

La soglia epidemica delle malattie trasmesse da vettori con stagionalità

Il caso della leishmaniosi cutanea a Chichaoua in Marocco

J. Math. Biol. 53 (2006) 421-436
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Laboratorio di ecologia animale terrestre
Facoltà di Scienze Semlalia, BP 2390 Marrakech, Marocco

riassunto

La leishmaniosi cutanea è una malattia trasmessa da vettori trasmessa all'uomo da mosche di sabbia. In questo articolo, sviluppiamo un modello matematico che tiene conto della stagionalità della popolazione vettoriale e della distribuzione del periodo di latenza tra infezione e sintomi nell'uomo. I parametri sono adeguati ai dati della provincia di Chichaoua in Marocco. Proponiamo anche una generalizzazione della definizione di riproducibilità (R_0), adatto ad ambienti periodici. Per l'epidemia di Chichaoua, si stima che $R_0 \simeq 1,94$. Il modello suggerisce che l'epidemia sarebbe terminata se la popolazione vettoriale fosse divisa per $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1. Introduzione

La leishmaniosi è un complesso di malattie vascolari causate da protozoi del genere *Leishmania*. Il parassita viene trasmesso all'uomo dai morsi delle mosche di sabbia femmine (Ditteri: Psychodidae: Phlebotominae). La malattia è endemica in molte regioni dell'Africa, del Sud America, dell'America centrale, dell'Europa meridionale, dell'Asia e del Medio Oriente. La leishmaniosi comprende quattro entità principali dal punto di vista eco-epidemiologico: la leishmaniosi viscerale zoonotica o antroponotica e la leishmaniosi cutanea zoonotica o antroponotica. Nelle forme antroponotiche, gli esseri umani sono l'unica fonte di infezione per i vettori di sandfly; nei cicli di trasmissione zoonotica, gli animali sono serbatoi che mantengono e diffondono i parassiti *Leishmania*. Circa ogni anno 500 000 nuovi casi umani di leishmaniosi viscerale e 1 a 1,5 milioni di casi di leishmaniosi cutanea in tutto il mondo (Desjeux, 2004). La leishmaniosi viscerale è fatale se non trattata. La leishmaniosi cutanea di solito guarisce da sola, ma può lasciare cicatrici deturpanti.

Secondo il Ministero della sanità pubblica marocchina (2001), la leishmaniosi cutanea antroponotica dovuta alla *Leishmania tropica* è una malattia emergente nella provincia di Chichaoua: tra l'inizio del 2000 e la fine del 2004, 1877 i casi sono stati segnalati ufficialmente. La Figura 1 mostra l'evoluzione mensile del numero di casi segnalati nella città di Imintanoute, che rappresenta circa l'80% dei casi nella provincia, tra l'inizio del 2001 e la fine del 2004. Alcuni casi (43 in totale) sono già stati osservati nel 2000, ma la relazione mensile dettagliata non è disponibile.

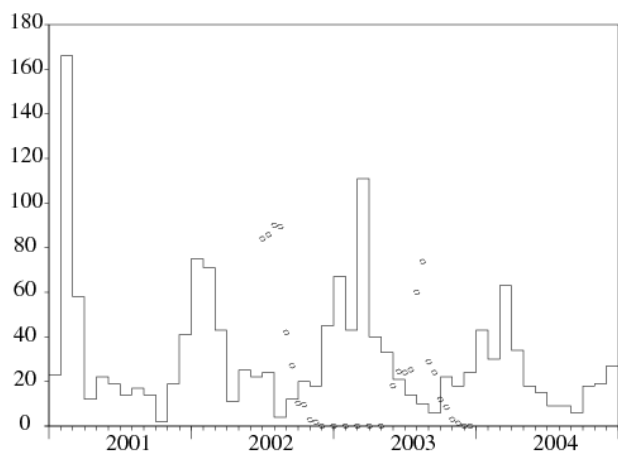


Figura 1. Asse orizzontale: tempo. Asse verticale e curva delle scale: numero mensile di casi segnalati di leishmaniosi cutanea a Imintanoute nella provincia di Chichaoua in Marocco. Round (scala non significativa): evoluzione della popolazione di *Phlebotomus sergenti*, il probabile vettore (Guernaoui et al., 2005).

Uno studio sul campo (Guernaoui et al., 2005) ha dimostrato che le mosche della sabbia della specie *Phlebotomus sergenti* sono responsabili della trasmissione e che la trasmissione è antroponotica: non sono stati rilevati serbatoi di animali come i cani epidemia particolare. La Figura 1 mostra anche le stime della popolazione di *Phlebotomus sergenti* ottenute con trappole una o due volte al mese da giugno 2002 a dicembre 2003 (tesi di dottorato di S. Guernaoui). Si noti che la popolazione vettoriale scende a zero tra dicembre e maggio. Ciò è dovuto al particolare ciclo di

vita delle farfalle in questa regione: durante questi mesi, solo le uova e le larve sopravvivono nascoste nel terreno. Quando la temperatura aumenta all'inizio di ogni estate, le larve si trasformano in adulti che volano. La metamorfosi si interrompe quando ricompare la stagione fredda.

L'obiettivo di questo lavoro è sviluppare un modello matematico di questa epidemia, stimare alcuni parametri del ciclo di trasmissione e stimare la soglia epidemiologica, R_0 , che misura lo sforzo necessario per fermare l'epidemia. È interessante notare che questo particolare studio ci ha portato a una nuova definizione generale di riproducibilità in un ambiente periodico.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves e Hernandez, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich e Feliciangeli, 2004) hanno già sviluppato vari modelli matematici per la leishmaniosi. Solo (Bensalah et al., 1994) simula una popolazione vettoriale fluttuante ma senza analisi matematica e senza dati sul campo.

Per il nostro modello, insistiamo su due punti. Innanzitutto, ci sono fluttuazioni stagionali molto marcate nella popolazione vettoriale; i modelli più semplici si ottengono supponendo che la popolazione vettoriale sia periodica con un periodo pari a un anno. In secondo luogo, c'è un ritardo di diversi mesi tra l'infezione, che si verifica in estate o in autunno quando la popolazione vettoriale non è zero, e la comparsa di casi sintomatici, che è più alta in inverno e in primavera. (vedi figura 1).

I primi modelli matematici per le malattie trasmesse da vettori risalgono a Ronald Ross (1911), che studiò la malaria. Il nostro modello è in qualche modo un'estensione del "secondo" modello di Ross, secondo il nome di Lotka (1923). La popolazione vettoriale è condivisa tra vettori sani e infetti. Gli esseri umani sono condivisi tra sani, infetti e immuni. Inoltre, si presume che la popolazione vettoriale oscilli periodicamente. (Anderson e maggio 1991, p. 404) ha studiato numericamente l'influenza della stagionalità sulle malattie trasmesse da vettori; (Heesterbeek e Roberts, 1995a e 1995b) e (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 148) forniscono risultati matematici in relazione alla teoria di Floquet per le equazioni differenziali periodiche. Nota in (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2. 3) che la definizione della soglia epidemica che supponga di sostituire la riproducibilità, quando la popolazione vettoriale è periodica, è un po' strana: nel caso particolare in cui la popolazione vettoriale è costante, è il raggio spettrale di una matrice simile (nel senso della teoria delle matrici) ma non uguale alla matrice di prossima generazione. Inoltre, questo lavoro non contiene un ritardo tra infezione e sintomi nell'uomo diverso da un ritardo distribuito esponenzialmente. Vediamo nella Figura 1 che un ritardo fisso darebbe un cattivo adattamento ai dati per l'epidemia di leishmaniosi cutanea a Imintanoute poiché la popolazione vettoriale non è zero per sei mesi all'anno ma i casi umani si verificano in tutto dell'anno. È necessario un ritardo distribuito. I primi modelli in epidemiologia con un ritardo distribuito risalgono a Kermack e McKendrick (1927) e comportano equazioni differenziali parziali. Pochi studi combinano questi ritardi distribuiti con un'influenza periodica nel contesto dell'epidemiologia: è il caso di (Williams e Dye, 1997), ma la discussione si concentra principalmente sulle distribuzioni esponenziali. Tuttavia, diversi lavori discutono di distribuzioni generali in altri settori della dinamica della popolazione: Coale (1972) usa le serie di Fourier per studiare le nascite periodiche in modelli demografici lineari in tempo continuo; Thieme (1984) studia le equazioni integrali di Volterra con nucleo periodico in una struttura astratta con un'applicazione a popolazioni di piante; (Jagers e Nerman, 1985) studia i processi di ramificazione in un ambiente periodico; (Anita et al., 1998) studia il raccolto ottimale di una popolazione strutturata per età con fertilità periodica. Thieme (1984) fornisce la giustificazione teorica per lo studio del nostro modello linearizzato.

In sintesi, dal punto di vista generale della dinamica della popolazione, il nostro contributo è quello di rendere più esplicita la definizione della soglia epidemica per le malattie trasmesse da vettori con una popolazione periodica di vettori. La definizione sembra nuova anche nel caso in cui il periodo di incubazione sia distribuito esponenzialmente in modo che il modello sia ridotto a un sistema di equazioni differenziali ordinarie. Inoltre diamo un algoritmo per il calcolo di R_0 nel caso generale. Dal punto di vista dell'epidemiologia, il nostro contributo è di stimare alcuni parametri nella trasmissione della leishmaniosi cutanea durante un'epidemia in Marocco: il tempo tra infezione e sintomi è stimato da una distribuzione gamma di una media di 6 mese e deviazione standard 1,5mesi; finalmente arriviamo al preventivo $R_0 \approx 1,94$. Il modello suggerisce che l'epidemia sarebbe terminata se la popolazione vettoriale fosse divisa per $(R_0)^2 \approx 3,76$.

Lo schema dell'articolo è il seguente. La sezione 2 presenta il sistema di equazioni differenziali utilizzato per modellare l'epidemia. La sezione 3 analizza il modello, in particolare la stabilità dello stato senza infezione. La sezione 4 presenta una simulazione con parametri adeguati ai dati epidemici della città di Imintanoute. Stimiamo quindi la soglia epidemica R_0 per questa particolare epidemia. La sezione 5 introduce una definizione generale di riproducibilità R_0 in un ambiente periodico e discute il suo collegamento con lavori precedenti.

2. Il modello

lasciare

- $s(t)$: numero di sandflies sane al momento t ;
- $i(t)$: numero di sandflies infetti;
- $S(t)$: numero di esseri umani sani;
- $I(t, \tau)$: esseri umani infetti al tempo t strutturati dal tempo τ dall'infezione;
- $R(t)$: numero di esseri umani immunizzati.

Per semplificare il modello, non prendiamo in considerazione il periodo di tempo durante il quale gli esseri umani o i vettori sono infetti ma non ancora infettivi. Il gruppo di esseri umani "immuni" contiene sia le persone i cui sintomi sono comparsi di recente che sono stati ricoperti di tessuto in modo che non possano più trasmettere la malattia, sia le persone le cui cicatrici sono guarite e che sono immunitarie. I casi riportati sono persone che entrano stato R . Si presume che le cicatrici siano coperte non appena compaiono; è ovviamente una semplificazione della situazione reale. Il numero totale di persone infette è $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$. Introduciamo le notazioni

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$: popolazione umana totale;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: popolazione totale di farfalle;
- $\Lambda(t)$: tasso di apparizione di sandflies;
- μ : mortalità sandfly;
- β : frequenza dei morsi di sandfly;
- $\alpha(\tau)$: tasso di avanzamento dell'infezione immunitaria nell'uomo;
- γ : tasso di perdita dell'immunità;
- π : probabilità di trasmissione della leishmaniosi cutanea da una sandfly a un essere umano durante un morso;
- $\hat{\pi}$: probabilità di trasmissione della leishmaniosi cutanea da un essere umano a un sandfly durante un morso.

Il modello è costituito dalle seguenti equazioni:

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

con condizioni iniziali $s(0), i(0), S(0), I(0, \tau)$ e $R(0)$. Si noti che $p(t) = s(t) + i(t)$ verifica $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ e quello $P = S(t) + I(t) + R(t)$ è davvero costante. se $f(\tau)$ è la distribuzione di probabilità del tempo trascorso dall'infezione ai sintomi nell'uomo e se $g(\tau)$ è la probabilità di non aver sviluppato sintomi τ unità di tempo dopo l'infezione, quindi

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

In tal modo $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$.

3. Analisi

Supponiamo che $\Lambda(t)$ è una funzione periodica del periodo T . Quindi il sistema (1) - (2) ha una soluzione periodica senza malattia data da $s(t) = p(t), i(t) = 0, S(t) = P$ e $I(t) = R(t) = 0$, dove $p(t)$ è l'unica soluzione periodica di $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. La sua stabilità è studiata linearizzando il sistema. Abbiamo

$$\tilde{i}'(t) = \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t),$$

$$\tilde{I}(t, 0) = \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),$$

con la condizione iniziale $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ e $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Questo sistema include sia un'equazione differenziale ordinaria lineare che un'equazione differenziale parziale lineare. Per rendere la discussione più simmetrica, introduciamo $\tilde{i}(t, \tau)$, dove τ è il tempo trascorso dall'infezione nelle farfalle e il vettore della colonna $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$. Allora

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau, \end{aligned}$$

con $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. In tal modo

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{t-\tau}^t \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau. \end{aligned}$$

Con la notazione $u(t) = J(t, 0)$, l'equazione precedente è della forma

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

dove $A(t, \tau)$ è T -periodico in t e $\bar{u}(t)$ è una determinata funzione. Si noti che il coefficiente $A_{i,j}(t, \tau)$ sulla linea i e la colonna j della matrice $A(t, \tau)$ è l'aspettativa del numero di individui di tipo i (i vettori sono di tipo 1, umani di tipo 2) rispetto a un singolo tipo infetto j infetta per unità di tempo alla volta t se fosse stato infettato in quel momento $t - \tau$.

Tutte le funzioni continue T -periodico con valori in \mathbb{R}^2 è notato \mathcal{E} ; fornito con la norma suprema, è uno spazio di Banach. Thieme (1984) ha studiato il comportamento asintotico di equazioni come (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$, dove λ^* è un numero reale e $v \in \mathcal{E}$ è una funzione positiva, non identicamente zero e tale che

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

In particolare, esiste un numero reale univoco λ^* per il quale possiamo trovare $v \in \mathcal{E}$ che è positivo e non identico a zero (Thieme, 1984; Jagers e Nerman, 1985).

Definiamo R_0 come il raggio spettrale dell'operatore lineare che $w \in \mathcal{E}$ combina la funzione $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, anche in \mathcal{E} . Ricordiamo che l'operatore lineare è positivo, R_0 è caratterizzato dall'esistenza di $w \in \mathcal{E}$ positivo e non identico a zero come

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

Allora R_0 ha le proprietà di una soglia epidemica: $\lambda^* > 0$ se $R_0 > 1$, mentre $\lambda^* < 0$ se $R_0 < 1$.

Anzi, per qualsiasi numero reale λ , definiamo

$$\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} \longrightarrow \mathcal{E}$$

$$v \longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).$$

Il raggio spettrale di \mathcal{A}_λ è notato R_λ . Nota che questa definizione coincide bene quando $\lambda = 0$ con quello di R_0 . Nota anche che per tutto λ , l'operatore lineare \mathcal{A}_λ è positivo. Più, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ implica questo $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Le proprietà del raggio spettrale implicano che la funzione $\lambda \mapsto R_\lambda$ di \mathbb{R} in \mathbb{R} sta diminuendo. ma $R_{\lambda^*} = 1$ secondo l'equazione (5). Quindi se $R_0 > 1$, allora $\lambda^* > 0$. E se $R_0 < 1$, allora $\lambda^* < 0$.

Si noti che se $p(t)$ è una costante p , allora $A(t, \tau)$ non dipende da t . In questo caso, considerare la funzione costante $w(t)$ uguale a un autovettore positivo della matrice positiva $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. Lo vediamo R_0 è il raggio spettrale di questa matrice, chiamata matrice di prossima generazione (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74). Più specificamente, otteniamo

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

dove vediamo il prodotto del numero medio di esseri umani infettati da un sandfly infetto $\frac{\beta\pi}{\mu}$ con il numero medio di farfalle infette da un essere umano infetto $\frac{\beta\pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$.

se $p(t)$ non è costante ma T -periodico, scriviamo $w = (w_1, w_2)$. Quindi (6) è scritto

$$\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau = R_0 w_1(t)$$

$$\beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau = R_0 w_2(t).$$

Inseriamo la seconda equazione nella prima. Possiamo vedere se r_0 è tale che esiste una funzione T -periodico positivo e non identicamente zero $w_1(t)$ che controlla

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu\sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

allora

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

Formula (9) generalizza la formula classica (7) per le malattie vettoriali con una popolazione vettoriale stagionale periodica. Si noti che r_0 è una funzione complicata di $p(t)$, $g(x)$ e μ . ovviamente, r_0 è una funzione decrescente di μ . In caso contrario $p(t)$ è sostituito da $\varepsilon p(t)$, allora r_0 è sostituito da εr_0 . Quindi la classica conclusione che la malattia vettoriale può essere sradicata se la popolazione vettoriale è divisa per $(R_0)^2$, che è valido a priori solo per una popolazione costante di vettori, rimane vero se la popolazione di vettori è periodica, a condizione che la definizione di R_0 presentato sopra.

Per evitare qualsiasi confusione, ricorda che alcuni autori chiamano R_0 cosa c'è qui $(R_0)^2$. (Heesterbeek e Roberts, 1995b, § 2.1) discute brevemente questo punto.

4. Simulazione e stima di R_0

Stimiamo i parametri del modello. La popolazione totale di Imintanoute è intorno 5 000 abitanti. Tuttavia, alcune parti della città sono più colpite di altre perché le mosche della sabbia preferiscono i luoghi in cui possono deporre le uova, ad esempio vicino alle discariche. C'è solo un gruppo omogeneo nel nostro modello. Un modo per affrontare questo problema è considerare che la popolazione P , che inizialmente è in buona salute, è sconosciuta ma con il vincolo $P \leq 5000$ e dovrebbe essere determinato quando si adatta la curva epidemica ai dati.

Aspettativa di vita $1/\mu$ di un sandfly adulto è, secondo le conoscenze attuali, circa 10 giorni. Quindi scegliamo $\mu = 3$ al mese.

I dati in Figura 1 mostrano le fluttuazioni stagionali della popolazione vettoriale all'interno di una costante moltiplicativa tra giugno 2002 e dicembre 2003. Prendiamo come base per la popolazione periodica del nostro modello i dati tra gennaio e dicembre 2003. Naturalmente, il la popolazione vettoriale non era strettamente la stessa tra giugno e dicembre 2002 tra giugno e dicembre 2003, poiché la temperatura media mensile, ad esempio, potrebbe essere leggermente diversa da un anno all'altro. Definiamo

- p_{\max} : il numero massimo di farfalle in un anno,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$.

Partiamo dal presupposto che il tasso di emergenza al mese delle mosche di sabbia $\bar{\Lambda}(t)$ è una funzione di scala, la larghezza dei gradini è uguale al tempo tra due osservazioni della popolazione di sandfly. È possibile regolare facilmente le altezze dei gradini in modo che $\bar{p}(t)$ dato da $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ coincide con i dati (vedi Figura 2a e Figura 2b). Più specificamente, se $\theta_k < \theta_{k+1}$ sono due successivi momenti di osservazione, quindi

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

sull'intervallo (θ_k, θ_{k+1}) . Questa scelta risulta essere compatibile con i dati nel senso che abbiamo trovato $\bar{\Lambda} \geq 0$ su ogni intervallo tranne ovviamente sull'ultimo intervallo alla fine della stagione di trasmissione, per il quale $\bar{p}(\theta_k) > 0$ e $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ e per il quale abbiamo preso $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

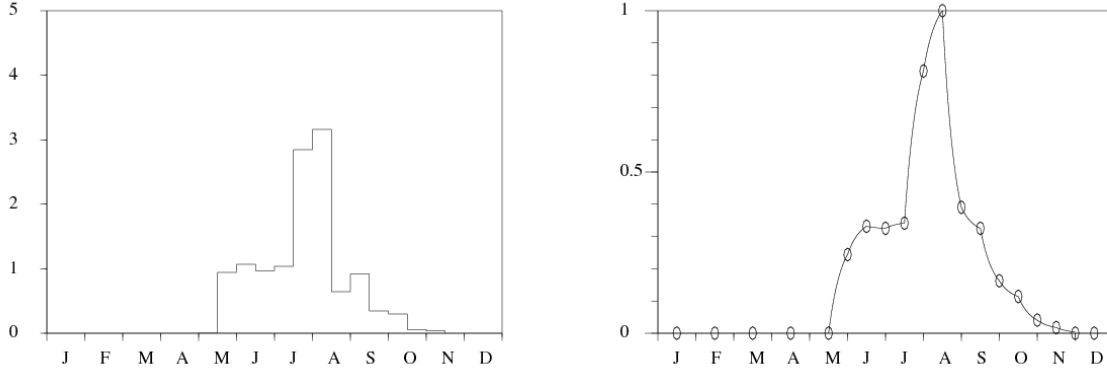


Figura 2. (a): tasso di emergenza delle farfalle $\bar{\Lambda}(t)$. (b): popolazione sandfly $\bar{p}(t)$. La linea viene calcolata utilizzando $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. I punti rappresentano i dati di (Guernaoui et al., 2005).

Supponiamo che $t = 0$, diciamo all'inizio del 2000, un essere umano importa l'infezione nella popolazione sana. In questo momento, la popolazione vettoriale è zero. La condizione iniziale è: $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Massa di Dirac a $\tau = 0$) e $R(0) = 0$.

determinare $\alpha(\tau)$. Partiamo dal presupposto che la distribuzione di probabilità $f(\tau)$ del tempo tra infezione e sintomi nell'uomo è una distribuzione gamma:

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

Per i calcoli numerici, si noti che

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

se $\tau \rightarrow +\infty$.

Considera il sistema (1) - (2). Dividi le prime due equazioni per p_{\max} . Lo vediamo

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$ e μ sono conosciuti. Gli unici parametri sconosciuti sono: P , il prodotto $\beta \hat{\pi}$, il prodotto $\beta \pi p_{\max}$, γ e i due parametri a e ν che definisce $\alpha(\tau)$. Ricorda che per la distribuzione Gamma, ν/a è la media e $\sqrt{\nu}/a$ deviazione standard.

Il sistema (11) - (12) è stato simulato con diversi valori di parametro. Otteniamo un buon aggiustamento del numero di casi segnalati ogni mese tra gennaio 2001 e dicembre 2004, vale a dire ai dati di Figura 1, con $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ al mese, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ al mese, $1/\gamma = 1,2$ anno $\nu/a = 6$ mesi e $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ mesi (vedi figura 3).

N	25	50	100	200	400
R_0	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

In pratica, calcoliamo i termini di (16) dal seguente materiale:

- Per la popolazione vettoriale standard $\bar{p}(t_i)$, l'equazione $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ e l'ipotesi che $\bar{\Lambda}(t)$ è una funzione di scala data dalla formula (10) implica che $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k/\mu] + \bar{\Lambda}_k/\mu$ se $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$. Ricordando $\bar{p}(t)$ è mostrato nella Figura 2 (b).
- Per la funzione $H(\tau)$, la somma (15) viene troncata, mantenendo solo i primi due termini. Prendendo più di due termini nella somma non cambia nessuno dei numeri nella Tabella 1. Per la funzione $h(\tau)$, che viene utilizzato per calcolare $H(\tau)$, usiamo le equazioni (3) e (14) e un'integrazione per parti per ottenere la forma più pratica $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]/\mu$.
- Il raggio spettrale $\bar{\rho}_0$ viene calcolato utilizzando un software di matematica digitale come Scilab (www.scilab.org).

Finalmente sembra quello $R_0 \simeq 1,94$. Potremmo fermare l'epidemia se la popolazione vettoriale fosse ridotta di un fattore $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Abbiamo verificato numericamente che una simulazione del sistema (11) - (12) di equazioni differenziali parziali con il prodotto $\beta \pi p_{\max}$ diviso per 3,7 provoca ancora un'epidemia, mentre non vi è alcuna epidemia se questo prodotto è diviso per 3,9. Se invece di utilizzare il metodo piuttosto complicato di questa sezione, avessimo usato come formula approssimativa (7) con il simbolo p sostituito dalla media di $p(t)$ fluttuante, avremmo ottenuto $R_0 \simeq 2,76$, che sopravvaluta lo sforzo necessario per fermare l'epidemia.

Attualmente non esiste alcun farmaco o vaccino profilattico che può essere utilizzato per prevenire la leishmaniosi. I siti di cova dei sandfly sono generalmente sconosciuti. Gli sforzi di controllo che si concentrano solo su stadi immaturi non sono generalmente fattibili (Felicciageli, 2004). Il controllo della leishmaniosi si basa quindi sulle misure adottate per ridurre la densità delle farfalle. Una riduzione come questa può essere ottenuta utilizzando insetticidi. Ma la provincia di Chichaoua è una regione rurale povera e questa soluzione probabilmente richiede troppi soldi e sforzi rispetto alle risorse locali. Tuttavia la sua posizione geografica, a metà strada tra due importanti aree turistiche del Marocco, Marrakech e Agadir, giustificerebbe certamente un intervento di questo tipo di

5. Generalizzazione e altre possibili applicazioni

La definizione di riproducibilità R_0 presentato in questo lavoro è generalizzato come segue. Supponiamo che $A(t, \tau)$ è una funzione matrice di dimensioni $n \times n$ con coefficienti positivi o zero e continuo. $A_{i,j}(t, \tau)$ rappresenta l'aspettativa del numero di individui di tipo i infetto per unità di tempo alla volta t da un individuo tipo j infetto al momento $t - \tau$. Supponiamo che $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$ per tutto τ e quello $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$ per tutto t . Con opportune ipotesi di positività per la funzione matrice $A(t, \tau)$, c'è un singolo numero reale R_0 tale che esiste una funzione vettoriale positiva, non identicamente zero, continua e T -periodique $w(t)$ come

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

Inoltre, se $\bar{u}(t)$ è una data funzione vettoriale e $u(t)$ come

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

allora $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ se $t \rightarrow +\infty$, dove $v(t)$ è una funzione vettoriale positiva e T -periodico come

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

Infine, $\lambda^* > 0$ se $R_0 > 1$ e $\lambda^* < 0$ se $R_0 < 1$. Questa definizione di R_0 può essere utilizzato anche in altri campi della dinamica della popolazione, ad esempio la demografia in cui il verbo "dare alla luce" sostituisce il verbo "infettare".

se $A(t, \tau)$ non dipende da t , cioè se $A(t, \tau) = A(\tau)$, quindi vediamo prendendo per $w(t)$ un autovettore della matrice $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ che R_0 è il raggio spettrale di questa matrice. Inoltre, λ^* è l'unico numero reale per il quale il raggio spettrale della matrice $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$ è uguale a 1. È possibile scegliere qualsiasi autovettore di questa matrice associato all'autovalore 1 $v(t)$, in modo che controlli (18).

C'è un altro caso speciale in cui la riproducibilità R_0 facilmente calcolabile, ovvero il caso in cui $n = 1$ e

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

con funzioni $p(t)$ e $\phi(t)$ chi siamo T -Periodicals. In effetti, il problema di autovalore è scritto

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

Ottenendo questa equazione e integrando per parti, otteniamo

$$\begin{aligned}
R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t-\tau) d\tau \\
&\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\
&= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t-\tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) d\tau \\
&\quad - p(t) \left[e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t-\tau) \right]_0^\infty \\
&\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t-\tau) - \phi(t)] w(t-\tau) d\tau \\
&= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t)
\end{aligned}$$

Anche questa equazione è scritta

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

cosa si adatta

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

dove K è una costante positiva. La funzione $w(t)$ così ottenuto è T -periodico se $w(t+T) = w(t)$ per tutto t . Ma le funzioni $p(t)$ e $\phi(t)$ sono T -Periodicals. La condizione viene verificata se e solo se

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

Al contrario, la funzione $w(t)$ dato da (21) con R_0 dato da (22) controlla l'equazione (20). La formula (22) appare in (Ma e Ma, 2006, § 3.1) per un modello epidemico SIR con un tasso di contatto periodico e mortalità; l'analisi della sua stabilità lineare assume la forma (17) con $A(t, \tau)$ del modulo (19). Ma gli autori esitano a chiamare R_0 il lato destro di (22), lo chiamano \bar{R} , perché non hanno una definizione generale di R_0 . Questa espressione appare solo alla fine della loro analisi.

Lo stesso calcolo (derivazione, integrazione per parti, ecc.) A partire da (18) mostra che

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Questa funzione è T -periodico se e solo se

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

La soglia epidemica ($R_0 > 1$ o $\lambda^* > 0$) in questo caso dipende solo dai valori medi di $p(t)$ e di $\phi(t)$. Nel caso ancora più particolare dove $\phi(t)$ è costante, la formula (23) è il risultato "dimostrato" in (Williams e Dye, 1997) usando le serie di Fourier e le serie divergenti!

Ricordiamo anche che la stabilità lineare del modello epidemico SEIR con una frequenza di contatto periodica (Ma e Ma, 2006, § 2) può essere messa nella forma (17) con una matrice $A(t, \tau)$ di dimensioni 2×2 simile a quello nella sezione 3. Come in questo articolo, non ci si può aspettare una formula esplicita per R_0 ma sono possibili stime numeriche.

Dal punto di vista dell'applicazione, la definizione di R_0 che proponiamo potrebbe essere utilizzato per stimare il rischio di malattie trasmesse da vettori che compaiono in aree non precedentemente infettate, a condizione che vi siano informazioni sufficienti sulla popolazione vettoriale e sulla malattia. È diventato un argomento molto popolare in epidemiologia perché molte persone pensano che il clima si sta riscaldando e che le malattie tropicali del "Sud" potrebbero apparire o riapparire nel "Nord". Si fa menzione in particolare del progetto EDEN, " *Emerging Diseases in a e-Environment europeo in evoluzione* " (www.eden-fp6project.net).

grazie

Ringraziamo il dott. A. Laamrani Elidrissi (Dipartimento per le malattie parassitarie, Ministero della sanità pubblica, Rabat, Marocco) per i dati relativi ai casi segnalati di leishmaniosi cutanea. Parte di questo lavoro è stato svolto mentre il primo autore ha visitato il Laboratorio di processi stocastici e sistemi dinamici presso l'Università Cadi Ayyad di Marrakech, in Marocco. Ringraziamo anche un giornalista anonimo per aver sottolineato i riferimenti (Williams e Dye, 1997; Ma e Ma, 2006), che ci hanno aiutato con la sezione 5.

riferimenti

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. (1998) Optimal harvesting for periodic age – dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648 – 1666.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431–438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337–356.

- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245–252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305–318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71–80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697–701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43–53.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995a) Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995b) Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d’avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l’épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria*. John Murray, London.
- Thieme H. R. (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams B. G., Dye C. (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.