

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 Semailia
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 in ambienti periodici. Per l'epidemia di Chichaoua, si stima che $R_0 \simeq 1,94$. L'epidemia si fermerebbe se la popolazione vettoriale fosse divisa per il quadrato di questo numero: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1. Introduzione

La leishmaniosi è un complesso di malattie trasmesse da vettori causate da protozoi del genere *Leishmania*. Il parassita viene trasmesso all'uomo dai morsi delle farfalle femminili (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. Ci sono circa 500.000 nuovi casi umani di leishmaniosi viscerale e 1-1,5 milioni di casi di leishmaniosi cutanea in tutto il mondo ogni anno (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 antroponotica cutanea 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.

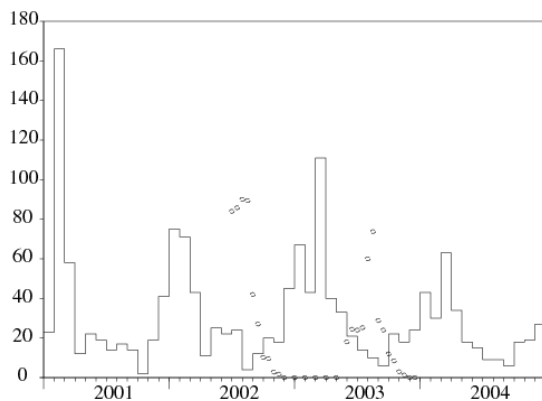


Figura 1. Asse orizzontale: tempo. Asse verticale e curva delle scale: numero mensile di casi segnalati di leishmaniosi cutanea a Imintanoute nella provincia di Chichaoua in Marocco. Round (scala non significativa): evoluzione della popolazione di *Phlebotomus sergenti*, il probabile vettore (Guernaoui 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. Nessun serbatoio di animali come i cani è stato rilevato per questa particolare epidemia. La Figura 1 mostra anche le stime della popolazione di *Phlebotomus sergenti* ottenuto 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 riproducibilità, 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 assumendo 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 l'insorgenza 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 suo secondo modello (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. In (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.3), la definizione della soglia epidemica che dovrebbe sostituire la riproducibilità, quando la popolazione vettoriale è periodica, è un po' strana. Nel caso particolare in cui la popolazione vettoriale è costante, la definizione 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. La popolazione vettoriale è diversa da zero per sei mesi all'anno. Ma i casi umani si incontrano durante tutto l'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 influenza periodica nel contesto dell'epidemiologia. Questo è il caso di (Williams and Dye, 1997). Ma la discussione riguarda principalmente le distribuzioni esponenziali. Tuttavia, diversi lavori discutono di distribuzioni generali in altre aree della dinamica della popolazione:

- Coale (1972) usa le serie di Fourier per studiare le nascite periodiche in modelli demografici lineari a 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 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, viene fornito un algoritmo per il calcolo della riproducibilità 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 con una media di 6 mesi e una deviazione standard di 1,5 mesi. $R_0 \simeq 1,94$. Il modello suggerisce che l'epidemia sarebbe finita se la popolazione vettoriale fosse divisa per il quadrato di questo numero: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

Il piano 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 della situazione senza infezione. La sezione 4 presenta una simulazione con parametri adeguati ai dati epidemici della città di Imintanoute. Viene quindi stimata la soglia epidemica per questa particolare epidemia. La sezione 5 introduce una definizione generale di riproducibilità in un ambiente periodico e ne discute il collegamento con lavori precedenti.

2. Il modello

Definiamo

- $s(t)$: numero di farfalle 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 entrambi

- persone i cui sintomi sono comparsi di recente e sono stati ricoperti di tessuto; non possono più trasmettere la malattia,
- persone le cui cicatrici sono guarite e che sono immuni.

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 con immunità 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 $R(0)$. $p(t) = s(t) + i(t)$ è la soluzione di

$$p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ è davvero costante. $f(\tau)$ è la distribuzione di probabilità del tempo trascorso dall'infezione ai sintomi nell'uomo. $g(\tau)$ è la probabilità di non aver sviluppato sintomi per unità di tempo dopo l'infezione. Abbiamo quindi

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

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

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 $I(t) = R(t) = 0$. $p(t)$ è l'unica soluzione periodica di $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. La stabilità viene studiata linearizzando il sistema. abbiamo

$$\begin{aligned} \tilde{i}'(t) &= \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \\ \tilde{I}(t, 0) &= \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau), \end{aligned}$$

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, definiamo

- $i(t, \tau)$, τ è il tempo trascorso dall'infezione nelle mosche della sabbia,
- il vettore colonna $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$.

Abbiamo quindi

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

con $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. Abbiamo così

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

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

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

$A(t, \tau)$ è una funzione periodica del periodo T rispetto a t . $\bar{u}(t)$ è una determinata funzione. Il coefficiente $A_{i,j}(t, \tau)$ sulla riga i e 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) che un individuo infetto di tipo j infetterà per unità di tempo alla volta t se è stato infettato alla volta $t - \tau$.

\mathcal{E} è l'insieme delle funzioni continue periodiche del periodo T con valori in \mathbb{R}^2 . Dotato dello standard supremum, è uno spazio Banach. Thieme (1984) ha studiato il comportamento asintotico di equazioni come (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$. 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} . Questo operatore lineare è positivo. R_0 è caratterizzato dall'esistenza di $w \in \mathcal{E}$ positivo e non identicamente zero con

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

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

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right). \end{aligned}$$

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 . Per tutti λ , l'operatore lineare \mathcal{A}_λ è positivo. Più, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ implica che $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Le proprietà del raggio spettrale lo implicano $\lambda \mapsto R_\lambda$ di $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ è una funzione decrescente. Ma $R_{\lambda^*} = 1$ secondo l'equazione (5). Quindi abbiamo $\lambda^* > 0$ Se $R_0 > 1$, e $\lambda^* < 0$ Se $R_0 < 1$.

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

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

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

$$\begin{aligned} \frac{\beta\pi p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t-\tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta\pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t-\tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

Inseriamo la seconda equazione nella prima. Se il numero r_0 è una funzione periodica positiva del periodo T , non identicamente zero $w_1(t)$ sono soluzioni di

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

abbiamo quindi

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

Formula (9) generalizza la formula classica (7) per le malattie vettoriali con una popolazione vettoriale stagionale periodica. Nota che r_0 è una funzione complicata di $p(t)$, $g(x)$ e μ . visibilmente, r_0 è una funzione decrescente di μ . Se la funzione $p(t)$ è sostituito da $\varepsilon p(t)$, allora r_0 è sostituito da εr_0 . Quindi la classica conclusione che una malattia trasmessa da vettori può essere sradicata se la popolazione vettoriale è divisa per il quadrato della riproducibilità, che è valida solo a priori per una popolazione costante di vettori, rimane vera se la popolazione vettoriale è periodica.

Alcuni autori usano la notazione R_0 per quello che 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 di circa 5000 abitanti. Tuttavia, alcune parti della città sono più colpite di altre perché le mosche della sabbia preferiscono i luoghi in cui possono deporre le loro 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 sana, è sconosciuta ma con il vincolo $P \leq 5000$ e deve essere determinata 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 nella Figura 1 mostrano le fluttuazioni stagionali nella popolazione vettoriale all'interno di una costante moltiplicativa tra giugno 2002 e dicembre 2003. I dati tra gennaio e dicembre 2003 sono presi come base per la popolazione periodica del nostro modello. tra giugno e dicembre 2002 non era strettamente la stessa tra giugno e dicembre 2003. La temperatura media mensile, ad esempio, può 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. Regoliamo 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 precisamente, per due momenti successivi di osservazione $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

Questa scelta risulta essere compatibile con i dati perché abbiamo $\bar{\Lambda} \geq 0$ 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 cui abbiamo preso $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

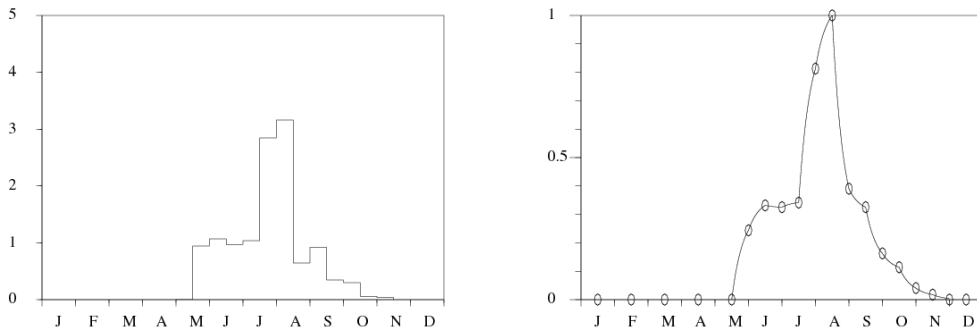


Figura 2. (a): tasso di emergenza delle farfalle $\bar{\Lambda}(t)$. (b): popolazione sandfly $\bar{p}(t)$ con $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. I punti rappresentano i dati di (Guernaoui et al., 2005).

Partiamo dal presupposto che al momento $t = 0$, all'inizio del 2000, un uomo 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 $R(0) = 0$.

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

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}, \quad \tau \rightarrow +\infty.$$

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

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

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

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

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

$\bar{\Lambda}(t)$ e μ sono noti. 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 $\sqrt{\nu}/a$ la 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).

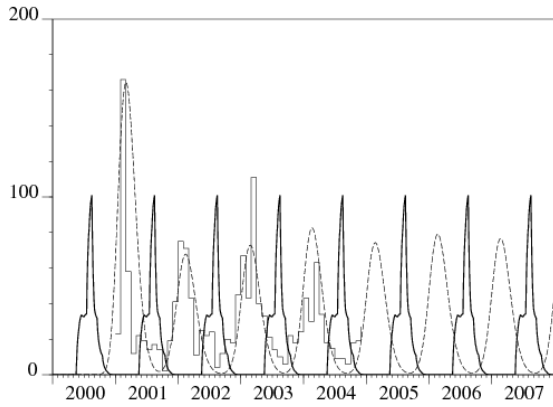


Figura 3. Numero mensile di nuovi casi di leishmaniosi cutanea calcolati con il modello (linea tratteggiata) e numero di casi segnalati (funzione scala). Viene anche mostrata la popolazione di mosche di sabbia (in grassetto, scala arbitraria).

Utilizzando questi valori di parametro, la riproducibilità, definita nella sezione precedente, può essere calcolata numericamente. Innanzitutto, per semplificare l'equazione (8), utilizziamo il cambio di variabile $\theta = \tau + \sigma$. abbiamo

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

Ci integriamo per parti e notiamo che il termine integrato scompare. Veniamo a

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

con

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

$w_1(t)$ è una funzione periodica di periodo T . Quindi abbiamo

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

con

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (15)$$

Quindi il problema degli autovalori (13) è equivalente a

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t).$$

Questa equazione riguarda solo i valori di $w_1(t)$ sull'intervallo $(0, T)$. Prendiamo un numero intero N che è grande. Prendiamo $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$. Definiamo \bar{p}_0 , il raggio spettrale del problema degli autovalori della matrice

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{p}_0 W_i. \quad (16)$$

Questo problema è nella forma $\mathcal{A}W = \bar{p}_0 W$. \mathcal{A} è una matrice di dimensione N con coefficienti positivi o zero e $W = (W_1, \dots, W_N)$. Consideriamo la relazione (9) tra R_0 e r_0 . Concludiamo quello

$$\sqrt{(\beta \bar{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{p}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

I risultati sono presentati nella Tabella 1.

Tabella 1. Riproducibilità stimata. N è il numero di punti che discretizzano l'intervallo $(0, T)$, che rappresenta un anno.

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

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu, \quad \theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}.$$

ricordiamolo $\bar{p}(t)$ 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 $h(\tau)$, usiamo le equazioni (3) e (14) e un'integrazione per parti per ottenere la forma più pratica

$$h(\tau) = \frac{1}{\mu} \left[e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma \right].$$

- Il raggio spettrale \bar{p}_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 del quadrato di questo numero: $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Abbiamo verificato numericamente che una simulazione del sistema (11) - (12) di equazioni differenziali parziali genera ancora un'epidemia se $\beta \pi p_{\max}$ è diviso per 3.7. Non c'è 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 della funzione $p(t)$, avremmo ottenuto $R_0 \simeq 2,76$. Avremmo sopravvalutato gli sforzi necessari per fermare l'epidemia.

Attualmente non esiste alcun farmaco o vaccino profilattico che può essere utilizzato per prevenire la leishmaniosi. I siti di cova di Sandfly sono generalmente sconosciuti. Gli sforzi di controllo che si concentrano solo su stadi immaturi non sono generalmente fattibili (Feliciageli, 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 sicuramente un intervento di questo tipo di

5. Generalizzazione e altre possibili applicazioni

La definizione di riproducibilità presentata in questo lavoro è generalizzata come segue. Supponiamo che $A(t, \tau)$ è una matrice di dimensione n con coefficienti positivi o zero, che è una funzione continua. $A_{i,j}(t, \tau)$ rappresenta l'aspettativa del numero di individui di tipo i infettati per unità di tempo al momento t da un individuo di tipo j infetto al momento τ . Supponiamo che

$$A(t+T, \tau) = A(t, \tau), \quad \int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty \quad \forall t.$$

Con opportune ipotesi di positività per la funzione matrice $A(t, \tau)$, c'è un solo numero reale R_0 tale che esiste una funzione vettoriale continua positiva, non identicamente zero, periodica del periodo T , notata $w(t)$, con

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

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

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

abbiamo quindi

$$u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty.$$

$v(t)$ è una funzione vettoriale periodica positiva del periodo T con

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

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

Se abbiamo $A(t, \tau) = A(\tau)$, quindi prendiamo per $w(t)$ un autovettore della matrice $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 è quindi il raggio spettrale di questa matrice. Altrimenti, λ^* è l'unico numero reale per il quale il raggio spettrale della matrice seguente è uguale a 1

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau.$$

È possibile scegliere qualsiasi autovettore di questa matrice associato all'autovalore 1 $v(t)$, in modo che questa sia una soluzione di (18).

C'è un altro caso speciale in cui la riproducibilità è facilmente calcolabile. Questo è 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 $\phi(t)$ che sono periodica di periodo T . 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

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

Anche questa equazione è scritta

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

Quindi abbiamo

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

K è una costante positiva. $w(t)$ è una funzione periodica se $w(t+T) = w(t)$ per tutto t . Ma le funzioni $p(t)$ e $\phi(t)$ sono periodici. $w(t+T) = w(t)$ 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, (21) con (22) è una soluzione all'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 prende la forma (17) con $A(t, \tau)$ del modulo (19). Ma gli autori esitano a usare la notazione R_0 per il lato destro di (22). Usano \bar{R} , perché non hanno una definizione generale di riproducibilità. 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 periodica 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 $\lambda^* > 0$) dipende in questo caso solo dai valori medi dei coefficienti. 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 dimensione 2 simile a quello della sezione 3. Come in questo articolo, non si può sperare in una formula esplicita per la riproducibilità ma sono possibili stime numeriche.

Dal punto di vista dell'applicazione, la definizione di riproducibilità che proponiamo potrebbe essere utilizzata per stimare il rischio di malattie trasmesse da vettori che compaiono in regioni che non sono state infettate fino ad ora. Sono necessarie 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 menziona in particolare il progetto EDEN, "Emerging Diseases in a European Environment 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 stata eseguita 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 bibliografici

- 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.