

De epidemische drempel van door vectoren overgedragen ziekten met seizoensinvloeden

Het geval van cutane leishmaniasis in Chichaoua in Marokko

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

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Terrestrial Animal Ecology Laboratory
Faculteit Wetenschappen Semlalia
Marrakech, Marokko

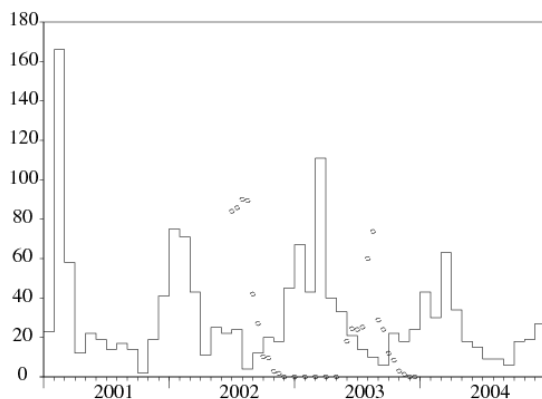
Overzicht

Cutane leishmaniasis is een door vectoren overgedragen ziekte die door zandvliegen op de mens wordt overgedragen. In dit artikel ontwikkelen we een wiskundig model dat rekening houdt met de seizoensgebondenheid van de vectorpopulatie en de verdeling van de latentieperiode tussen infectie en symptomen bij mensen. De parameters zijn aangepast aan gegevens uit de provincie Chichaoua in Marokko. We stellen ook een veralgemening voor van de definitie van reproduceerbaarheid in periodieke omgevingen. Voor de Chichaoua-epidemie wordt dat geschat $R_0 \simeq 1,94$. De epidemie zou stoppen als de vectorpopulatie zou worden gedeeld door het kwadraat van dit aantal: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

1. Inleiding

Leishmaniasis is een complex van door vectoren overgedragen ziekten veroorzaakt door protozoa van het geslacht *Leishmania*. De parasiet wordt op de mens overgedragen door de beten van vrouwelijke zandvliegen (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). De ziekte is endemisch in veel regio's van Afrika, Zuid-Amerika, Midden-Amerika, Zuid-Europa, Azië en het Midden-Oosten. Leishmaniasis omvat vanuit eco-epidemiologisch oogpunt vier hoofdidentiteiten: viscerale zoönotische of antroponotische leishmaniasis en zoönotische of antroponotische cutane leishmaniasis. In antroponotische vormen zijn mensen de enige infectiebron voor zandvliegvectoren. Bij zoönotische transmissiecycli zijn dieren reservoirs die parasieten in stand houden en verspreiden. Elk jaar zijn er wereldwijd ongeveer 500.000 nieuwe gevallen van viscerale leishmaniasis bij de mens en 1 tot 1,5 miljoen gevallen van cutane leishmaniasis (Desjeux, 2004). Viscerale leishmaniasis is dodelijk als het niet wordt behandeld. Cutane leishmaniasis geneest meestal vanzelf, maar kan misvormende littekens achterlaten.

Volgens het Marokkaanse ministerie van Volksgezondheid (2001) is cutane antroponotische leishmaniasis als gevolg van *Leishmania tropica* een opkomende ziekte in de provincie Chichaoua: tussen begin 2000 en eind 2004, 1877 gevallen zijn officieel gemeld. Figuur 1 toont de maandelijkse evolutie van het aantal gemelde gevallen in de stad Imintanoute, dat ongeveer 80% van de gevallen in de provincie vertegenwoordigt, tussen begin 2001 en eind 2004. Enkele gevallen (43 in totaal) werden al waargenomen in 2000, maar het gedetailleerde maandverslag is niet beschikbaar.



Figuur 1. Horizontale as: tijd. Verticale as en trapcurve: maandelijks aantal gemelde gevallen van cutane leishmaniasis bij Imintanoute in de provincie Chichaoua in Marokko. Rondes (niet-significante schaal): evolutie van de populatie van *Phlebotomus sergenti*, de waarschijnlijke vector (Guernaoui et al., 2005).

Een veldstudie (Guernaoui et al., 2005) heeft aangetoond dat zandvliegen van de soort *Phlebotomus sergenti* verantwoordelijk zijn voor transmissie en dat transmissie antroponotisch is. Voor deze specifieke epidemie zijn geen dierenreservoirs zoals honden ontdekt. Figuur 1 toont ook populatieschattingen van *Phlebotomus sergenti* verkregen met vallen één of twee keer per maand van juni 2002 tot december 2003 (proefschrift van S. Guernaoui). Merk op dat de vectorpopulatie tussen december en mei tot nul daalt. Dit komt door de bijzondere levenscyclus van zandvliegen in deze regio: gedurende deze maanden overleven alleen de eieren en larven verborgen in de grond. Wanneer de temperatuur aan het begin van elke zomer stijgt, veranderen de larven in volwassen vliegen. De metamorfose stopt wanneer het koude seizoen weer verschijnt.

Het doel van dit werk is om een wiskundig model van deze epidemie te ontwikkelen, om bepaalde parameters van de transmissiecyclus te schatten en om de reproduceerbaarheid te schatten, die de inspanning meet die nodig is om de epidemie te stoppen. Het is interessant op te merken dat deze specifieke studie ons heeft geleid tot een nieuwe algemene definitie van reproduceerbaarheid in een periodieke omgeving.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves and Hernandez, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich en Feliciangeli, 2004) hebben al verschillende wiskundige modellen voor leishmaniasis ontwikkeld. Alleen (Bensalah et al., 1994) simuleert een fluctuerende vectorpopulatie, maar zonder wiskundige analyse en zonder veldgegevens.

Voor ons model dringen we aan op twee punten. Ten eerste zijn er zeer duidelijke seizoensfluctuaties in de vectorpopulatie. De eenvoudigste modellen worden verkregen door aan te nemen dat de vectorpopulatie periodiek is met een periode gelijk aan één jaar. Ten tweede is er een vertraging van enkele maanden tussen infectie, die plaatsvindt in de zomer of herfst wanneer de vectorpopulatie niet nul is, en het begin van symptomatische gevallen, die het hoogst is in de winter en de lente. . Zie figuur 1.

De vroegste wiskundige modellen voor door vectoren overgedragen ziekten gaan terug tot Ronald Ross (1911), die malaria bestudeerde. Ons model is in zekere zin een verlengstuk van het tweede model (Lotka, 1923). De vectorpopulatie wordt gedeeld tussen gezonde en geïnfecteerde vectoren. Mensen worden gedeeld tussen gezond, geïnfecteerd en immuun.

Daarnaast wordt aangenomen dat de vectorpopulatie periodiek fluctueert. (Anderson en May, 1991, p. 404) heeft numeriek de invloed van seizoensinvloeden op door vectoren overgedragen ziekten bestudeerd. (Heesterbeek en Roberts, 1995a en 1995b) en (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 148) geven wiskundige resultaten met betrekking tot Floquet's theorie voor periodieke differentiaalvergelijkingen. In (Heesterbeek en Roberts, 1995b, §2.3) is de definitie van de epidemische drempel die de reproduceerbaarheid zou moeten vervangen, wanneer de vectorpopulatie periodiek is, een beetje vreemd. In het specifieke geval waarin de vectorpopulatie constant is, is de definitie de spectrale straal van een vergelijkbare matrix (in de zin van matrixtheorie) maar niet gelijk aan de volgende generatie matrix.

Bovendien bevat dit werk geen vertraging tussen infectie en symptomen bij de mens behalve een exponentieel verdeelde vertraging. We zien in figuur 1 dat een vaste vertraging slecht zou passen bij de gegevens voor de cutane leishmaniasis-epidemie bij Imintanoute. De vectorpopulatie is gedurende zes maanden van het jaar niet nul. Maar menselijke gevallen komen het hele jaar door samen. Een gedistribueerde vertraging is noodzakelijk. De eerste modellen in de epidemiologie met een gedistribueerde vertraging gaan terug tot Kermack en McKendrick (1927) en omvatten partiële differentiaalvergelijkingen. Er zijn maar weinig studies die deze verspreide vertragingen combineren met periodieke invloed in de context van epidemiologie. Dit is het geval bij (Williams en Dye, 1997). Maar de discussie gaat vooral over exponentiële verdelingen. Verschillende werken bespreken echter algemene verdelingen op andere gebieden van de bevolkingsdynamiek:

- Coale (1972) gebruikt Fourier-reeksen om periodieke geboorten in continue tijd lineaire demografische modellen te bestuderen
- Thieme (1984) bestudeert de integrale vergelijkingen van Volterra met periodieke kern in een abstract kader met een toepassing op plantenpopulaties
- (Jagers en Nerman, 1985) bestudeert vertakkingsprocessen in een periodieke omgeving
- (Anita et al., 1998) bestudeert de optimale oogst van een leeftijdsstructureerde populatie met periodieke vruchtbaarheid.

Thieme (1984) geeft de theoretische verantwoording voor de studie van ons gelineariseerd model.

Samenvattend, vanuit het algemene oogpunt van populatiedynamiek, is onze bijdrage het explicieter maken van de definitie van de epidemische drempel voor door vectoren overgedragen ziekten met een periodieke populatie van vectoren. De definitie lijkt nieuw, zelfs in het geval dat de incubatietijd exponentieel wordt verdeeld, zodat het model wordt gereduceerd tot een systeem van gewone differentiaalvergelijkingen. Daarnaast wordt er een algoritme gegeven voor het berekenen van de reproduceerbaarheid in het algemeen geval. Vanuit het oogpunt van de epidemiologie is onze bijdrage het schatten van bepaalde parameters bij de overdracht van cutane leishmaniasis tijdens een epidemie in Marokko. De tijd tussen infectie en symptomen wordt geschat door een gammadistributie met een gemiddelde van 6 maanden en een standaarddeviatie van 1,5 maanden. $R_0 \simeq 1,94$. Het model suggereert dat de epidemie zou eindigen als de vectorpopulatie zou worden gedeeld door het kwadraat van dit aantal: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

Het plan van het artikel is als volgt. Paragraaf 2 presenteert het systeem van differentiaalvergelijkingen die worden gebruikt om de epidemie te modelleren. Paragraaf 3 analyseert het model, met name de stabiliteit van de situatie zonder infectie. Sectie 4 presenteert een simulatie met parameters aangepast aan de epidemische gegevens van de stad Imintanoute. Vervolgens wordt de epidemiedrempel voor deze specifieke epidemie geschat. Hoofdstuk 5 introduceert een algemene definitie van reproduceerbaarheid in een periodieke omgeving en bespreekt de link met eerder werk.

2. Het model

We definiëren

- $s(t)$: aantal gezonde zandvliegen op tijdstip t ;
- $i(t)$: aantal geïnfecteerde zandvliegen;
- $S(t)$: aantal gezonde mensen;
- $I(t, \tau)$: mensen besmet op tijd t gestructureerd door tijd τ sinds infectie;
- $R(t)$: aantal geïmmuniseerde mensen.

Om het model te vereenvoudigen, houden we geen rekening met de periode waarin mensen of vectoren wel, maar nog niet besmettelijk zijn. De groep 'immuun'-mensen bevat beide

- mensen bij wie de symptomen recentelijk zijn verschenen en bedekt zijn met weefsel; ze kunnen de ziekte niet meer overdragen,
- mensen van wie de littekens zijn genezen en die immuun zijn.

De gemelde gevallen zijn mensen die staat R binnenkomen. Aangenomen wordt dat de littekens bedekt zijn zodra ze verschijnen; het is duidelijk een vereenvoudiging van de werkelijke situatie. Het totale aantal geïnfecteerde mensen is

$$I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau.$$

Laten we de notaties introduceren

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$: totale menselijke bevolking;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: totale populatie zandvliegen;
- $\Lambda(t)$: snelheid van opkomst van zandvliegen;
- μ : zandvliegsterfte;
- β : frequentie van zandvliegbeten;
- $\alpha(\tau)$: voortgang van infectie met immuniteit bij mensen;
- γ : snelheid van verlies van immuniteit;
- π : kans op overdracht van cutane leishmaniasis van een zandvlieg op een mens tijdens een beet;
- $\hat{\pi}$: kans op overdracht van cutane leishmaniasis van een mens op een zandvlieg tijdens een beet.

Het model bestaat uit de volgende vergelijkingen:

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

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

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

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

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

met beginvoorwaarden $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, \tau)$ en $R(0)$. $p(t) = s(t) + i(t)$ is oplossing van

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

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ is inderdaad constant. $f(\tau)$ is de kansverdeling van de tijd die is verstreken van infectie tot symptomen bij mensen. $g(\tau)$ is de kans dat er na infectie geen symptomen of tijdseenheden ontstaan. We hebben dan

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

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

3. Analyse

We veronderstellen dat $\Lambda(t)$ is een periodieke functie van periode T . Dan heeft het systeem (1) - (2) een periodieke oplossing zonder ziekte gegeven door $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ en $I(t) = R(t) = 0$. $p(t)$ is de enige periodieke oplossing van $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. Stabiliteit wordt bestudeerd door het systeem te lineariseren. Men heeft

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

met de beginconditie $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ en $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$. Dit systeem bevat zowel een lineaire gewone differentiaalvergelijking als een lineaire partiële differentiaalvergelijking. Om de discussie meer symmetrisch te maken, definiëren we

- $i(t, \tau)$ τ is de tijd sinds infectie met zandvliegen,
- de kolomvector $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$.

We hebben dan

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

met $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$. We hebben dus

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

Met de notatie $u(t) = J(t, 0)$, de vorige vergelijking heeft de vorm

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

$A(t, \tau)$ is een periodieke functie van periode T met betrekking tot t . $\bar{u}(t)$ is een gegeven functie. De coëfficiënt $A_{i,j}(t, \tau)$ op lijn i en kolom j van de matrix $A(t, \tau)$ is de verwachting van het aantal individuen van type i (vectoren zijn type 1, mensen type 2) dat een geïnfecteerd individu van type j op tijdseenheid t zal infecteren als het op dat moment is geïnfecteerd $t - \tau$.

\mathcal{E} is de set van periodieke continue functies van periode T met waarden in \mathbb{R}^2 . Uitgerust met de supremum-standaard, is het een Banach-ruimte. Thieme (1984) bestudeerde het asymptotische gedrag van vergelijkingen zoals (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$. λ^* is een echt nummer en $v \in \mathcal{E}$ is een positieve functie, niet identiek nul en dus

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

Concreet is er een uniek echt nummer λ^* waarvoor we kunnen vinden $v \in \mathcal{E}$ wat positief is en niet identiek nul (Thieme, 1984; Jagers en Nerman, 1985).

Laten we definiëren R_0 als de spectrale straal van de lineaire operator die $w \in \mathcal{E}$ combineert functie $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, ook in \mathcal{E} . Deze lineaire operator is positief. R_0 wordt gekenmerkt door het bestaan van $w \in \mathcal{E}$ positief en niet identiek nul met

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

R_0 heeft de eigenschappen van een epidemische drempel: $\lambda^* > 0$ als $R_0 > 1$, terwijl $\lambda^* < 0$ als $R_0 < 1$.

Inderdaad, voor elk echt nummer λ , definiëren we

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

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

De spectrale straal van \mathcal{A}_λ is genoteerd R_λ . Merk op dat deze definitie goed samenvalt wanneer $\lambda = 0$ met dat van R_0 . Voor alle λ , de lineaire operator \mathcal{A}_λ is positief. Bovendien $\lambda_1 \leq \lambda_2$ impliceert dat $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. De eigenschappen van de spectrale straal impliceren dat $\lambda \mapsto R_\lambda$ van $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ is een afnemende functie. Maar $R_{\lambda^*} = 1$ volgens vergelijking (5). Dus we hebben $\lambda^* > 0$ als $R_0 > 1$, en $\lambda^* < 0$ als $R_0 < 1$.

Als de functie $p(t)$ een constante p , dan $A(t, \tau)$ hangt niet af van t . Overweeg in dit geval de constante functie $w(t)$ gelijk aan een positieve eigenvector van de positieve matrix $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 is de spectrale straal van deze matrix, de matrix van de volgende generatie genoemd (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 74). Meer specifiek krijgen we

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

We zien het product van het gemiddelde aantal mensen besmet met een geïnfecteerde zandvlieg $\frac{\beta\pi}{\mu}$ met het gemiddelde aantal sandflies besmet door een geïnfecteerde mens $\frac{\beta\pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$.

Als de functie $p(t)$ is niet constant maar periodiek, laten we schrijven $w = (w_1, w_2)$. Dus (6) staat geschreven

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

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

Laten we de tweede vergelijking invoegen in de eerste. Als het nummer r_0 en een positieve, periodieke functie van periode T , niet identiek nul $w_1(t)$ zijn oplossingen van

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

we hebben dan

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

Formule (9) generaliseert de klassieke formule (7) voor door vectoren overgedragen ziekten met een seizoensgebonden seizoensvectorpopulatie. Let daar op r_0 is een gecompliceerde functie van $p(t)$, $g(x)$ en μ . Zichtbaar, r_0 is een afnemende functie van μ . Als de functie $p(t)$ is vervangen door $\varepsilon p(t)$, dus r_0 is vervangen door εr_0 . Dus de klassieke conclusie dat een door vectoren overgedragen ziekte kan worden uitgeroeid als de vectorpopulatie wordt gedeeld door het kwadraat van reproduceerbaarheid, dat alleen a priori geldig is voor een constante populatie van vectoren, blijft waar als de vectorpopulatie periodiek.

Sommige auteurs gebruiken de notatie R_0 voor wat hier is $(R_0)^2$. (Heesterbeek en Roberts, 1995b, § 2.1) gaat kort in op dit punt.

4. Simulatie en schatting van R_0

Laten we de parameters van het model schatten. De totale bevolking van Imintanoute is ongeveer 5000 inwoners. Sommige delen van de stad worden echter meer getroffen dan andere omdat zandvliegen de voorkeur geven aan plaatsen waar ze hun eieren kunnen leggen, bijvoorbeeld in de buurt van vuilstortplaatsen. In ons model is er maar één homogene groep. Een manier om dit probleem aan te pakken, is te bedenken dat de populatie P , die aanvankelijk gezond is, onbekend is, maar met de beperking $P \leq 5000$, en moet worden bepaald bij het aanpassen van de epidemische curve aan de gegevens.

Levensverwachting $1/\mu$ van een volwassen zandvlieg is, volgens de huidige kennis, ongeveer 10 dagen. Dus we kiezen $\mu = 3$ per maand.

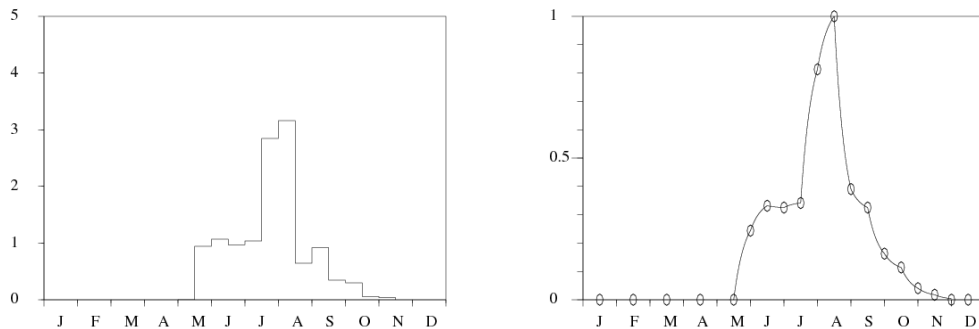
De gegevens in figuur 1 tonen de seizoensfluctuaties in de vectorpopulatie tot binnen een multiplicatieve constante tussen juni 2002 en december 2003. De gegevens tussen januari en december 2003 worden als basis genomen voor de periodieke populatie van ons model. was niet strikt hetzelfde tussen juni en december 2002 als tussen juni en december 2003. De gemiddelde maandtemperatuur kan bijvoorbeeld van jaar tot jaar enigszins verschillen. We definiëren

- p_{\max} : het maximale aantal zandvliegen in een jaar,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$.

We gaan ervan uit dat de opkomst per maand zandvliegen is $\bar{\Lambda}(t)$ is een trapfunctie, waarbij de breedte van de treden gelijk is aan de tijd tussen twee waarnemingen van de zandvliegpopulatie. We passen de staphoogtes eenvoudig aan zodat $\bar{p}(t)$ gegeven door $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ valt samen met de gegevens. Zie figuur 2a en figuur 2b. Om precies te zijn, voor twee opeenvolgende observatiemomenten $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

Deze keuze blijkt verenigbaar te zijn met de data omdat we die hebben $\bar{\Lambda} \geq 0$ op elk interval behalve natuurlijk op het laatste interval aan het einde van het transmissiesizoen, waarvoor $\bar{p}(\theta_k) > 0$ en $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$, en waarvoor we namen $\bar{\Lambda}(t) = 0$.



Figuur 2. (a): snelheid van opkomst van zandvliegen $\bar{\Lambda}(t)$. (b): zandvliegpopulatie $\bar{p}(t)$ met $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. De stippen geven de gegevens weer van (Guernaoui et al., 2005).

We nemen aan dat een mens begin 2000 op het tijdstip $t = 0$ de infectie importeert in de gezonde populatie. Op dit moment is de vectorpopulatie nul. De beginvoorwaarde is: $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Dirac-massa bij $\tau = 0$) en $R(0) = 0$.

We gaan ervan uit dat de kansverdeling $f(\tau)$ van de tijd tussen infectie en symptomen bij mensen is een gammadistributie:

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

Merk op dat voor numerieke berekeningen

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

Beschouw het systeem (1) - (2). Verdeel de eerste twee vergelijkingen door p_{\max} . Men heeft

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

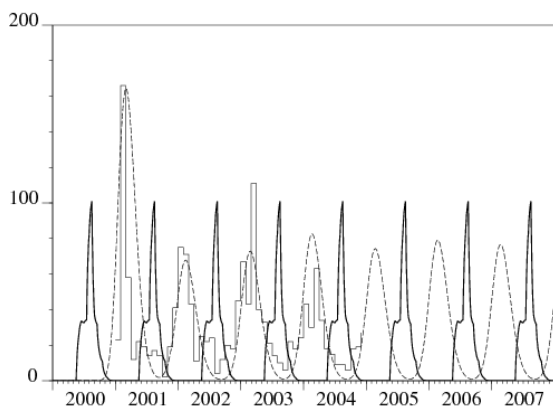
$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

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

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

$\bar{\Lambda}(t)$ en μ zijn bekend. De enige onbekende parameters zijn: P , het product $\beta \hat{\pi}$, het product $\beta \pi p_{\max}$, γ en de twee parameters a en ν die definiëren $\alpha(\tau)$. Onthoud dat voor de Gamma-verdeling, ν/a is het gemiddelde en $\sqrt{\nu}/a$ de standaardafwijking.

Het systeem (11) - (12) is gesimuleerd met verschillende parameterwaarden. We krijgen een goede aanpassing aan het aantal gevallen dat tussen januari 2001 en december 2004 maandelijks wordt gemeld, d.w.z. aan de gegevens in figuur 1, met $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ per maand, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ per maand, $1/\gamma = 1,2$ jaar, $\nu/a = 6$ maanden en $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ maanden (zie figuur 3).



Figuur 3. Maandelijks aantal nieuwe cutane leishmaniasis-gevallen berekend met het model (stippelijjn) en aantal gemelde gevallen (trapfunctie). De populatie zandvliegen wordt ook weergegeven (in vet, willekeurige schaal).

Met behulp van deze parameterwaarden kan de reproduceerbaarheid, gedefinieerd in de vorige sectie, numeriek worden berekend. Ten eerste, om vergelijking (8) te vereenvoudigen, gebruiken we de verandering van variabele $\theta = \tau + \sigma$. Men heeft

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

We integreren door delen en we merken dat de geïntegreerde term verdwijnt. We komen naar

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

met

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

$w_1(t)$ is een periodieke functie van de tijd t . Dus we hebben

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

met

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

Het eigenwaardeprobleem (13) komt dus overeen met

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

Deze vergelijking heeft alleen betrekking op de waarden van $w_1(t)$ op het interval $(0, T)$. We nemen een geheel getal N dat groot is. We nemen $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$. We definiëren $\bar{\rho}_0$, de spectrale straal van het matrix eigenwaardeprobleem

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

Dit probleem is van de vorm $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$. \mathcal{A} is een matrix van maat N met positieve of nulcoëfficiënten en $W = (W_1, \dots, W_N)$. Laten we eens kijken naar de relatie (9) tussen R_0 en r_0 . We concluderen dat

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

De resultaten zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Geschatte reproduceerbaarheid. N is het aantal punten dat het interval onderscheidt $(0, T)$, wat neerkomt op een jaar.

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

In de praktijk berekenen we de termen van (16) uit het volgende materiaal:

- Voor de standaard vectorpopulatie $\bar{p}(t_i)$, de vergelijking $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ en de aanname dat $\bar{\Lambda}(t)$ is een trapfunctie gegeven door formule (10) impliceert dat

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

laten we dat onthouden $\bar{p}(t)$ wordt getoond in Figuur 2 (b).

- Voor de functie $H(\tau)$ wordt de som (15) afgebroken, waarbij alleen de eerste twee termen worden behouden. Het nemen van meer dan twee termen in de som verandert niets aan de getallen in tabel 1. Voor de functie $h(\tau)$ gebruiken we vergelijkingen (3) en (14) en een integratie door delen om de meer praktische vorm te verkrijgen

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

- De spectrale straal $\bar{\rho}_0$ wordt berekend met behulp van digitale wiskundige software zoals Scilab (www.scilab.org).

Eindelijk lijkt het erop $R_0 \simeq 1,94$. We zouden de epidemie kunnen stoppen als de vectorpopulatie zou worden verminderd met het kwadraat van dit aantal: $(R_0)^2 \simeq 3,76$. We hebben numeriek geverifieerd dat een simulatie van het systeem (11) - (12) van partiële differentiaalvergelijkingen nog steeds een epidemie oplevert als $\beta \pi p_{\max}$ wordt gedeeld door 3.7. Er is geen epidemie als dit product wordt gedeeld door 3.9. Als we in plaats van de ietwat gecompliceerde methode van deze sectie, als formule bij benadering (7) hadden gebruikt met het symbool p vervangen door het gemiddelde van de functie $p(t)$, zouden we hebben verkregen $R_0 \simeq 2,76$. We zouden de inspanningen die nodig zijn om de epidemie te stoppen, hebben overschat.

Er is momenteel geen profylactisch medicijn of vaccin dat kan worden gebruikt om leishmaniasis te voorkomen. Broedplaatsen van zandvliegen zijn over het algemeen onbekend. Controle-inspanningen die alleen gericht zijn op onvolwassen stadia zijn over het algemeen niet haalbaar (Felicciageli, 2004). De bestrijding van leishmaniasis berust daarom op de maatregelen die zijn genomen om de dichtheid van zandvliegen te verminderen. Een dergelijke reductie kan worden bereikt door insecticiden te gebruiken. Maar de provincie Chichaoua is een arme landelijke regio en deze oplossing vereist waarschijnlijk te veel geld en moeite in vergelijking met lokale middelen. Desalniettemin zou de geografische ligging, halverwege tussen twee belangrijke toeristische gebieden van Marokko, Marrakech en Agadir, zeker een interventie van dit type

5. Generalisatie en andere mogelijke toepassingen

De definitie van reproduceerbaarheid in dit werk wordt als volgt gegeneraliseerd. We veronderstellen dat $A(t, \tau)$ is een matrix van grootte n met positieve of nulcoëfficiënten, wat een continue functie is. $A_{i,j}(t, \tau)$ geeft de verwachting weer van het aantal individuen van type i geïnfecteerd per tijdseenheid op tijdstip t door een individu van type j geïnfecteerd op tijdstip $t - \tau$. We veronderstellen dat

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

Met geschikte positiviteitshypothesen voor de matrixfunctie $A(t, \tau)$, is er een enkel reëel getal R_0 zodanig dat er een positieve continue vectorfunctie is, niet identiek nul, periodiek van periode T , opgemerkt $w(t)$, met

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

Bovendien, als $\bar{u}(t)$ is een gegeven vectorfunctie en

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

we hebben dan

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

$v(t)$ is een positieve, periodieke vectorfunctie van periode T met

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

Tenslotte, $\lambda^* > 0$ als $R_0 > 1$ en $\lambda^* < 0$ als $R_0 < 1$. Deze definitie van reproduceerbaarheid kan ook worden gebruikt in andere domeinen van de populatiedynamiek, bijvoorbeeld demografie waar het werkwoord "bevallen" het werkwoord "infecteren" vervangt.

Als we hebben $A(t, \tau) = A(\tau)$, dan nemen we voor $w(t)$ een eigenvector van de matrix $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 is dus de spectrale straal van deze matrix. Anderszins, λ^* is het enige reële getal waarvoor de spectrale straal van de volgende matrix gelijk is aan 1

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

Elke eigenvector van deze matrix behorende bij de eigenwaarde 1 kan worden gekozen $v(t)$, zodat dit een oplossing is van (18).

Er is nog een speciaal geval waarbij reproduceerbaarheid gemakkelijk kan worden berekend. Dit is het geval waar $n = 1$ en

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

met functies $p(t)$ en $\phi(t)$ die periodiek is met periode zijn T . Het probleem van eigenwaarde is inderdaad geschreven

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

Door deze vergelijking af te leiden en door delen te integreren, verkrijgen we

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

Deze vergelijking is ook geschreven

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

Dus we hebben

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

K is een positieve constante. $w(t)$ is een periodieke functie als $w(t + T) = w(t)$ voor alle t . Maar de functies $p(t)$ en $\phi(t)$ zijn periodiek. $w(t + T) = w(t)$ als en alleen als

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

Omgekeerd is (21) met (22) een oplossing voor vergelijking (20). De formule (22) verschijnt in (Ma en Ma, 2006, § 3.1) voor een SIR-epidemiemodel met een periodiek contactpercentage en mortaliteit. De analyse van de lineaire stabiliteit neemt de vorm (17) aan $A(t, \tau)$ van het formulier (19). Maar auteurs aarzelen om notatie te gebruiken R_0 voor de rechterkant van (22). Ze gebruiken \bar{R} omdat ze geen algemene definitie van reproduceerbaarheid hebben. Deze uitdrukking verschijnt pas aan het einde van hun analyse.

Dezelfde berekening (afleiding, integratie door delen, enz.) Vanaf (18) laat dat zien

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

Deze functie is periodiek als en alleen als

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

De epidemische drempel ($R_0 > 1$ of $\lambda^* > 0$) hangt in dit geval alleen af van de gemiddelde waarden van de coëfficiënten. In het nog meer specifieke geval waar $\phi(t)$ is constant, formule (23) is het resultaat "aangetoond" in (Williams en Dye, 1997) met behulp van Fourier-reeksen en uiteenlopende reeksen!

Laten we ook vermelden dat de lineaire stabiliteit van het SEIR-epidemiemodel met een periodiek contactpercentage (Ma en Ma, 2006, § 2) in de vorm (17) kan worden gezet met een matrix $A(t, \tau)$ van grootte 2 vergelijkbaar met die van sectie 3. Zoals in dit artikel kan men niet hopen op een expliciete formule voor reproduceerbaarheid, maar numerieke schattingen zijn mogelijk.

Vanuit het oogpunt van de toepassing zou de door ons voorgestelde definitie van reproduceerbaarheid kunnen worden gebruikt om het risico in te schatten van door vectoren overgedragen ziekten in gebieden die tot nu toe niet zijn besmet. Er is voldoende informatie nodig over de vectorpopulatie en de ziekte. Het is een zeer populair onderwerp geworden in de epidemiologie omdat veel mensen denken dat het klimaat opwarmt en dat tropische ziekten van het "Zuiden" in het "Noorden" zouden kunnen verschijnen of terugkeren. In het bijzonder wordt melding gemaakt van het EDEN-project, "*Emerging Diseases in a changing European eNvironment*" (www.eden-fp6project.net).

Bedankt

Wij danken Dr. A. Laamrani Elidrissi (Afdeling Parasitaire Ziekten, Ministerie van Volksgezondheid, Rabat, Marokko) voor de gegevens over de gemelde gevallen van cutane leishmaniasis. Een deel van dit werk werd gedaan terwijl de eerste auteur het Laboratorium voor Stochastische Processen en Dynamische Systemen bezocht aan de Cadi Ayyad Universiteit in Marrakesh, Marokko. We danken ook een anonieme verslaggever voor het wijzen op de referenties (Williams en Dye, 1997; Ma en Ma, 2006), die ons hebben geholpen met sectie 5.

Bibliografische referenties

- 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.