsek, 2000) (limite superior de Collatz e Wielandt) implica que $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$.

(vii) Suponha que exista $r_1 < r_2$ com $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$. $s \mapsto \rho(s)$ é uma função decrescente e (log-) convexa. Então nós temos $\rho(s) = 1$ para $s \geq r_1$. Isso contradiz o fato de que $\rho(s) \rightarrow 0$ E se $s \rightarrow +\infty$. Portanto, há um único $r > -\beta$ com $\rho(r) = 1$. Existem dois casos:

- no intervalo $(-\beta, +\infty)$, a função está diminuindo estritamente
- durante um intervalo $(-\beta, r_0)$, a função está estritamente diminuindo e $\rho(s) = 0$ E se $s \geq r_0$.

Isso prova o corolário 1.

Apêndice 2

Generalizamos a prova de (Michel et al., 2005) para o comportamento assintótico de uma população de um único tipo em um ambiente periódico no caso de populações de vários tipos. Alternativamente, isso pode ser visto como uma generalização para as equações diferenciais parciais da observação 6.2 de (Perthame, 2007) sobre populações com vários tipos modelados por equações diferenciais ordinárias. $A'(t, \tau)$, $B'(t, \tau)$ e $K'(t, \tau)$ são as matrizes transpostas de $A(t, \tau)$, $B(t, \tau)$ e $K(t, \tau)$. Ao generalizar o Teorema 5.1 de (Michel et al., 2005), começamos com o seguinte lema:

Lema. Existe um único trigêmeo (r, N, ϕ) solução de problemas de autovalor duplo

$$\frac{\partial N}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial N}{\partial \tau}(t, \tau) + r N(t, \tau) + B(t, \tau) N(t, \tau) = 0, \quad \forall t, \forall \tau > 0, \quad (23)$$

$$N(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) N(t, \tau) d\tau \quad (24)$$

$$N(t + T, \tau) = N(t, \tau), \quad N(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^\infty N_i(t, \tau) d\tau dt = 1,$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \phi}{\partial \tau}(t, \tau) - r \phi(t, \tau) - B'(t, \tau) \phi(t, \tau) = -A'(t, \tau) \phi(t, 0), \quad (25)$$

$$\phi(t + T, \tau) = \phi(t, \tau), \quad \phi(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^\infty N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau) d\tau = 1.$$

Evidência. (23) - (24), por um lado, e (25), por outro, são reduzidos aos problemas dos valores próprios duplos

$$N(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K(t, \tau) N(t - \tau, 0) d\tau,$$

$$\phi(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K'(t + \tau, \tau) \phi(t + \tau, 0) d\tau,$$

cujas propriedades resultam do apêndice 1 e do teorema de Krein e Rutman.

Temos o seguinte lema que generaliza a equação (5.11) de (Michel et al., 2005):

Lema 5. $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função convexa. Assumimos que $P(t, \tau)$ é a solução de (5) - (6). Nós definimos

$$\mathcal{H}(t) = \sum_i \int_0^\infty \phi_i(t, \tau) N_i(t, \tau) H\left(\frac{P_i(t, \tau) e^{-rt}}{N_i(t, \tau)}\right) d\tau. \quad (26)$$

Nós temos então

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0, \quad \forall t.$$

Evidência. Um cálculo tedioso, semelhante aos cálculos de (Michel et al., 2005) e (Perthame, 2007), fornece

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) - \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau \right\} \\ &+ \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau, \end{aligned} \quad (27)$$

com

$$\mu_{i,j}(t, \tau) = \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)}, \quad g_j(t, \tau) = \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)}. \quad (28)$$

De fato, a derivada de (26) é

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial t} N_i + \phi_i \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ &\quad \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial t} - r P_i - \frac{P_i}{N_i} \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Substituindo $\partial P_i / \partial t$, $\partial N_i / \partial t$ e $\partial \phi_i / \partial t$ por (5), (23) e (25), obtemos

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[-\frac{\partial \phi_i}{\partial \tau} + r \phi_i + \sum_j \phi_j B_{j,i} - \sum_j \phi_j(t, 0) A_{j,i} \right] N_i H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \right. \\ &\quad - \phi_i \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + r N_i + \sum_j B_{i,j} N_j \right] H\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \\ &\quad - \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} P_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \\ &\quad \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-rt}}{N_i}\right) \frac{P_i}{N_i} \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} N_j \right] \frac{e^{-rt}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Introduzimos com (28) a notação g_j . Agrupamos as expressões que contêm derivadas em relação a τ de um lado, as expressões que contêm $B_{i,j}$ do outro lado. Trocamos os índices i e j nas somas que contêm os coeficientes $B_{j,i}$ e $A_{j,i}$. Nós obtemos

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= - \sum_i \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left[\phi_i N_i H(g_i) \right] d\tau - \sum_{i,j} \phi_i(t, 0) \int_0^\infty A_{i,j} N_j H(g_j) d\tau \\ &\quad + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Ao integrar a primeira integral, chegamos a

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} &= \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H(g_i(t, 0)) - \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j} N_j}{N_i(t, 0)} H(g_j) d\tau \right\} \\ &\quad + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Isso leva a (27) se levarmos em conta a condição na borda (6), que mostra que

$$g_i(t, 0) = \frac{P_i(t, 0) e^{-rt}}{N_i(t, 0)} = \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)} \frac{P_j(t, \tau) e^{-rt}}{N_j(t, \tau)} d\tau.$$

Vamos voltar à prova do Lema 5. Da desigualdade de Jensen com $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$ e da versão discreta dessa desigualdade

$$H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) \leq \int_0^\infty H\left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} g_j}{\sum_j \mu_{i,j}}\right) (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau \leq \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau.$$

Portanto, a primeira linha em (27) é negativa. A segunda linha de (27) também é negativa porque

- o termo correspondente a $i = j$ é cancelado
- para $i \neq j$, a convexidade de H implica que a expressão dentro do aparelho é positiva, enquanto $B_{i,j} \leq 0$, $\phi_i \geq 0$ e $N_j \geq 0$.

Então nós temos $\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0$.

Chegamos, assim, à generalização do Teorema 5.2 de (Michel et al., 2005).

Lema 6. Assumimos

- $P(t, \tau)$ é a solução de (5) - (6) com a condição inicial $P(t_0, \tau)$.
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$.

Nós temos então

$$\sum_t \int_0^\infty |P_i(t, \tau) e^{-r(t-t_0)} - c N_i(t, \tau)| \phi_i(t, \tau) d\tau \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (29)$$

Evidência. Observe que

$$e^{rt_0} P_i(t, \tau) - c N_i(t, \tau) e^{rt}$$

também é uma solução das equações lineares (5) - (6). Com a função convexa $H(x) = |x|$, aplicamos o lema 5 a esta solução. $\mathcal{H}(t)$, o lado direito de (29) diminui com o tempo t e, portanto, converge para um limite ℓ . O fato de que $\ell = 0$ é demonstrado com argumentos semelhantes aos de (Michel et al., 2005, p. 1259) ou (Perthame, 2007, §3.6).

Corolário. $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$ E se $t \rightarrow +\infty$.

Referências bibliográficas

- Aronsson G, Kellogg RB (1978) On a differential equation arising from compartmental analysis. *Math Biosci* 38 : 113–122.
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436.
- 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, Ouifki R (2007) Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor. *Math Biosci* 210 : 647–658.
- Bacaër N, Abdurahman X (2008) Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment. *J Math Biol* 57 : 649–673.
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966.
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792.
- Bapat RB, Raghavan TES (1997) Nonnegative matrices and applications. Cambridge University Press.
- Berman A, Plemmons RJ (1979) Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. Academic Press, New York.
- Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC (2009) A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill* 14(19) : pii = 19205.
- Burlando L (1991) Monotonicity of spectral radius for positive operators on ordered Banach spaces. *Arch Math* 56 : 49–57.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 452(7188) : 750–754.
- Coale AJ (1970) The use of Fourier analysis to express the relation between time variations in fertility and the time sequence of births in a closed human population. *Demogr* 7 : 93–120.
- Coale AJ (1972) *The Growth and Structure of Human Populations, A Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Degla G (2008) An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *J Math Anal Appl* 338 : 101–110.
- Diekmann O, Heesterbeek, JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester.
- Drabek P, Milota J (2007) *Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations*. Birkhäuser, Bâle.
- Drnovsek R (2000) Bounds for the spectral radius of positive operators. *Comment Math Univ Carol* 41 : 459–467.
- Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD (2004) Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proc Nat Acad Sci* 101 : 16915–16916.
- Feller W (1941) On the integral equation of renewal theory. *Ann Math Stat* 12 : 243–267.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. *Science* 324 : 1557–1561.
- Grassly NC, Fraser C (2006) Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc R Soc B* 273 : 2541–2550.
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (1995) Threshold quantities for helminth infections. *J Math Biol* 33 : 415–434.
- Inaba H, Nishiura H (2008) The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population : the impact of population growth rate on the eradication threshold. *Math Model Nat Phenom* 3(7) : 194–228.
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Prob* 13 : 254–268.
- Kato T (1982) Superconvexity of the spectral radius, and convexity of the spectral bound and the type. *Math Z* 180 : 265–273.
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115 : 700–721.
- Kress R (1999) *Linear Integral Equations*, 2e éd. Springer, New York.
- Lipsitch M, Viboud C (2009) Influenza seasonality : lifting the fog. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3645–3646.
- Lotka AJ (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
- Michel P, Mischler S, Perthame B (2005) General relative entropy inequality : an illustration on growth models. *J Math Pures Appl* 84 : 1235–1260.
- Munayco CV, Gomez J, Laguna-Torres VA et al (2009) Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A (H1N1)v in a southern hemisphere setting : Peru. *Euro Surveill* 14(32) pii : 19299.
- Nakata Y, Kuniya T (2010) Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. *J Math Anal Appl* 363 : 230–237.
- Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill* 14(22) : pii = 19227.
- Perthame B (2007) *Transport Equations in Biology*. Birkhäuser, Bâle.
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B et al (2009) Initial human transmission dynamics of the pandemic (H1N1) 2009 virus in North America. *Influenza Other Respi Viruses* 3(5) : 215–222.
- Shaman J, Kohn M (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3243–3248.
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integral Equ* 7 : 253–277.
- Thieme HR (1998) Remarks on resolvent positive operators and their perturbation. *Discrete Contin Dynam Syst* 4 : 73–90.
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite 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 Differ Equ* 20 : 699–717.
- Wesley CL, Allen LJS (2009) The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *J Biol Dyn* 3 : 116–129.
- Williams BG, Dye C (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math Biosci* 145 : 77–88.