

# Aproximación de $R_0$ para enfermedades transmitidas por vectores con una población periódica de vectores

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067–1091  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

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

## Resumen

El objetivo principal de este artículo es obtener una fórmula aproximada para la reproducibilidad  $R_0$  enfermedad transmitida por vectores, si la población de vectores tiene pequeñas fluctuaciones estacionales:  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  con  $\varepsilon \ll 1$ . El primer término es similar al caso de una población constante de vectores, pero con la población reemplazada por su promedio. La corrección relativa máxima debido al segundo término es  $\varepsilon^2/8$  y siempre tiende a disminuir la reproducibilidad. Esta reproducibilidad es el radio espectral de un operador integral. Comparamos cuatro métodos numéricos para el cálculo de  $R_0$  utilizando como ejemplo un modelo para la epidemia de chikungunya en Reunión en 2005-2006. Las fórmulas aproximadas y los métodos numéricos se pueden usar para muchos otros modelos de epidemia estacional.

## 1. Introducción

Desde marzo de 2005, una epidemia de chikungunya ataca por primera vez la isla de Reunión, un departamento francés de ultramar ubicado en el Océano Índico. Después de un pico inicial con más de 400 nuevos casos humanos por semana en mayo de 2005, la epidemia se ha desacelerado (Figura 1a) debido al invierno austral, que es más fresco y menos lluvioso (Figura 1b) y, por lo tanto, menos favorable para la proliferación de *Aedes albopictus*, el mosquito que transmite el virus chikungunya a los humanos. Tenga en cuenta que Reunión se encuentra en el hemisferio sur. *Aedes albopictus* También fue responsable de una pequeña epidemia de dengue que duró de abril a julio de 2004, es decir, hasta el comienzo del invierno del sur (Pierre et al., 2005). Esto probablemente ha llevado a los epidemiólogos locales a creer que el escenario de la epidemia de dengue se repetiría con el chikungunya; El control de vectores a pequeña escala, combinado con la búsqueda activa de casos humanos, sería suficiente para detener la epidemia antes del final del invierno. Este no fue el caso. Después de alcanzar un mínimo de menos de 100 casos nuevos por semana en septiembre de 2005, la epidemia de chikungunya comenzó a crecer nuevamente y alcanzó un pico asombroso de 40 000 nuevos casos por semana en febrero de 2006. Para entonces, la epidemia se había convertido en un tema de controversia científica y política. ¿Por qué los epidemiólogos no pudieron predecir la epidemia? ¿Por qué el Ministerio de Salud no había lanzado una campaña de control de vectores a gran escala lo suficientemente temprano? A partir de julio de 2006, más de 260 000 las personas han contraído la enfermedad desde el comienzo de la epidemia, o alrededor de un tercio de la población de la isla. Unos 200 certificados de defunción mencionaron al chikungunya como una de las causas de muerte. Además, la epidemia ha tenido un efecto significativo en la economía de la isla, en particular el turismo, que es una de las principales industrias. El efecto combinado del invierno y el control de vectores ahora ha llevado el número de casos nuevos por semana por debajo de mil.

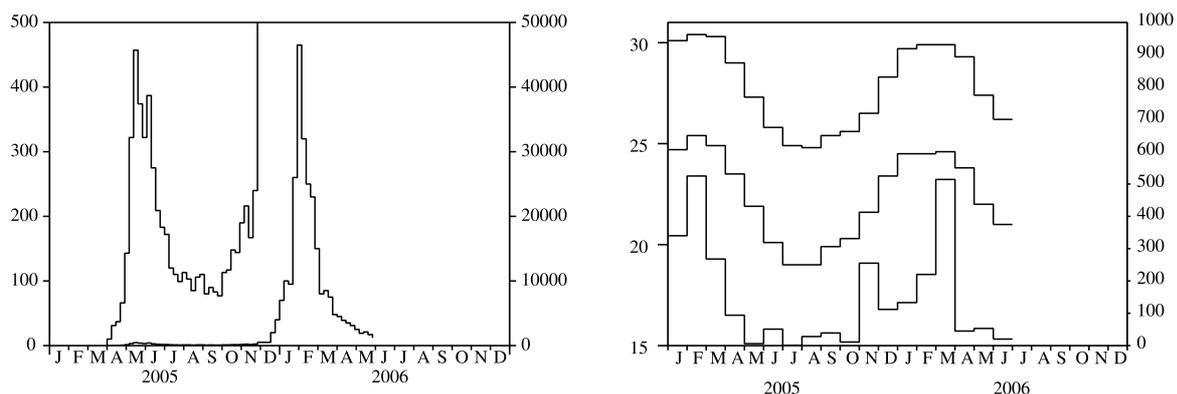


Figura 1. (a) Número estimado de casos nuevos por semana graficados en dos escalas diferentes. En el eje vertical a la izquierda, podemos ver claramente la curva epidémica para el año 2005. En el eje vertical a la derecha, podemos ver cómo evolucionó en 2006. Datos del Instituto de Vigilancia Sanitaria. (b) Temperaturas máximas y mínimas en grados Celsius (curvas superior y media, eje izquierdo) y precipitación en milímetros por mes (curva inferior, eje derecho) en la ciudad de Sainte-Marie en Reunión. Météo France datos.

Una pregunta importante pero difícil es si la epidemia volverá a pasar el invierno y causará otro pico significativo el próximo verano. Los científicos están acostumbrados a pensar de manera simplificada sobre este tipo de preguntas. Están interesados en un parámetro clave asociado con la epidemia, la reproducibilidad  $R_0$ , definido libremente como el número promedio de casos secundarios causados por un primer caso al comienzo de la epidemia. Si  $R_0 > 1$ , entonces se desarrolla la epidemia. Si  $R_0 < 1$  entonces se detiene. Siguiendo el trabajo de Ronald Ross (1911) sobre la malaria, se obtuvo la siguiente fórmula para la reproducibilidad en el caso de enfermedades transmitidas por vectores:

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P}, \quad (1)$$

donde  $\beta$  es la frecuencia con la que pican los vectores,  $q$  y  $q'$  son las probabilidades de transmisión del vector al humano y del humano al vector,  $p$  es la población de vectores,  $P$  es la población humana  $1/\alpha$  es la duración promedio de la infección en humanos y  $1/\mu$  es la esperanza de vida de los vectores adultos (ver (Bailey, 1982; Anderson y May, 1991) y (Heesterbeek, 2002) para una perspectiva histórica). Esta fórmula muestra en particular que la reproducibilidad es proporcional a la población de vectores. Por lo tanto, si un sistema de vigilancia pudiera rastrear los cambios en la densidad del vector antes y durante una epidemia, y si el valor numérico de  $R_0$  se conocía de una epidemia anterior o se estimaba con la fórmula (1), entonces uno esperaría que la epidemia se detuviera cuando una intervención contra los vectores dividiera su densidad por  $R_0$ . Pero dado que ningún sistema de monitoreo actualmente monitorea la densidad de *Aedes albopictus* en Reunion, el método que se acaba de describir no puede funcionar. Por lo tanto, parece simplemente imposible responder razonablemente a la pregunta de si la epidemia de chikungunya volverá a pasar el invierno.

En este artículo, nos centramos en la parte más teórica del problema, a saber, la estimación de la reproducibilidad  $R_0$ . Un aspecto sorprendente de la epidemia de chikungunya es su estacionalidad. Ahora la fórmula (1) supone que la población  $p$  de vectores es constante durante todo el año. Surgen varias preguntas: ¿cómo definir la reproducibilidad si tenemos en cuenta la estacionalidad, por ejemplo, si suponemos que la población de vectores es una función periódica del tiempo? ¿Cómo calcular esta reproducibilidad? ¿Hay casos especiales en los que podemos obtener una fórmula simple similar a (1)? Estas preguntas obviamente no son específicas de chikungunya. Surgen, por ejemplo, durante la aparición de otras enfermedades transmitidas por vectores y, más en general, por problemas de dinámica de la población influenciada por la estacionalidad: epidemiología (Altizer et al., 2006), ecología, demografía, inmunología, genética de poblaciones. ...

Trabajos recientes (Bacaër y Guernaoui, 2006) han comenzado a responder algunas de estas preguntas. Contiene una definición de reproducibilidad en un entorno periódico como el radio espectral de un operador lineal integral en un espacio de funciones periódicas. La definición se inspira en trabajos previos sobre dinámica de poblaciones estructurados por edad con coeficientes periódicos (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers y Nerman, 1985; Anita et al., 1998) y por el libro de Diekmann y Heesterbeek (2000), que destaca la noción de "matriz de próxima generación" y "operador de próxima generación" para definir la reproducibilidad. (Bacaër y Guernaoui, 2006) también contiene un algoritmo basado en la discretización del operador integral. Utilizamos este algoritmo para estimar la reproducibilidad durante una epidemia de leishmaniasis en Marruecos. Las fluctuaciones en la población de vectores se conocían con precisión a partir de encuestas de campo.

Nuestro artículo está organizado de la siguiente manera. En la sección 2, presentamos una pequeña modificación de la definición de reproducibilidad dada por (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5). Nombramos aquí  $r_0$  el radio espectral del "operador de próxima generación", mientras  $R_0 = r_0^n$  donde  $n$  es el número de compartimentos infectados en el modelo. (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2.1) ya han discutido brevemente este punto en el caso de las "matrices de la próxima generación". También mostramos para cierta clase de modelos, que llamamos "cíclicos", que el problema integral del valor propio en la dimensión  $n$  se reduce a un problema unidimensional. En la mayor parte del artículo, estamos interesados en el caso particular donde el núcleo del problema reducido es la forma  $K(x, t) = f(t)G(x)$  donde  $f(t)$  es una función periódica. Este caso ya incluye muchos modelos de enfermedades transmitidas por vectores y transmitidas directamente.

En la Sección 3, se presentan cuatro métodos numéricos para calcular la reproducibilidad en problemas integrales de valores propios unidimensionales. El primer método es el que ya se presentó en (Bacaër y Guernaoui, 2006, §4): es una simple discretización del operador integral. El segundo método utiliza la serie de Fourier y está inspirado en (Williams y Dye, 1997), que estudia el parámetro maltusiano y no la reproducibilidad. Estos dos métodos funcionan para una función general  $G(x)$  y una función periódica  $f(t)$ . El tercer método solo se refiere al caso particular donde  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; combina la serie de Fourier con un método de perturbación para  $\varepsilon$  pequeño. Se parece al de (Coale, 1972, capítulo 6), que también está interesado en el parámetro maltusiano y no en la reproducibilidad. El cuarto método funciona para operadores cíclicos de próxima generación asociados con sistemas lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias con coeficientes periódicos. Ella usa la teoría de Floquet como en (Heesterbeek y Roberts, 1995a, 1995b) pero de una manera diferente.

En la Sección 4, consideramos las enfermedades transmitidas por vectores y suponemos que la población de vectores viene dada por

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (2)$$

Usando primero un modelo simple para la malaria y los resultados de la sección 3.3, mostramos que con las mismas anotaciones que en (1), la reproducibilidad viene dada por

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right) \quad (3)$$

donde  $\varepsilon$  es pequeño. Esta fórmula aparentemente nueva generaliza la fórmula (1). El primer término es similar al caso de una población constante de vectores pero con la población reemplazada por su promedio. La corrección relativa máxima debido al segundo término es  $\varepsilon^2/8$  y siempre tiende a disminuir la reproducibilidad. Luego pasamos a la epidemia de chikungunya usando un modelo un poco más complicado. La forma simplificada (2) para la población de vectores no parece demasiado irrazonable cuando miramos las curvas de temperatura y precipitación en Reunión (Figura 1b): las dos solo tienen un máximo cada año alrededor de febrero. Después de haber estimado los parámetros de este modelo, comparamos los cuatro métodos numéricos de la sección 3 para el cálculo de la reproducibilidad. Sin embargo, el valor numérico así obtenido no debe tomarse demasiado en serio para la reproducibilidad de la epidemia de chikungunya. Los valores de los parámetros no se conocen con precisión; La hipótesis (2) es simplista. Es un ejercicio para probar los diferentes métodos numéricos. Es una inspiración para desarrollar la teoría. Es un primer intento de modelar mientras se esperan estudios de campo sobre las fluctuaciones de la población de mosquitos.

La última sección discute la aplicabilidad del método de la sección 3.3 para obtener fórmulas aproximadas de reproducibilidad en el contexto de otros modelos matemáticos de enfermedades infecciosas con coeficientes periódicos, en particular para el modelo SIR con una tasa de contacto periódica y un período infeccioso fijo, y también para el modelo SEIR con una tasa de contacto periódica y períodos de latencia e infectividad distribuidos exponencialmente. También se presentan indicaciones preliminares sobre la importancia de la reproducibilidad en modelos de epidemia estocástica con estacionalidad.

## 2. Definición de $R_0$

Para  $t \in \mathbb{R}$  y  $x \geq 0$ , asumimos que  $K(t, x)$  es una matriz de tamaño  $n$  con coeficientes positivos o cero. Suponemos que  $K(t + \theta, x) = K(t, x)$  si  $x \geq 0$ .

La idea detrás de la función.  $K(t, x)$  es el de un modelo epidémico con  $n$  compartimentos "infectados" ( $I_1, I_2, \dots, I_n$ ), que puede ser infeccioso o latente. El coeficiente  $K_{i,j}(t, x)$  en la línea  $i$  y la columna  $j$  representa el número esperado de individuos en el compartimento  $I_i$  que un individuo en el compartimento  $I_j$  infecta al comienzo de una epidemia por unidad de tiempo en el tiempo  $t$ , si está en el compartimento  $I_j$  desde  $x$  unidades de tiempo. Esto cubre el caso donde las personas en el compartimento  $I_j$  infectan a las personas que terminan en el compartimento  $I_i$ , pero también el caso donde las personas en el compartimento  $I_j$  simplemente cambie los compartimentos para terminar en  $I_i$ . El supuesto de periodicidad en  $K(t, x)$  representa un entorno periódico

Considere el operador lineal integral  $\mathcal{K}$  definido por

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

en un espacio funcional  $\theta$ -periódico con valores en  $\mathbb{R}^n$ . Para ser más precisos, notamos que con las hipótesis de periodicidad en  $K(t, x)$  y  $v(t)$ , la ecuación (4) se puede escribir

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \widehat{K}(t, s) v(s) ds$$

donde

$$\widehat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

Suponemos que  $\widehat{K}$  pertenece al espacio  $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ . Una extensión simple del Teorema 7 de (Hochstadt, 1973, p. 51) muestra que  $\mathcal{K}$  es un operador lineal compacto de  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  en sí mismo. Como en (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 77), podemos nombrar  $\mathcal{K}$  "El operador lineal de próxima generación", y  $K(t, x)$  el núcleo asociado.  $\text{Sir}_0$  es el radio espectral de  $\mathcal{K}$ , definimos la reproducibilidad  $R_0$  por la fórmula  $R_0 = r_0^n$ . Ver (Heesterbeek y Roberts, 1995b, §2.1) para una discusión de por qué a veces es más conveniente tomar  $R_0 = r_0^n$  eso  $R_0 = r_0$ . Ver también (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5) para una discusión de por qué esta definición de  $R_0$  generaliza la definición habitual sin estacionalidad basada en la "matriz de la próxima generación" (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 74).

El operador lineal  $\mathcal{K}$  es positivo.  $\text{Sir}_0 > 0$ , El teorema de Kerin y Rutman (ver Teorema 9.2 en (Krasnosel'skij et al., 1980, p. 87)) muestra que  $r_0$  es un valor propio de  $\mathcal{K}$  y que hay una función propia positiva  $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  asociado con  $r_0$ . Al extender  $v(t)$  periódicamente en  $\mathbb{R}$  podemos escribir

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

Encontramos en (Krasnosel'skij et al., 1980) y (Schaefer, 1974, p. 377) condiciones que aseguran que  $r_0 > 0$ .

En el resto de este artículo, consideramos modelos "cíclicos" que tienen la siguiente forma particular (Figura 2): todos los elementos  $K_{i,j}(t, x)$  del núcleo son cero excepto  $K_{1,n}(t, x)$  y  $K_{j+1,j}(t, x)$  para  $1 \leq j \leq n - 1$ .

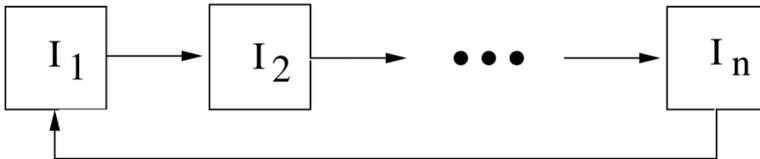


Figura 2. Compartimentos infectados en un modelo "cíclico".

Esto incluye en particular el caso unidimensional general  $n = 1$  con un núcleo arbitrario  $K(t, x)$ . Si  $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ , el problema integral del valor propio (5) está escrito

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t - x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t - x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \end{aligned}$$

Reemplazamos sucesivamente la ecuación con  $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$  en la primera ecuación. Porque  $R_0 = r_0^n$ , vemos que

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) v_1(t - x_1 - \dots - x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

Debe notarse una propiedad importante: si un elemento distinto de cero  $K_{i,j}(t, x)$  se multiplica por una cierta constante, entonces  $R_0$  También se multiplica por la misma constante. Cambio de variable ( $x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$ ) conduce a

$$\int_0^\infty \widetilde{K}(t, x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t), \quad (6)$$

donde  $\widetilde{K}(t, x)$  es la integral de la hipersuperficie

$$\widetilde{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

y  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ . Entonces reducimos el problema integral  $n$ -dimensional valor propio (5) a un problema unidimensional (6).

En el resto del artículo, excepto en la sección 3.4, consideramos el caso particular donde

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n-1. \quad (7)$$

La ecuación (6) se convierte en

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

donde

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \cdots g_n(x_n) d\sigma_x. \quad (9)$$

Tenga en cuenta que si  $n = 1$ , el núcleo se reduce a  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  de manera que  $G(x) = g_1(x)$ . También tenga en cuenta que si

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

podemos mostrar (ver apéndice) a partir de (9) que

$$G(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

Esta fórmula sigue siendo válida para  $n = 1$  con la convención habitual de que el producto en un conjunto vacío es igual a 1.

### 3. Métodos numéricos para calcular $R_0$

#### 3.1 Discretización del problema integral del valor propio

Este método consiste en discretizar el problema integral del valor propio (8). Se presenta en (Bacæur y Guernaoui, 2006, §4); Por lo tanto, solo se recuerda brevemente. Tomamos un entero muy grande  $N$  y  $t_k = (k-1)\theta/N$  donde  $k = 1, 2, \dots, N$ . Definimos

$$\widehat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x + k\theta). \quad (12)$$

Nombramos  $\mathcal{R}_0$  El radio espectral de la matriz del problema de valor propio

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[ \sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k, \quad (13)$$

donde  $\mathcal{V}_j$  Es un vector propio. Entonces  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  si  $N \rightarrow +\infty$ . El cálculo numérico de  $\mathcal{R}_0$  se puede hacer con Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)), un software gratuito similar a Matlab. Tenga en cuenta que si  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  por todo  $1 \leq j \leq n$ , se sigue de (11) que

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

#### 3.2 Serie de Fourier: caso periódico general

Si  $\omega = 2\pi/\theta$ , considere la descomposición de Fourier de la función periódica  $f(t)$  :

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad (15)$$

donde  $\mathbb{Z}$  es el conjunto de enteros (positivo o negativo) y  $i^2 = -1$ . El  $f_j$  son números complejos con  $f_{-j} = f_j^*$  ( $*$  denota el número conjugado complejo). Estamos buscando una solución de (8) que sea una función real (e incluso positiva) de la forma

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

El  $c_j$  también son números complejos con  $c_{-j} = c_j^*$ . Reemplazamos (15) y (16) en (8):

$$\left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

donde

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

De (9) se desprende que

$$G_j = \left( \int_0^\infty g_1(x) e^{-j\omega x} dx \right) \cdots \left( \int_0^\infty g_n(x) e^{-j\omega x} dx \right). \quad (19)$$

Si  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  para  $1 \leq j \leq n$ , entonces

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + j\omega) \cdots (b_n + j\omega)} \quad (20)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . La ecuación (17) se puede escribir.

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{j\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{j\omega t}.$$

Esta igualdad es verdadera si y solo si

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j \quad (21)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . Es un problema de valor propio para una matriz infinita. Tenga en cuenta que  $f_k \rightarrow 0$  y  $G_k \rightarrow 0$  si  $k \rightarrow \pm\infty$ . Entonces, si dejamos que  $N$  crezca y si  $R_0$  es el radio espectral de la matriz cuadrada truncada  $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ , entonces  $R_0 \rightarrow R_0$  si  $N \rightarrow +\infty$ .

### 3.3 Serie de Fourier: el caso sinusoidal

Suponemos que

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (22)$$

donde  $0 < \varepsilon \leq 1$  y  $0 < \phi < 2\pi$ . Esto se llama una función "sinusoidal". Para el problema del valor propio (8), un retraso de tiempo de  $f(t)$  no cambia  $R_0$ . De hecho, si  $R_0$  es el radio espectral asociado con  $f(t)$  con su propia función  $v_1(t)$ , entonces  $R_0$  sigue siendo el radio espectral asociado con  $\hat{f}(t) = f(t - h)$  con su propia función  $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$ . Para el cálculo de  $R_0$ , por lo tanto, podemos suponer que  $\phi = 0$ , de manera que

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Obviamente tenemos  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  y  $f_k = 0$  para  $|k| > 1$ . El sistema (21) se convierte

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j \quad (23)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . Porque  $G(x)$  es con valores reales, tenemos  $G_{-j} = G_j^*$ . Por lo tanto, se deduce que la ecuación (23) con  $c_{-j}$  en el lado derecho es simplemente el complejo conjugado de la ecuación (23) con  $c_j$  en el lado derecho. Por lo tanto, podemos olvidar la ecuación (23) para  $j < 0$ . Recordemos que  $c_{-1} = c_1^*$  y  $G_{-1} = G_1^*$ . El problema del valor propio (23) con  $j \in \mathbb{Z}$  se reduce a

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

La función adecuada  $v_1(t)$  puede ser normalizado para que  $c_0 = 1$ . Es posible porque  $v_1(t)$  es estrictamente positivo para que  $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ . Busquemos una solución del sistema (24) del formulario

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

que se espera que sea válido al menos para  $\varepsilon$  pequeño. Con  $c_0 = 1$ , tenga en cuenta que  $c_{0,0} = 1$  y  $c_{0,k} = 0$  por todo  $k \geq 1$ . Insertamos (25) en la primera ecuación de (24) y separamos los poderes de  $\varepsilon^k$ . Obtenemos  $G_0 = \rho_0$  y

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k \quad (26)$$

para  $k \geq 1$ . Del mismo modo, al insertar (25) en la segunda ecuación de (24), llegamos a  $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$  para  $j \geq 1$  y

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l} \quad (27)$$

para  $j \geq 1$  y  $k \geq 1$ . Para  $j \geq 1$ , se sigue que  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ . Entonces  $c_{j,0} = 0$  porque  $G(x)$  es positivo y no idénticamente cero para que  $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$ . Porque

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 \quad (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 \quad (k \geq 1),$$

vemos con (26) y (27) que los coeficientes  $\rho_k$  y  $c_{j,k}$  para  $j \geq 1$  y  $k \geq 1$  se calculan recursivamente:

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}), \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[ \frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad (29)$$

donde  $\Re(z)$  denota la parte real del número complejo  $z$ . Más específicamente, si los coeficientes  $\rho_l$  y  $c_{j,l}$  se calculan para  $l \leq k-1$  y  $j \geq 1$ , entonces las fórmulas dan una expresión para  $\rho_k$  y  $c_{j,k}$  para  $j \geq 1$ . Este algoritmo puede comenzar porque  $\rho_0$  y los coeficientes  $c_{j,0}$  son conocidos. Usando (28) - (29), podemos ver fácilmente que  $c_{j,k} = 0$  para  $j > k$  que  $\rho_k = 0$  para cualquier entero impar  $k$ , y que  $c_{j,k} = 0$  si  $j \geq 1$  es extraño mientras  $k \geq 1$  es par.

En la práctica, arreglemos un número entero  $\kappa > 1$  y considera el vector  $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$  y la matriz rectangular  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ . Arreglemos  $\rho_0 = G_0$ ,  $c_{0,0} = 1$ ,  $c_{j,k} = 0$  para  $j > k$  en la matriz, y  $c_{0,k} = 0$  para  $1 \leq k \leq \kappa$ . El algoritmo funciona así:

```

para  $k=1$  a  $\kappa$ ,
  calcular  $\rho_k$  utilizando (28)
  para  $j=1$  a  $k$ ,
    calcular  $c_{j,k}$  utilizando (29)
  fin
fin

```

De esta manera, podemos ver fácilmente que

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

Finalmente encontramos

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right) \quad (31)$$

para  $\varepsilon$  pequeño; es la corrección de orden más baja a la reproducibilidad cuando se tienen en cuenta las variaciones estacionales de pequeña amplitud. Hagamos algunos comentarios adicionales:

- Notamos que

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

Entonces, cambia  $\varepsilon$  en  $-\varepsilon$  corresponde a una diferencia horaria de  $f(t)$ . Entonces, de acuerdo con la observación hecha al comienzo de la sección 3.3,  $R_0$  debe permanecer sin cambios. Esto explica por qué los coeficientes impares  $\rho_{2k+1}$  ( $k \geq 0$ ) en el desarrollo en serie de  $R_0$  son cero.

- La función sinusoidal (22) no es tan especial como podría parecer a primera vista. De hecho, para cualquier función positiva  $\theta$ -periódico  $f(t)$  con, por ejemplo, un promedio igual a 1, los primeros términos del desarrollo de Fourier son  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f'_1 \sin(\omega t)$ , que puede tomar la forma  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  con  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f'_1)^2}$  y  $\phi = \arctan(f'_1/f_1)$ .
- Parece difícil determinar los radios de convergencia de series completas (25). Los teoremas generales sobre las perturbaciones analíticas de los operadores lineales (Kato, 1984) muestran que estos radios de convergencia son estrictamente positivos, porque  $r_0$  es un valor propio simple aislado del "operador de próxima generación". (Kato, 1984) también ha desarrollado métodos no triviales para obtener límites más bajos para estos radios: se necesita trabajo adicional para tratar de aplicarlos en el presente caso. En la práctica, el algoritmo en esta sección da fácilmente  $\rho_k$  porque digamos  $k \leq 20$  donde  $k \leq 50$ . Si la inspección de los resultados sugiere que  $\rho_k$  tiende a 0 cuando  $k \rightarrow +\infty$ , entonces hay una buena posibilidad de que el radio de convergencia de la serie  $R_0$  es mayor o igual que 1.
- El método formal de perturbación utilizado en esta sección se puede ver desde el punto de vista de la teoría matemática general desarrollada por (Kato, 1984). Considere, por ejemplo, el lado izquierdo de (8) con  $f(t)$  dado por (22) como operador lineal  $\mathcal{L}_\varepsilon$  en el espacio de Hilbert de funciones reales  $\theta$ -periódico de cuadrado integrable con el producto escalar habitual  $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$ . Considere el problema del valor propio imperturbable  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ , es decir

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Busquemos una solución del formulario.  $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$ . Encontramos que  $(\lambda - G_k) a_k = 0$  por todo  $k$ . Entonces los valores propios están dados por  $\lambda_k = G_k$  para  $k \in \mathbb{Z}$  y el espacio limpio asociado con  $\lambda_k$  es generado por  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ . El  $\psi_k$  formar una base. Considere la base dual  $\widehat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$  ( $n \in \mathbb{Z}$ ), tal que  $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$  para  $j = k$  y 0 para  $j \neq k$ . El operador lineal  $\mathcal{L}_\varepsilon$  está en la forma  $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$  donde

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

Estamos interesados en la perturbación.  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  valor propio  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ , cuya función propia asociada  $\psi_0 = 1$  es positivo. Usando las fórmulas dadas por (Kato, 1984, p. 81) en dimensión finita (estas fórmulas permanecen válidas en dimensión infinita y son bien conocidas en mecánica cuántica (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capítulo XI) cuando los operadores son autoadjuntos), obtenemos

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

y

$$\begin{aligned}\rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}' \psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}' \psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left( \frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right),\end{aligned}$$

que es idéntico a (30). Las expresiones para correcciones de orden superior son más complicadas: el método y algoritmo ad hoc que usamos para calcular el  $\rho_k$  Parece más práctico.

### 3.4 Aplicación de la teoría de Floquet

En esta sección, consideramos el sistema lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

donde todas las funciones  $\alpha_j(t)$  y  $\beta_j(t)$  están  $\theta$ -periódico. Este sistema puede provenir de la linealización cerca del equilibrio libre de enfermedad de un modelo epidémico no lineal. El núcleo del operador de próxima generación asociado viene dado por

$$\begin{aligned}K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(x, t) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1,\end{aligned}$$

y  $K_{i,j}(t, x) = 0$  para todos los demás índices. Por lo tanto, es un modelo "cíclico" en el sentido de la sección 2. Una observación en esta sección muestra que si por ejemplo  $\beta_n(t)$  se multiplica por una cierta constante, luego la reproducibilidad se multiplica por la misma constante.

La teoría de Floquet aplicada al sistema (32) - (33) muestra que el equilibrio cero es inestable si y solo si el radio espectral de la "matriz del próximo año", también llamada matriz de monodromía, es mayor que 1. Por lo tanto, la reproducibilidad es también el único número real positivo, para el cual  $\rho(X(\theta)) = 1$  donde  $\rho$  es el radio espectral de la matriz y

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \cdots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

con la condición inicial  $X(0) = I_n$  (la matriz de identidad de tamaño  $n$ ). Entonces  $R_0$  se calcula combinando un método de dicotomía con software que resuelve numéricamente ecuaciones diferenciales ordinarias como Scilab.

## 4. Enfermedades transmitidas por vectores

### 4.1 Malaria

Consideramos en esta sección un modelo muy simple para la malaria, es decir, una variación de uno de los primeros modelos propuestos por Ronald Ross (1911) con una población de vectores periódicos. Vamos a presentar las siguientes anotaciones:  $S(t)$  es la población humana sana,  $I(t)$  la población humana infectada,  $P = S(t) + I(t)$  la población humana total. Igualmente,  $s(t)$  es la población de vectores saludables,  $i(t)$  la población de vectores infectados y  $p(t) = s(t) + i(t)$  la población total de vectores. Además, se consideran los siguientes parámetros:  $\alpha$  es la velocidad de curación de los humanos;  $\beta$  es la frecuencia a la que los vectores pican;  $q$  (o  $q'$ ) es la probabilidad de transmisión del vector al humano (o del humano al vector);  $\lambda(t)$  es el número de nuevos vectores adultos que emergen por unidad de tiempo, que es una función  $\theta$ -periódico;  $\mu$  es la mortalidad del vector. El modelo es el siguiente:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

Al agregar (34) y (35), vemos que  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ . Suponemos que  $p(t)$  es dado por

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Como  $\mu$  es conocido, esto determina  $\lambda(t)$ . Al linealizar el sistema (34) - (37) cerca del equilibrio sin enfermedad, obtenemos

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

Es "cíclico" de la forma particular (7), con las funciones  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 2$ ) de la forma (10) y  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . La fórmula (20) da

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P} \quad (40)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . Finalmente (31) tiene la forma

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad (41)$$

Esta es la corrección de orden inferior a la fórmula (1). Tenga en cuenta que tenemos desigualdad

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

El límite superior se alcanza cuando  $\alpha \simeq \mu \gg \omega$ . Entonces llegamos a la siguiente conclusión:

El primer término en la fórmula para  $R_0$  es lo mismo que para una población  $p$  vector constante pero con  $p$  reemplazado por la población de vectores promedio  $p_0$ . La corrección relativa máxima debido al segundo término es  $\varepsilon^2/8$  y siempre tiende a disminuir  $R_0$ . Por lo tanto, es un poco más difícil que una enfermedad transmitida por vectores invada una población con fluctuaciones.

También recordamos dos propiedades fundamentales de  $R_0$  en el contexto de las enfermedades transmitidas por vectores: una epidemia puede desarrollarse si y solo si  $R_0 > 1$ ; se puede evitar una epidemia si la población  $p(t)$  de vectores se divide uniformemente por  $R_0$  todo el año

## 4.2 La epidemia de chikungunya en Reunión

Chikungunya es una enfermedad viral que parece conducir a una inmunidad duradera. Si también queremos tener en cuenta el período de incubación en humanos y vectores, el siguiente modelo parece ser adecuado:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t), \quad (45)$$

donde  $e(t)$  (respectivamente  $E(t)$ ) es la población de vectores infectados pero no infecciosos (respectivamente humanos),  $1/\gamma$  (respectivamente  $1/\delta$ ) es el período de incubación promedio en vectores (humanos respectivamente) y  $R(t)$  es la población inmune humana. Tenga en cuenta que las probabilidades de transmisión en los compartimentos  $e$  y  $E$  son nulos y los que están en los compartimentos  $i$  y  $I$  igual a 1. La población humana total  $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  es constante, mientras que la población total de vectores  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  es la solución de  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ .

Este modelo se utiliza para tratar de estimar la reproducibilidad de la epidemia de chikungunya de 2005 y 2006 en Reunión. Como las fluctuaciones de la población de vectores son desconocidas, tomamos la forma simple  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ , lo cual no es demasiado irrazonable cuando observamos las curvas de temperatura y precipitación en Reunión (Figura 1b), las dos tienen un máximo anual máximo alrededor de febrero y un mínimo alrededor de julio. Entonces el período  $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$  tiene un año y podemos tomar  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . La función  $s(t)$  puede ser eliminado del sistema (42) - (45) ya que  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ . Los otros valores de los parámetros utilizados para la simulación se resumen en la Tabla 1. Tenga en cuenta, por ejemplo, que (chikungunya.net, # 83) se refiere a la pregunta 83 en la lista de preguntas frecuentes en el sitio chikungunya.net, un sitio lugar realizado por epidemiólogos dedicados a la epidemia de chikungunya en Reunión.

Se estima que la incubación en humanos dura entre 3 y 7 días (Duhamel et al., 2006, p. 6) o entre 4 y 7 días (chikungunya.net, # 101). Pero de acuerdo con (# 156), los humanos pueden comenzar a ser infecciosos 2 o 3 días antes de los síntomas. Por lo tanto, elegimos 4 días para el período de incubación. Se estima que el período infeccioso después de los síntomas en humanos es de aproximadamente 5 días (Duhamel et al., 2006, p. 7) o entre 5 y 7 días (# 49,52). Dado el comentario anterior, tomamos un valor de 7 días para todo el período infeccioso.

Se estima que el período de incubación en los vectores es de entre 9 y 14 días (chikungunya.net, # 83), entre 4 y 5 días (# 253), o entre una y dos semanas (# 395). Elegimos 7 días. Una vez infectados, parece que los vectores permanecen infectados hasta que mueren (# 83). Se estima que la vida útil de un vector adulto es de entre 4 y 10 semanas (# 83) o "varias" semanas (# 404). Elegimos un mes. El vector puede morder 5 o 6 veces durante su vida (# 404): elegimos un promedio de una mordedura cada 4 días. Se desconoce si el vector infectado puede transmitir el virus a sus huevos (# 83/385/442): nuestro modelo no tiene en cuenta esta posibilidad.

La infección en humanos conduce a un estado de inmunidad (# 10/385), que probablemente dura al menos varios años, ya que nadie parece haber sufrido dos veces de chikungunya durante la epidemia en Reunión. Los casos asintomáticos representan entre el 10 y el 15% de los casos de acuerdo con (# 385) pero no parecen estar incluidos en la estimación del número de casos en la Figura 1; No se tiene en cuenta en el modelo.

Tabla 1. Valores de parámetros utilizados para la simulación.

parámetro	símbolo	valor
periodo de incubación en vectores	$1/\gamma$	7 días
vida de vector	$1/\mu$	1 mes
período de incubación en humanos	$1/\delta$	4 días
período infeccioso en humanos	$1/\alpha$	7 días
período entre dos picaduras	$1/\beta$	4 días
población de la reunión	$P$	785 000
cambio de estacionalidad	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

El primer caso de chikungunya en Reunión se detectó el 22 de febrero de 2005. Probablemente fue importado de Comoras, donde varios miles de personas ya habían sido infectadas. Teniendo en cuenta el período de incubación y la duración de la infección, se supone para la simulación que un ser humano en el compartimento  $E$  ingresa a la población de La Reunión al comienzo de la quinta semana de 2005. Continuamos la simulación del modelo hasta principios de febrero de 2006, es decir, hasta la implementación de un control vectorial a gran escala después del pico alto; Este control no está incluido en el modelo. Se supone que el control de vectores pequeños antes de esta fecha es insignificante en el modelo.

Los parámetros  $p_0$  y  $\varepsilon$  para la población de vectores son desconocidos y deben estimarse utilizando la curva epidémica (Figura 1). Definamos  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  y  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Usando un método rudimentario de prueba y error, encontramos un ajuste correcto a la curva epidémica, dada la simplicidad del modelo, con un número máximo de mordeduras recibidas por un humano por semana igual a  $\beta p_{\max}/P = 1,2$  y un número mínimo de picaduras por humano por semana igual a 6% de este máximo, es decir  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (figura 3). De esto obtenemos  $p_{\max}$ ,  $p_{\min}$ ,  $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$  y  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ . Digitalmente  $\varepsilon \simeq 0,887$ . Podemos verificar fácilmente que  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  mantenerse positivo porque  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ .

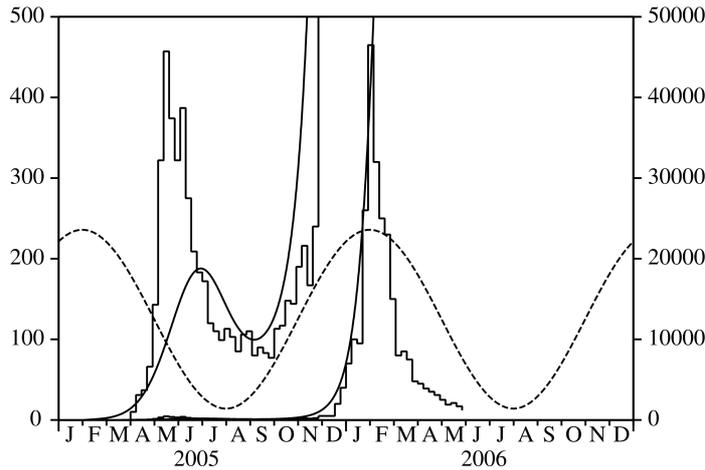


Figura 3. Estimación de parámetros  $p_0$  y  $\varepsilon$  ajustando la curva suave producida por el modelo a la curva epidémica antes del control de vectores a gran escala de febrero de 2006. La curva punteada muestra la supuesta variación de la población de vectores (sin escala).

Ahora que todos los parámetros de este modelo son fijos, pasamos a estimar la reproducibilidad. Al linealizar las ecuaciones (43) y (44) cerca del equilibrio sin enfermedad, obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

Es "cíclico" y de la forma particular (7) con  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ , mientras que las funciones  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) son de la forma (10). Entonces  $G(x)$  está dado por (11),  $\widehat{G}(x)$  por (14) y  $G_k$  por (20).

Con los valores numéricos de los parámetros anteriores, obtenemos  $R_0 \simeq 3,4$  utilizando cualquiera de los cuatro métodos de la sección 3. El programa se puede descargar desde

Las siguientes tablas muestran la convergencia de los primeros tres métodos. El primer método (sección 3.1) parece converger más lentamente que los demás. Esto probablemente se deba a que reemplaza la función  $f(t)$  por una función de escalera  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ , que no es una buena aproximación para el caso particular donde  $f(t)$  es sinusoidal. El segundo método (sección 3.2) usa los coeficientes de Fourier  $f_k$  de  $f(t)$ , que en nuestro caso particular son simplemente  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  y  $f_k = 0$  para  $|k| > 1$ . Debido a esto, la convergencia del método es muy rápida. Estos dos métodos requieren el cálculo del radio espectral de una determinada matriz. Por el contrario, el tercer método (sección 3.3) requiere solo operaciones elementales y casi podría llevarse a cabo con una calculadora simple. Recordemos que  $\kappa$  es el número de términos que mantenemos en la expresión de  $R_0$  en serie de potencias de  $\varepsilon$ . Podemos notar que la aproximación dada por la fórmula (1), con  $p$  reemplazado por el promedio  $p_0$  de la población de vectores, corresponde a  $\kappa = 0$  en la Tabla. La diferencia con el valor "exacto" de  $R_0$  es de 14%. Si incluimos el término orden  $\varepsilon^2$  como en la fórmula (31), la diferencia se reduce a 2% aunque  $\varepsilon$  no es muy pequeño. La convergencia del cuarto método (sección 3.4) está determinada por la discretización de la ecuación diferencial. Es el solucionador de ecuaciones diferenciales que generalmente controla esto. Con Scilab, puede encontrar fácilmente el valor correcto  $R_0 \simeq 3,389$  después de varias iteraciones de dicotomía.

Convergencia del primer método:

$N$	12	25	50	100	200
$R_0$	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

Convergencia del segundo método:

$N$	0 0	1	2	3	4 4
$R_0$	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

Convergencia del tercer método:

$\kappa$	0 0	2	4 4	10	12
$R_0$	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Repitamos: el valor numérico obtenido para  $R_0$  para la epidemia de chikungunya no se debe tomar demasiado en serio ya que los valores de los parámetros son imprecisos y dada la simplicidad de la hipótesis (2). Podemos ver esto como un ejercicio para probar los diferentes métodos numéricos, como una fuente de inspiración para desarrollar la teoría, o como un primer intento de modelar mientras esperamos encuestas de campo sobre las fluctuaciones de la población de *Aedes albopictus*.

## 5. Observaciones finales

### 5.1 Otras aplicaciones

#### Modelos epidémicos con $n = 1$

Considere un modelo epidémico con un compartimento infectado y un núcleo de la forma

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

Entonces  $G(x) = g(x)$  como ya se señaló en la sección 2 y  $R_0$  puede ser abordado por la fórmula (31). El núcleo (46) aparece, por ejemplo, en modelos epidémicos SIS / SIR / SIRS con una tasa de contacto sinusoidal.

Si el período infeccioso se distribuye exponencialmente como en (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov y Piccardi, 1994), entonces  $G(x) = a e^{-bx}$  y podemos verificar fácilmente que  $G_0 = a/b$  y que el coeficiente de  $\varepsilon^2$  en (31) se cancela, de modo que  $R_0 \simeq a/b$ . Con la misma definición de  $R_0$  que la del presente artículo (Bacaer y Guernaoui, 2006, § 5) mostró la fórmula exacta  $R_0 = a/b$  en este caso. Por supuesto, este "resultado" ya se ha notado durante mucho tiempo, ya que el núcleo (46) aparece en relación con la ecuación

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - b I(t),$$

que podemos resolver explícitamente, y para lo cual mostramos fácilmente que el estado de equilibrio cero es inestable si y solo si  $a/b > 1$ . Por analogía con el caso trivial donde  $\varepsilon = 0$ , varios autores han planteado  $R_0 = a/b$  como definición, he notado que  $R_0$  fue el tiempo medio de la función  $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$ , y creía que esta propiedad promedio seguía siendo válida para modelos más complicados; este no es el caso.

Si el período infeccioso es constante  $\tau$  arreglado como en (Cooke y Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), luego  $G(x) = a$  para  $x < \tau$  y  $G(x) = 0$  para  $x > \tau$ . Entonces  $G_0 = a \tau$ ,  $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$  y (31) da

$$R_0 \simeq a \tau + \varepsilon^2 \frac{2 a \tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[ \frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

Esta fórmula muestra que, a diferencia del modelo de malaria en la Sección 4.1, la estacionalidad puede aumentar o disminuir  $R_0$ , de acuerdo con el valor numérico de  $\omega\tau$ . Tenga en cuenta que para el caso excepcional donde  $\omega = 2\pi$  y  $a = 1$  considerada por (Cooke y Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), la fórmula (47) dice que  $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  cuando  $\tau = 1$ . Esperamos tener la fórmula exacta  $R_0 = 1$  por todo  $\varepsilon$  cuando  $\tau = 1$ , desde (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) han demostrado que existen soluciones periódicas para el modelo epidémico no lineal completo si y solo si  $\tau > 1$ .

#### Modelos epidémicos con $n = 2$

Considere un modelo epidémico con dos compartimentos infectados que, una vez linealizado cerca del equilibrio sin enfermedad, toma la forma

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Tenga en cuenta que el sistema (38) era de esta forma. El núcleo del operador de próxima generación asociado es

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

La fórmula (31) da

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left( 1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

Un ejemplo de este tipo es el modelo de malaria (Anderson y May, 1991, p. 404). Los valores numéricos utilizados en esta referencia son:  $\omega = 2\pi$ ,  $\varepsilon = 15/25$ ,  $a_1 = 20$  por año  $a_2 = 20 \times 25$  por año  $b_1 = 50$  por año y  $b_2 = 4$  por año. Los cuatro métodos numéricos de la sección 3, así como la fórmula aproximada (49), dan  $R_0 \simeq 49,4$ . Tenga en cuenta que el término de orden más bajo es  $\rho_0 = 50$ .

Otro ejemplo es el modelo epidémico SEIR o SEIRS con una tasa de contacto sinusoidal considerada, por ejemplo, en (Schwartz y Smith, 1983; Aron y Schwartz, 1984; Kuznetsov y Piccardi, 1994), (Altizer et al., 2006, recuadro 1) y (Ma y Ma, 2006, §4). Los valores numéricos utilizados por (Ma y Ma, 2006, §4) son:  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3$  y  $b_2 = 0,99$  (unidades no especificadas). La simulación numérica ha demostrado que no se puede establecer una epidemia en este caso. Pero con  $\varepsilon = 0$ , los autores señalaron que  $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . La conclusión fue que promediar la tasa de contacto no es la forma correcta de determinar el umbral epidémico. De hecho, los cuatro métodos numéricos de la sección 3 dan  $R_0 \simeq 0,973 < 1$  para  $\varepsilon = 0,8$ . La fórmula aproximada (49) da  $R_0 \simeq 0,974$ .

Otro ejemplo es el modelo para el cólera con una tasa de contacto sinusoidal con agua o una tasa de contaminación sinusoidal con agua (Codeço, 2001). Esta referencia también considera el caso donde el coeficiente  $b_2$  representar la tasa de desaparición de *Vibrio cholerae* en el agua es una función sinusoidal del tiempo. Este artículo no proporciona una fórmula aproximada para la reproducibilidad en el último caso, pero  $R_0$  todavía se puede calcular numéricamente usando, por ejemplo, el método en la sección 3.4.

También mencionamos la "conjetura" de (Moneim y Greenhalgh, 2005), que sugiere que la reproducibilidad (con un umbral de 1) para un modelo SEIRS con una vacuna y una tasa de contacto periódica se calcula mediante una fórmula simple después de tomar El promedio de los coeficientes del sistema linealizado durante un período. Esta referencia no da ejemplos numéricos. Pero si suponemos que la tasa de contacto es constante y que la tasa de vacunación es tal que la población susceptible en la situación libre de enfermedad es sinusoidal, entonces  $K(t, x)$  es exactamente de la forma (48) y  $R_0$  está dado por (49). Si el promedio fue correcto, el resultado no debería depender de  $\varepsilon$ . Entonces la "suposición" parece incorrecta.

### 5.3 El caso estocástico

Sería útil para la epidemia de chikungunya en Reunión tener una estimación de la probabilidad de que la epidemia se extinga a causa del invierno, conociendo el tamaño de la población humana infectada al comienzo del invierno. Para responder a esta pregunta, obviamente necesitamos un modelo estocástico. Pero los modelos estocásticos de enfermedades transmitidas por vectores con estacionalidad son difíciles de analizar. En esta sección, mostramos el vínculo entre la probabilidad de extinción en el momento  $t$  y reproducibilidad  $R_0$  utilizando un modelo epidémico muy simple con estacionalidad.

Considere el proceso de nacimiento y muerte con coeficientes.  $a(t)$  y  $b(t)$  que son  $\theta$ -periódico:

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t) (k - 1) W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)] k W_k(t) + b(t) (k + 1) W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

y  $dW_0/dt = b(t) W_1(t)$ . Aquí  $W_k(t)$  es la probabilidad de tener  $k$  personas infectadas en el momento  $t$ . Si  $Z$  personas infectadas ( $Z \geq 1$ ) se introducen o se presentan en el momento  $T$ , luego  $W_Z(T) = 1$  y  $W_k(T) = 0$  para  $k \neq Z$ . La probabilidad  $W_0(t)$  la extinción en el tiempo  $t$  se calcula resolviendo la ecuación diferencial parcial de primer orden verificada por la función generadora  $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k$ . El resultado, dado por (Bartlett, 1960), sigue siendo válido incluso si  $a(t)$  y  $b(t)$  no son periódicos:

$$W_0(t) = \left[ 1 - \frac{e^{-\int_T^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_T^t a(\tau) e^{-\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

Tenga en cuenta que la expectativa  $I(t)$  la cantidad de personas infectadas en ese momento  $t$  es dado por

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t) I(t) - b(t) I(t).$$

Como podemos adivinar con esta ecuación diferencial, y como se muestra (Bacaër y Guernaoui, 2006, §5) para funciones  $a(t)$  y  $b(t)$  que son periódicas, reproducibilidad  $R_0$  definido en la sección 2 viene dado por

$$R_0 = \left( \int_0^\theta a(\tau) d\tau \right) / \left( \int_0^\theta b(\tau) d\tau \right).$$

Tenga en cuenta que si  $R_0 < 1$ , entonces  $W_0(t) \rightarrow 1$  cuando  $t \rightarrow +\infty$ : la epidemia está terminando. Si  $R_0 > 1$ , entonces

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[ 1 - 1 / \int_T^\infty a(\tau) e^{\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z$$

y hay una cierta probabilidad de que la epidemia persista.

Entonces reproducibilidad  $R_0$  también sirve como umbral entre, por un lado, la situación en la que la epidemia se extingue con una probabilidad igual a 1, sea cual sea el momento inicial de la introducción del primer caso infectado, y, por otro lado, la situación donde la epidemia se 'extingue' con una probabilidad estrictamente entre 0 y 1 y dependiente del tiempo inicial. Podemos esperar tener un fenómeno umbral similar para los modelos de enfermedad vector estocástica con estacionalidad. Pero se necesita más trabajo para verificar este punto.

Tenga en cuenta que esta sección evita la introducción de una reproductividad dependiente del tiempo " $R_0(t)$ ", Definido por ejemplo en el caso de enfermedades transmitidas por vectores mediante la fórmula (1) con  $p$  Reemplazado por  $p(t)$ . Esta expresión parece ser un buen candidato para discutir la invasión en función del momento de introducción del patógeno. Pero el ejemplo de (Hale, 1980, p. 121) mencionado en (Diekmann y Heesterbeek, 2000, p. 149) ya sugiere que puede ocurrir el siguiente caso:  $R_0(t) < 1$  por todo  $t$  pero el equilibrio libre de enfermedad es inestable, es decir  $R_0 > 1$  con  $R_0$  definido como en el presente artículo. Por otro lado,  $R_0$  generalmente no es el promedio de tiempo de " $R_0(t)$ " (Con algunas excepciones como el caso  $K(t, x) = a(t) e^{-bx}$  estudiado en la sección 5.1.1). Desde un punto de vista biológico, la capacidad de invasión de un patógeno en un entorno estacionalmente variable obviamente depende de la fecha de introducción del patógeno durante el año. Como la invasión está completamente determinada por  $R_0$  En los modelos deterministas, a diferencia de los modelos estocásticos, esto da la impresión de que los modelos deterministas son simplemente inadecuados para discutir la invasión de acuerdo con la fecha de introducción del patógeno.

## Apéndice

A partir de la definición (9) de  $G(x)$  y suponiendo (10), mostramos (11) por inducción. Por supuesto, generalmente no perdemos asumiendo que  $a_j = 1$  por todo  $j$ . Para  $n = 2$ , un cálculo simple muestra que

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x - x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Supongamos que (11) es cierto para un determinado entero  $n$ . Entonces

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \sum_{j=1}^n \frac{e^{-\lambda_j (x-x_{n+1})}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{j=1}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{j=1}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

Tenga en cuenta que la segunda suma de la última línea es la descomposición en elementos simples de la fracción racional en  $\lambda_{n+1}$

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}.$$

Entonces

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

y la fórmula (11) es verdadera para  $n + 1$ .

## Referencias

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- 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.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality—The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- chikungunya.net, [www.chikungunya.net/faq/faq.htm](http://www.chikungunya.net/faq/faq.htm)

- Coale A. J., 1972. The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation. Princeton University Press.
- Codeço, C. T., 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. BMC Infect. Dis. 289, 2801–2810.
- Cohen–Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F., 1986. Mécanique quantique, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L., Kaplan, J. L., 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. Math. Biosci. 31, 87–104.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., 2000. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation. Wiley, Chichester.
- Dietz, K., 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : Mathematical Modelling in Medicine, Berger J., Bühler W., Repges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d'appui a las la lutte contre l'épidémie de chikungunya a las la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris. [www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya\\_janvier\\_2006/chikungunya.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf).
- Grossman, Z., Gumowski, I., Dietz, K., 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (Ed.), Academic Press, New York, p. 525–546.
- Grossman, Z., 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. Theor. Popul. Biol. 18, 204–243.
- Hale, J. K., 1980. Ordinary Differential Equations. Krieger, New York.
- 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.
- Heesterbeek, J. A. P., 2002. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. Acta Biotheor. 50, 189–204.
- Hochstadt, H., 1973. Integral Equations. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, [www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya](http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya).
- Jagers, P., Nerman, O., 1985. Branching processes in periodically varying environment. Ann. Prob. 13, 254–268.
- Kato, T., 1984. Perturbation Theory for Linear Operators, 2e édition. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A., Lifshits, Je. A., Sobolev, A. V., 1980. Positive Linear Systems : The Method of Positive Operators. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A., Piccardi, C., 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. J. Math. Biol. 32, 109–121.
- Ma, J., Ma, Z., 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. Math. Biosci. Eng. 3, 161–172.
- Météo France, [www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html](http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html)
- Moneim, I. A., Greenhalgh, D., 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. Math. Biosci. Eng. 2, 591–611.
- Nussbaum, R. D., 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (éd.), Academic Press, New York, p. 235–257.
- Nussbaum, R. D., 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. SIAM J. Math. Anal. 9, 356–376.
- Pierre, V., Thiria, J., Rachou, E., Sissoko, D., Lassalle, C., Renault, P., 2005. Epidémie de dengue 1 a las la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13. [www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs\\_2005/poster\\_13.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf)
- Ross, R., 1911. The Prevention of Malaria, 2e édition. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H., 1974. Banach Lattices and Positive Operators. Springer, New York.
- Schwartz, I. B., Smith, H. L., 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. J. Math. Biol. 18, 233–253.
- Smith, H. L., 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. J. Math. Biol. 4, 69–80.
- 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.