

# Approssimazione di $R_0$ per malattie trasmesse da vettori con una popolazione periodica di vettori

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

## riassunto

L'obiettivo principale di questo articolo è ottenere una formula approssimativa per la riproducibilità  $R_0$  malattia trasmessa da vettori, se la popolazione vettoriale ha piccole fluttuazioni stagionali:  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  con  $\varepsilon \ll 1$ . Il primo termine è simile al caso di una popolazione costante di vettori, ma con la popolazione sostituita dalla sua media. La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è  $\varepsilon^2/8e$  e tende sempre a ridurre la riproducibilità. Questa riproducibilità è il raggio spettrale di un operatore integrale. Confrontiamo quattro metodi numerici per il calcolo di  $R_0$  usando come esempio un modello per l'epidemia di Chikungunya a Reunion nel 2005-2006. Formule approssimative e metodi numerici possono essere usati per molti altri modelli epidemici stagionali.

## 1. Introduzione

Dal marzo 2005, un'epidemia di chikungunya colpisce per la prima volta l'isola di Reunion, un dipartimento francese d'oltremare situato nell'Oceano Indiano. Dopo un picco iniziale con oltre 400 nuovi casi umani alla settimana nel maggio 2005, l'epidemia ha subito un rallentamento (Figura 1a) a causa dell'inverno australe, che è più fresco e meno piovoso (Figura 1b) e quindi meno favorevole per la proliferazione di *Aedes albopictus*, la zanzara che trasmette il virus chikungunya all'uomo. Nota che Reunion è nell'emisfero meridionale. *Aedes albopictus* fu anche responsabile di una piccola epidemia di febbre dengue che durò da aprile a luglio 2004, cioè fino all'inizio dell'inverno meridionale (Pierre et al., 2005). Ciò ha probabilmente portato gli epidemiologi locali a credere che lo scenario dell'epidemia di dengue si ripetesse con il chikungunya; il controllo vettoriale su piccola scala, combinato con la ricerca attiva di casi umani, sarebbe sufficiente per fermare l'epidemia prima della fine dell'inverno. Questo non era il caso. Dopo aver raggiunto un minimo di meno di 100 nuovi casi alla settimana nel settembre 2005, l'epidemia di Chikungunya ha ricominciato a crescere e ha raggiunto un picco sorprendente di 40 000 nuovi casi alla settimana nel febbraio 2006. A quel punto, l'epidemia era diventata oggetto di controversie scientifiche e politiche. Perché gli epidemiologi non erano stati in grado di prevedere l'epidemia? Perché il Ministero della Salute non aveva lanciato una campagna di controllo vettoriale su larga scala abbastanza presto? A partire da luglio 2006, più di 260 000 persone hanno contratto la malattia dall'inizio dell'epidemia, o circa un terzo della popolazione dell'isola. Circa 200 certificati di morte menzionavano la chikungunya come una delle cause della morte. Inoltre, l'epidemia ha avuto un effetto significativo sull'economia dell'isola, in particolare il turismo, che è una delle principali industrie. L'effetto combinato dell'inverno e del controllo vettoriale ha portato il numero di nuovi casi alla settimana a meno di mille.

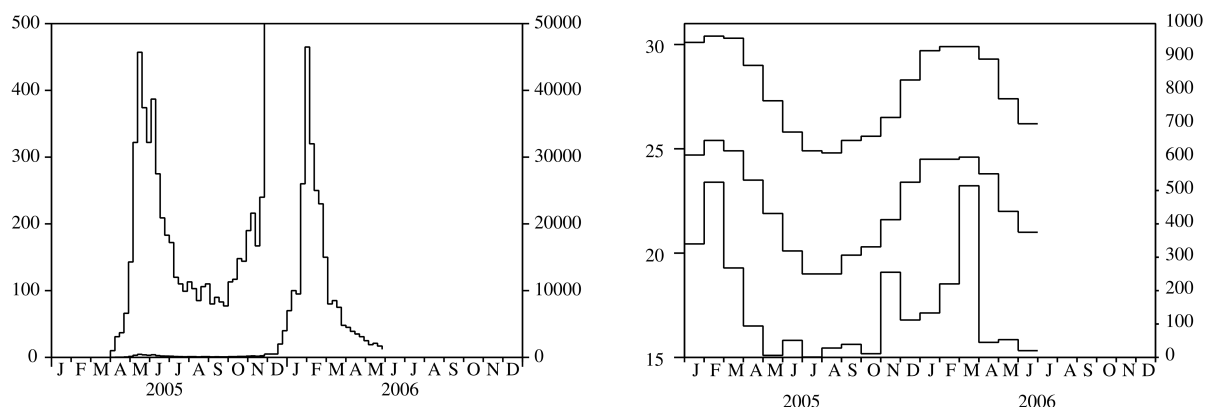


Figura 1. (a) Numero stimato di nuovi casi a settimana tracciati su due scale differenti. Sull'asse verticale sulla sinistra, possiamo vedere chiaramente la curva epidemica per l'anno 2005. Sull'asse verticale sulla destra, possiamo vedere come si è evoluta nel 2006. Dati dall'Institute for Health Surveillance. (b) Temperature massime e minime in gradi Celsius (curve superiore e centrale, asse sinistro) e precipitazioni in millimetri al mese (curva inferiore, asse destro) nella città di Sainte-Marie in Reunion. Dati Météo France.

Una domanda importante ma difficile è se l'epidemia passerà di nuovo attraverso l'inverno e causerà un altro picco significativo la prossima estate. Gli scienziati sono abituati a pensare in modo semplificato a questo tipo di domanda. Sono interessati a un parametro chiave associato all'epidemia, la riproducibilità  $R_0$ , liberamente definito come il numero medio di casi secondari causati da un primo caso all'inizio dell'epidemia. se  $R_0 > 1$ , quindi si sviluppa l'epidemia. se  $R_0 < 1$ , quindi si ferma. A seguito del lavoro di Ronald Ross (1911) sulla malaria, è stata ottenuta la seguente formula per la riproducibilità nel caso di malattie trasmesse da vettori:

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

dove  $\beta$  è la frequenza con cui mordono i vettori,  $q$  e  $q'$  sono le probabilità di trasmissione dal vettore all'umano e dall'umano al vettore,  $p$  è la popolazione vettoriale,  $P$  è la popolazione umana,  $1/\alpha$  è la durata media dell'infezione nell'uomo e  $1/\mu$  è l'aspettativa di vita dei vettori adulti (vedi (Bailey, 1982; Anderson e maggio 1991) e (Heesterbeek, 2002) per una prospettiva storica). Questa formula mostra in particolare che la riproducibilità è proporzionale alla popolazione di vettori. Se, quindi, un sistema di sorveglianza potesse tracciare i cambiamenti nella densità del vettore prima e durante un'epidemia, e se il valore numerico di  $R_0$  era noto da una precedente epidemia o stimato con la formula (1), quindi ci si aspetterebbe che l'epidemia si fermasse quando un intervento contro i vettori ha diviso la loro densità per  $R_0$ . Ma poiché attualmente nessun sistema di monitoraggio controlla la densità di *Aedes albopictus* in Reunion, il metodo appena descritto non può funzionare. Sembra quindi semplicemente impossibile rispondere ragionevolmente alla domanda se l'epidemia di Chikungunya passerà di nuovo attraverso l'inverno.

In questo articolo, ci concentriamo sulla parte più teorica del problema, vale a dire la stima della riproducibilità  $R_0$ . Un aspetto sorprendente dell'epidemia di Chikungunya è la sua stagionalità. Ora la formula (1) presuppone che la popolazione  $p$  dei vettori è costante durante tutto l'anno. Sorgono diverse domande: come definire la riproducibilità se si tiene conto della stagionalità, ad esempio se si assume che la popolazione vettoriale è una funzione periodica del tempo? Come calcolare questa riproducibilità? Ci sono casi speciali in cui possiamo ottenere una formula semplice simile a (1)? Queste domande ovviamente non sono specifiche per la chikungunya. Si presentano ad esempio durante l'emergere di altre malattie trasmesse da vettori e più in generale per problemi di dinamica della popolazione influenzati dalla stagionalità: epidemiologia (Altizer et al., 2006), ecologia, demografia, immunologia, genetica delle popolazioni ...

Recenti lavori (Bacär e Guernaoui, 2006) hanno iniziato a rispondere ad alcune di queste domande. Contiene una definizione di riproducibilità in un ambiente periodico come raggio spettrale di un operatore lineare integrale su uno spazio di funzioni periodiche. La definizione è ispirata a precedenti lavori sulle dinamiche della popolazione strutturate per età con coefficienti periodici (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers e Nerman, 1985; Anita et al., 1998) e dal libro di Diekmann e Heesterbeek (2000), che evidenzia il concetto di "matrice di prossima generazione" e "operatore di prossima generazione" per definire la riproducibilità. (Bacär e Guernaoui, 2006) contiene anche un algoritmo basato sulla discretizzazione dell'operatore integrale. Abbiamo usato questo algoritmo per stimare la riproducibilità durante un'epidemia di leishmaniosi in Marocco. Le fluttuazioni nella popolazione vettoriale erano note con precisione dalle indagini sul campo.

Il nostro articolo è organizzato come segue. Nella sezione 2, introduciamo una piccola modifica della definizione di riproducibilità fornita da (Bacär e Guernaoui, 2006, §5). Chiamiamo  $q_{ir_0}$  il raggio spettrale dell'"operatore di prossima generazione", mentre  $R_0 = r_0^n$  dove  $n$  è il numero di scomparti infetti nel modello. (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) hanno già discusso brevemente questo punto nel caso di "matrici di prossima generazione". Mostriamo anche per una certa classe di modelli, che chiamiamo "ciclici", che il problema integrale dell'autovalore nella dimensione  $n$  è ridotto a un problema unidimensionale. Nella maggior parte dell'articolo, siamo interessati al caso particolare in cui il nocciolo del problema ridotto è la forma  $K(x, t) = f(t)G(x)$ , dove  $f(t)$  è una funzione periodica. Questo caso include già molti modelli di malattie trasmesse da vettori e trasmesse direttamente.

Nella sezione 3 sono presentati quattro metodi numerici per il calcolo della riproducibilità in problemi di autovalori monodimensionali integrali. Il primo metodo è quello già presentato in (Bacär e Guernaoui, 2006, §4): è una semplice discretizzazione dell'operatore integrale. Il secondo metodo utilizza la serie di Fourier ed è ispirato a (Williams e Dye, 1997), che studia il parametro malthusiano e non la riproducibilità. Questi due metodi funzionano per una funzione generale  $G(x)$  e una funzione periodica  $f(t)$ . Il terzo metodo riguarda solo il caso particolare in cui  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; combina le serie di Fourier con un metodo di perturbazione per  $\varepsilon$  piccolo. Assomiglia a quello di (Coale, 1972, capitolo 6), che è anche interessato al parametro malthusiano e non alla riproducibilità. Il quarto metodo funziona per gli operatori ciclici di prossima generazione associati a sistemi lineari di equazioni differenziali ordinarie con coefficienti periodici. Usa la teoria di Floquet come in (Heesterbeek e Roberts, 1995a, 1995b) ma in modo diverso.

Nella sezione 4, consideriamo le malattie trasmesse da vettori e supponiamo che la popolazione vettoriale sia data da

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

Usando prima un modello semplice per la malaria e i risultati della sezione 3.3, mostriamo che con le stesse notazioni come in (1), la riproducibilità è data da

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

dove  $\varepsilon$  è piccolo. Questa formula apparentemente nuova generalizza la formula (1). Il primo termine è simile al caso di una popolazione costante di vettori ma con la popolazione sostituita dalla sua media. La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è  $\varepsilon^2/8\varepsilon$  tende sempre a ridurre la riproducibilità. Passiamo quindi all'epidemia di Chikungunya usando un modello leggermente più complicato. La forma semplificata (2) per la popolazione vettoriale non sembra troppo irragionevole quando osserviamo le curve di temperatura e precipitazioni in Reunion (Figura 1b): i due hanno un massimo ogni anno intorno a febbraio. Dopo aver stimato i parametri di questo modello, confrontiamo i quattro metodi numerici della sezione 3 per il calcolo della riproducibilità. Tuttavia, il valore numerico così ottenuto non dovrebbe essere preso troppo sul serio per la riproducibilità dell'epidemia di Chikungunya. I valori dei parametri non sono noti con precisione; l'ipotesi (2) è semplicistica. C'è un esercizio per testare i diversi metodi numerici. È un'ispirazione per sviluppare la teoria. È un primo tentativo di modellizzazione in attesa di studi sul campo sulle fluttuazioni della popolazione di zanzare.

L'ultima sezione discute l'applicabilità del metodo della sezione 3.3 per ottenere formule approssimative per la riproducibilità nel contesto di altri modelli matematici di malattie infettive con coefficienti periodici, in particolare per il modello SIR con una frequenza di contatto periodica e un periodo infettivo fisso, e anche per il modello SEIR con una frequenza di contatto periodica e periodi di latenza e infettività distribuiti esponenzialmente. Vengono inoltre presentate indicazioni preliminari sul significato della riproducibilità nei modelli di epidemia stocastica con stagionalità.

## 2. Definizione di $R_0$

per  $t \in \mathbb{R}$  e  $x \geq 0$ , supponiamo che  $K(t, x)$  è una matrice di dimensione  $n$  con coefficienti positivi o zero. Supponiamo che  $K(t + \theta, x) = K(t, x)$  se  $x \geq 0$ .

L'idea alla base della funzione  $K(t, x)$  è quello di un modello epidemico con  $n$  scomparti "infetti" ( $I_1, I_2, \dots, I_n$ ), che può essere contagioso o latente. Il coefficiente  $K_{i,j}(t, x)$  nella linea  $i$  e la colonna  $j$  rappresenta il numero previsto di individui nel compartimento  $I_i$  che un individuo nel compartimento  $I_j$  infetta all'inizio di un'epidemia per unità di tempo al momento  $t$ , se si trova nel compartimento  $I_j$  da  $x$  unità di tempo. Questo riguarda il caso in cui le persone nel compartimento  $I_j$  infettano le persone che finiscono nel compartimento  $I_i$ , ma anche il caso in cui le persone nel compartimento  $I_j$  cambia semplicemente i compartimenti per finire  $I_i$ . Il presupposto della periodicità su  $K(t, x)$  rappresenta un ambiente periodico.

Considera l'operatore lineare integrale  $\mathcal{K}$  definito da

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

su uno spazio funzionale  $\theta$ -periodico con valori in  $\mathbb{R}^n$ . Per essere più precisi, notiamo che con le ipotesi di periodicità su  $K(t, x)$  e  $v(t)$ , è possibile scrivere l'equazione (4)

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

dove

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

Supponiamo che  $\widehat{K}$  appartiene allo spazio  $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ . Una semplice estensione del Teorema 7 di (Hochstadt, 1973, p. 51) lo dimostra  $\mathcal{K}$  è un operatore lineare compatto di  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  in sé. Come in (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 77), possiamo nominare  $\mathcal{K}$  "L'operatore lineare di prossima generazione", e  $K(t, x)$  il nucleo associato.  $ser_0$  è il raggio spettrale di  $\mathcal{K}$ , definiamo la riproducibilità  $R_0$  dalla formula  $R_0 = r_0^n$ . Vedi (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) per una discussione sul perché a volte è più conveniente prendere  $R_0 = r_0^n$  che  $R_0 = r_0$ . Vedi anche (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) per una discussione sul perché questa definizione di  $R_0$  generalizza la solita definizione senza stagionalità basata sulla "matrice di prossima generazione" (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74).

L'operatore lineare  $\mathcal{K}$  è positivo.  $ser_0 > 0$ , Il teorema di Kerin e Rutman (vedi Teorema 9.2 in (Krasnosel'skij et al., 1980, p. 87)) mostra che  $r_0$  è un autovalore di  $\mathcal{K}$  e che c'è un'autofunzione positiva  $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  associato a  $r_0$ . Estendendo  $v(t)$  periodicamente a  $\mathbb{R}$ , possiamo scrivere

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

Troviamo in (Krasnosel'skij et al., 1980) e (Schaefer, 1974, p. 377) condizioni che assicurano che  $r_0 > 0$ .

Nel resto di questo articolo, consideriamo i modelli "ciclici" che hanno la seguente forma particolare (Figura 2): tutti gli elementi  $K_{i,j}(t, x)$  del nucleo sono zero tranne  $K_{1,n}(t, x)$  e  $K_{j+1,j}(t, x)$  per  $1 \leq j \leq n - 1$ .

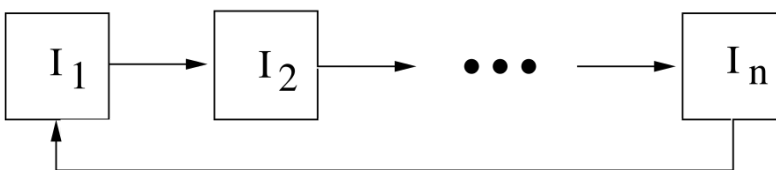


Figura 2. Scomparti infetti in un modello "ciclico".

Ciò include in particolare il caso unidimensionale generale  $n = 1$  con un nucleo arbitrario  $K(t, x)$ .  $sev(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ , viene scritto il problema integrale dell'autovalore (5)

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

Sostituiamo successivamente l'equazione con  $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$  nella prima equazione. perché  $R_0 = r_0^n$ , lo vediamo

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

Una proprietà importante dovrebbe essere notata: se un elemento diverso da zero  $K_{i,j}(t, x)$  viene quindi moltiplicato per una certa costante  $R_0$  viene anche moltiplicato per la stessa costante. Cambio di variabile ( $x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$ ) porta a

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

dove  $\tilde{K}(t, x)$  è l'integrale dell'ipersuperficie

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

e  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \cdots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ . Quindi abbiamo ridotto il problema integrale  $n$ -dimensionale proprio (5) a un problema unidimensionale (6).

Nel resto dell'articolo, tranne nella sezione 3.4, consideriamo il caso particolare in cui

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

L'equazione (6) diventa

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

dove

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

Si noti che se  $n = 1$ , il nucleo è ridotto a  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  così quello  $G(x) = g_1(x)$ . Si noti inoltre che se

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

possiamo mostrare (vedi appendice) a partire da (9) che

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

Questa formula rimane valida per  $n = 1$  con la solita convenzione che il prodotto su un set vuoto è uguale a 1.

### 3. Metodi numerici da calcolare $R_0$

#### 3.1 Discretizzazione del problema degli autovalori integrali

Questo metodo consiste nel discretizzare il problema integrale dell'autovalore (8). È presentato in (Bac er e Guernaoui, 2006, §4); viene quindi solo brevemente ricordato. Prendiamo un intero molto grande  $N$  e  $t_k = (k-1)\theta/N$ , dove  $k = 1, 2, \dots, N$ . Definiamo

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

Noi nominiamo  $\mathcal{R}_0$  il raggio spettrale della matrice del problema degli autovalori

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

dove  $\mathcal{V}_i$  est un vecteur propre. Alors  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  se  $N \rightarrow +\infty$ . Il calcolo numerico di  $\mathcal{R}_0$  pu  essere fatto con Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)), software libero simile a Matlab. Si noti che se  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  per tutto  $1 \leq j \leq n$ , deriva da (11) che

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

#### 3.2 Serie di Fourier: caso periodico generale

se  $\omega = 2\pi/\theta$ , si consideri la decomposizione di Fourier della funzione periodica  $f(t)$ :

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

dove  $\mathbb{Z}$  è l'insieme di numeri interi (positivi o negativi) e  $i^2 = -1$ . Il  $f_j$  sono numeri complessi con  $f_{-j} = f_j^*$  (\*indica il numero del coniugato complesso). Stiamo cercando una soluzione di (8) che sia una funzione reale (e persino positiva) del modulo

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

il  $c_j$  sono anche numeri complessi con  $c_{-j} = c_j^*$ . Sostituiamo (15) e (16) in (8):

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

dove

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

Ne consegue (9) che

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

se  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  per  $1 \leq j \leq n$ , allora

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

per  $j \in \mathbb{Z}$ . L'equazione (17) può essere scritta

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

Questa uguaglianza è vera se e solo se

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

per  $j \in \mathbb{Z}$ . È un problema di autovalore per una matrice infinita. Si noti che  $f_k \rightarrow 0$  e  $G_k \rightarrow 0$  se  $k \rightarrow \pm\infty$ . Quindi se lasciamo crescere  $N$  e se  $\mathcal{R}_0$  è il raggio spettrale della matrice quadrata troncata  $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ , allora  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  se  $N \rightarrow +\infty$ .

### 3.3 Serie di Fourier: il caso sinusoidale

Supponiamo che

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

dove  $0 \leq \varepsilon \leq 1$  e  $0 \leq \phi < 2\pi$ . Questa è chiamata funzione "sinusoidale". Per il problema degli autovalori (8), un ritardo di  $f(t)$  non cambia  $R_0$ . Anzi, se  $R_0$  è il raggio spettrale associato a  $f(t)$  con la sua propria funzione  $v_1(t)$ , allora  $R_0$  è ancora il raggio spettrale associato  $\hat{f}(t) = f(t - h)$  con la sua propria funzione  $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$ . Per il calcolo di  $R_0$ , possiamo quindi supporre che  $\phi = 0$  così

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

Ovviamente, abbiamo  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  e  $f_k = 0$  per  $|k| > 1$ . Il sistema (21) diventa

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

per  $j \in \mathbb{Z}$ . perché  $G(x)$  è con valori reali, abbiamo  $G_{-j} = G_j^*$ . Pertanto, segue tale equazione (23) con  $c_{-j}$  nella parte destra è semplicemente il complesso coniugato dell'equazione (23) con  $c_j$  nella parte destra. Possiamo quindi dimenticare l'equazione (23) per  $j < 0$ . Ricordalo  $c_{-1} = c_1^*$  e  $G_{-1} = G_1^*$ . Il problema degli autovalori (23) con  $j \in \mathbb{Z}$  è ridotto 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 funzione corretta  $v_1(t)$  può essere normalizzato in modo che  $c_0 = 1$ . È possibile perché  $v_1(t)$  è assolutamente positivo  $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ . Cerchiamo una soluzione del sistema (24) del modulo

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

che dovrebbe essere valido almeno per  $\varepsilon$  piccolo. con  $c_0 = 1$ , si noti che  $c_{0,0} = 1$  e  $c_{0,k} = 0$  per tutto  $k \geq 1$ . Inseriamo (25) nella prima equazione di (24) e separiamo i poteri di  $\varepsilon^k$ . Abbiamo capito  $G_0 = \rho_0$  e

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

per  $k \geq 1$ . Allo stesso modo, inserendo (25) nella seconda equazione di (24), arriviamo a  $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$  per  $j \geq 1$  e

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

per  $j \geq 1$  e  $k \geq 1$ . per  $j \geq 1$ , ne consegue  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ . pertanto  $c_{j,0} = 0$  perché  $G(x)$  è positivo e non identicamente zero, quindi  $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-ji\omega x}) G(x) dx \neq 0$ . perché

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

vediamo con (26) e (27) che i coefficienti  $\rho_k$  e  $c_{j,k}$  per  $j \geq 1$  e  $k \geq 1$  sono calcolati in modo ricorsivo:

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

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

dove  $\Re(z)$  indica la parte reale del numero complesso  $z$ . Più specificamente, se i coefficienti  $\rho_l$  e  $c_{j,l}$  sono calcolati per  $l \leq k-1$  e  $j \geq 1$ , quindi le formule danno un'espressione per  $\rho_k$  e  $c_{j,k}$  per  $j \geq 1$ . Questo algoritmo può iniziare perché  $\rho_0$  e i coefficienti  $c_{j,0}$  sono conosciuti. Usando (28) - (29), possiamo facilmente vederlo  $c_{j,k} = 0$  per  $j > k$ , quello  $\rho_k = 0$  per qualsiasi numero intero dispari  $k$  e quello  $c_{j,k} = 0$  se  $j \geq 1$  è strano mentre  $k \geq 1$  è pari.

In pratica, ripariamo un numero intero  $\kappa > 1$  e considera il vettore  $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$  e la matrice rettangolare  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ . Risolviamo  $\rho_0 = G_0, c_{0,0} = 1, c_{j,k} = 0$  per  $j > k$  nella matrice e  $c_{0,k} = 0$  per  $1 \leq k \leq \kappa$ . L'algoritmo funziona in questo modo:

per  $k=1$  a  $\kappa$ ,  
 calcolare  $\rho_k$  utilizzando (28)  
 per  $j=1$  a  $k$ ,  
 calcolare  $c_{j,k}$  utilizzando (29)  
 fine;  
 finire.

In questo modo, possiamo facilmente vederlo

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

Finalmente troviamo

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

per  $\varepsilon$  piccolo; è la correzione dell'ordine più basso per la riproducibilità quando vengono prese in considerazione le variazioni stagionali di piccola ampiezza. Facciamo alcuni commenti aggiuntivi:

- Lo notiamo

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

Quindi, cambia  $\varepsilon$  in  $-\varepsilon$  corrisponde a una differenza di tempo di  $f(t)$ . Quindi, secondo l'osservazione fatta all'inizio della sezione 3.3,  $R_0$  deve rimanere invariato. Questo spiega perché i coefficienti dispari  $\rho_{2k+1}$  ( $k \geq 0$ ) nello sviluppo seriale di  $R_0$  sono zero.

- La funzione sinusoidale (22) non è così speciale come sembrerebbe a prima vista. Anzi, per qualsiasi funzione positiva  $\theta$ -periodique  $f(t)$  con ad esempio una media pari a 1, i primi termini dello sviluppo di Fourier sono  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t)$ , che può assumere la forma  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  con  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$  e  $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$ .
- Sembra difficile determinare i raggi di convergenza di intere serie (25). I teoremi generali sulle perturbazioni analitiche degli operatori lineari (Kato, 1984) mostrano che questi raggi di convergenza sono strettamente positivi, perché  $r_0$  è un semplice autovalore isolato dall'"operatore di prossima generazione". (Kato, 1984) ha anche sviluppato metodi non banali per ottenere limiti inferiori per questi raggi: è necessario ulteriore lavoro per provare ad applicarli nel caso di specie. In pratica, l'algoritmo in questa sezione fornisce facilmente  $\rho_k$  per dire  $k \leq 20$  o  $k \leq 50$ . Se l'ispezione dei risultati lo suggerisce  $\rho_k$  tende a 0 quando  $k \rightarrow +\infty$ , allora c'è una buona probabilità che il raggio di convergenza della serie dia  $R_0$  è maggiore o uguale a 1.
- Il metodo formale di perturbazione usato in questa sezione può essere visto dal punto di vista della teoria matematica generale sviluppata da (Kato, 1984). Consideriamo ad esempio il lato sinistro di (8) con  $f(t)$  dato da (22) come operatore lineare  $\mathcal{L}_\varepsilon$  nello spazio di Hilbert di funzioni reali  $\theta$ -periodico di integrabile quadrato con il solito prodotto scalare  $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$ . Considera il problema degli autovalori indisturbati  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ , cioè

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

Cerchiamo una soluzione del modulo  $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$ . Lo troviamo  $(\lambda - G_k) a_k = 0$  per tutto  $k$ . Quindi gli autovalori sono dati da  $\lambda_k = G_k$  per  $k \in \mathbb{Z}$  e lo spazio pulito associato a  $\lambda_k$  è generato da  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ . il  $\psi_k$  formare una base. Considera la doppia base  $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$  ( $n \in \mathbb{Z}$ ), ad esempio  $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$  per  $j = k$  e 0 per  $j \neq k$ . L'operatore lineare  $\mathcal{L}_\varepsilon$  è nella forma  $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$ , dove

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

Siamo interessati al disturbo  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  eigenvalue  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ , la cui autofunzione associata  $\psi_0 = 1$  è positivo. Usando le formule fornite da (Kato, 1984, p. 81) in dimensione finita (queste formule rimangono valide in dimensione infinita e sono ben note nella meccanica quantistica (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capitolo XI) quando gli operatori sono autoadjoinți), otteniamo

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

e

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

che è identico a (30). Le espressioni per le correzioni di ordine superiore sono più complicate: il metodo e l'algoritmo ad hoc che abbiamo usato per calcolare il  $\rho_k$  sembra più pratico.

### 3.4 Applicazione della teoria di Floquet

In questa sezione, consideriamo il sistema lineare di equazioni differenziali ordinarie

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

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

dove tutte le funzioni  $\alpha_j(t)$  e  $\beta_j(t)$  sono  $\theta$ -Periodicals. Questo sistema può provenire dalla linearizzazione vicino all'equilibrio libero da malattia di un modello epidemico non lineare. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è dato da

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

e  $K_{i,j}(t, x) = 0$  per tutti gli altri indici. Si tratta quindi di un modello "ciclico" ai sensi della sezione 2. Un'osservazione in questa sezione mostra che, se per esempio  $\beta_n(t)$  viene moltiplicato per una determinata costante, quindi la riproducibilità viene moltiplicata per la stessa costante.

La teoria di Floquet applicata al sistema (32) - (33) mostra che l'equilibrio zero è instabile se e solo se il raggio spettrale della "matrice del prossimo anno", chiamato anche matrice monodromica, è maggiore di 1. Pertanto la riproducibilità è anche l'unico numero reale positivo, per il quale  $\rho(X(\theta)) = 1$ , dove  $\rho$  è il raggio spettrale della matrice e

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

con la condizione iniziale  $X(0) = 1_n$  (la matrice identità della dimensione  $n$ ). In tal modo  $R_0$  viene calcolato combinando un metodo dicotomico con un software che risolve numericamente equazioni differenziali ordinarie come Scilab.

## 4. Malattie trasmesse da vettori

### 4.1 Malaria

Consideriamo in questa sezione un modello molto semplice per la malaria, ovvero una variazione su uno dei primi modelli proposti da Ronald Ross (1911) con una popolazione di vettori periodici. Introduciamo le seguenti notazioni:  $S(t)$  è la popolazione umana sana,  $I(t)$  la popolazione umana infetta,  $P = S(t) + I(t)$  la popolazione umana totale. Allo stesso modo,  $s(t)$  è la popolazione vettoriale sana,  $i(t)$  la popolazione vettoriale infetta e  $p(t) = s(t) + i(t)$  la popolazione vettoriale totale. Inoltre, vengono considerati i seguenti parametri:  $\alpha$  è la velocità di guarigione degli umani;  $\beta$  è la frequenza alla quale mordono i vettori;  $q$  (o  $q'$ ) è la probabilità di trasmissione dal vettore all'umano (o dall'umano al vettore);  $\lambda(t)$  è il numero di nuovi vettori adulti che emergono per unità di tempo, che è una funzione  $\theta$ -périodique;  $\mu$  è la mortalità vettoriale. Il modello è il seguente:

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

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

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

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

Aggiungendo (34) e (35), vediamo che  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ . Supponiamo che  $p(t)$  è dato da

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

come  $\mu$  è noto, questo determina  $\lambda(t)$ . Ottenendo linearizzando il sistema (34) - (37) vicino all'equilibrio senza malattia, otteniamo

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

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

È "ciclico" della forma particolare (7), con le funzioni  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 2$ ) del modulo (10) e  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . Formula (20) dà

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

per  $j \in \mathbb{Z}$ . Infine (31) è nella forma

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

Questa è la correzione dell'ordine più basso rispetto alla formula (1). Si noti che abbiamo disuguaglianze

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

Il limite superiore viene raggiunto quando  $\alpha \simeq \mu \gg \omega$ . Quindi arriviamo alla seguente conclusione:

Il primo termine nella formula per  $R_0$  è lo stesso di una popolazione  $p$  costante vettoriale ma con  $p$  sostituito dalla popolazione vettoriale media  $p_0$ . La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è  $\varepsilon^2/8$  e tende sempre a diminuire  $R_0$ . Quindi è leggermente più difficile per una malattia trasmessa da vettori invadere una popolazione con fluttuazioni.

Ricordiamo anche due proprietà fondamentali di  $R_0$  nel contesto delle malattie trasmesse da vettori: un'epidemia può svilupparsi se e solo se  $R_0 > 1$ ; un'epidemia può essere evitata se la popolazione  $p(t)$  dei vettori è diviso uniformemente per  $R_0$  durante tutto l'anno.

## 4.2 L'epidemia di Chikungunya in Reunion

La chikungunya è una malattia virale che sembra portare a un'immunità duratura. Se vogliamo anche prendere in considerazione il periodo di incubazione nell'uomo e nei vettori, il seguente modello sembra essere adatto:

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

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

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

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

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

dove  $e(t)$  (rispettivamente  $E(t)$ ) è la popolazione di vettori infetti ma non infettivi (rispettivamente umani),  $1/\gamma$  (rispettivamente  $1/\delta$ ) è il periodo medio di incubazione in vettori (rispettivamente nell'uomo) e  $R(t)$  è la popolazione immunitaria umana. Si noti che le probabilità di trasmissione negli scompartie  $e$  e  $E$  sono nulli e quelli negli scomparti  $i$  e  $I$  pari a 1. La popolazione umana totale  $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  è costante, mentre la popolazione vettoriale totale  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  è la soluzione di  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ .

Questo modello viene utilizzato per cercare di stimare la riproducibilità per l'epidemia di Chikungunya del 2005 e del 2006 a Reunion. Poiché le fluttuazioni della popolazione vettoriale sono sconosciute, prendiamo la forma semplice  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ , il che non è troppo irragionevole quando osserviamo le curve di temperatura e precipitazioni a Reunion (Figura 1b), i due hanno un massimo annuale



singolo intorno a febbraio e un minimo intorno a luglio. Quindi il periodo  $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$  ha un anno e possiamo prendere  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . La funzione  $s(t)$  può essere eliminata dal sistema (42) - (45) da  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ . Gli altri valori dei parametri utilizzati per la simulazione sono riepilogati nella Tabella 1. Si noti ad esempio che (chikungunya.net, n. 83) si riferisce alla domanda 83 nell'elenco delle domande frequenti sul sito chikungunya.net, un sito luogo di epidemiologi dedicato all'epidemia di Chikungunya in Reunion.

Si stima che l'incubazione nell'uomo dura tra 3 e 7 giorni (Duhamel et al., 2006, p. 6) o tra 4 e 7 giorni (chikungunya.net, # 101). Ma secondo (# 156), gli umani possono iniziare a essere infettivi 2 o 3 giorni prima dei sintomi. Abbiamo quindi scelto 4 giorni per il periodo di incubazione. Il periodo infettivo dopo i sintomi nell'uomo è stimato in circa 5 giorni (Duhamel et al., 2006, p. 7) o tra 5 e 7 giorni (# 49,52). Data l'osservazione precedente, prendiamo un valore di 7 giorni per l'intero periodo infettivo.

Si stima che il periodo di incubazione nei vettori sia compreso tra 9 e 14 giorni (chikungunya.net, n. 83), tra 4 e 5 giorni (n. 253) o tra una e due settimane (n. 395). Abbiamo scelto 7 giorni. Una volta infetto, sembra che i vettori rimangano infetti fino alla morte (n. 83). Si stima che la durata della vita di un vettore adulto sia tra 4 e 10 settimane (n. 83) o "diverse" settimane (n. 404). Abbiamo scelto un mese. Il vettore può mordere 5 o 6 volte durante la sua vita (# 404): abbiamo scelto una media di un morso ogni 4 giorni. Non è noto se il vettore infetto possa trasmettere il virus alle sue uova (# 83/385/442): il nostro modello non tiene conto di questa possibilità.

L'infezione nell'uomo porta a uno stato di immunità (n. 10/385), che probabilmente dura almeno diversi anni poiché nessuno sembra aver sofferto due volte di chikungunya durante l'epidemia di Reunion. I casi asintomatici rappresentano tra il 10 e il 15% dei casi secondo (# 385) ma non sembrano essere inclusi nella stima del numero di casi nella Figura 1; non è preso in considerazione nel modello.

Tabella 1. Valori dei parametri utilizzati per la simulazione

parametro	simbolo	valore
periodo di incubazione in vettori	$1/\gamma$	7 giorni
vita vettoriale	$1/\mu$	1 mese
periodo di incubazione nell'uomo	$1/\delta$	4 giorni
periodo infettivo nell'uomo	$1/\alpha$	7 giorni
periodo tra due morsi	$1/\beta$	4 giorni
popolazione di Reunion	$P$	785 000
cambiamento di stagionalità	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

Il primo caso di chikungunya a Reunion è stato rilevato il 22 febbraio 2005. Probabilmente è stato importato dalle Comore, dove diverse migliaia di persone erano già state infettate. Tenendo conto del periodo di incubazione e della durata dell'infezione, si presume per la simulazione che un essere umano nel compartimento  $E$  entri nella popolazione della Riunion all'inizio della quinta settimana del 2005. Continuiamo la simulazione del modello fino all'inizio di febbraio 2006, vale a dire fino all'implementazione di un controllo vettoriale su larga scala dopo il picco elevato; questo controllo non è incluso nel modello. Si presume che un piccolo controllo vettoriale prima di questa data sia trascurabile nel modello.

I parametri  $p_0$  e  $\varepsilon$  per la popolazione vettoriale non sono noti e devono essere stimati utilizzando la curva epidemica (Figura 1). Definiamo  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  e  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Utilizzando un metodo rudimentale per tentativi ed errori, troviamo un adattamento corretto alla curva epidemica, data la semplicità del modello, con un numero massimo di morsi ricevuti da un essere umano a settimana pari a  $\beta p_{\max}/P = 1,2$  e un numero minimo di morsi per persona per settimana pari a 6% di questo massimo, ad es.  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$  (figura 3). Otteniamo da questo  $p_{\max}$ ,  $p_{\min}$ ,  $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$  e  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ . numericamente  $\varepsilon \simeq 0,887$ . Possiamo verificarlo facilmente  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  rimanere positivi perché  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ .

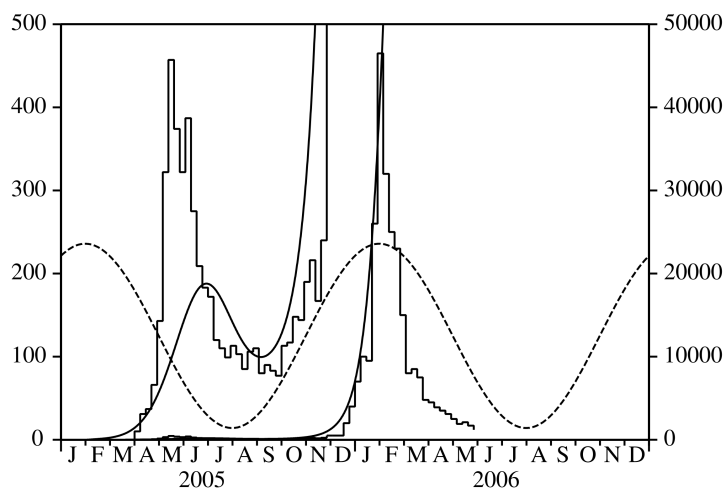


Figura 3. Stima dei parametri  $p_0$  e  $\varepsilon$  adattando la curva regolare prodotta dal modello alla curva epidemica prima del controllo vettoriale su larga scala del febbraio 2006. La curva punteggiata mostra la presunta variazione della popolazione vettoriale (senza scala).

Ora che tutti i parametri di questo modello sono corretti, passiamo alla stima della riproducibilità. Ottenendo la linearizzazione delle equazioni (43) e (44) vicino all'equilibrio senza malattia, si ottiene

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

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

È "ciclico" e della forma particolare (7) con  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ , mentre le funzioni  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) sono nella forma (10). In tal modo  $G(x)$  è dato da (11),  $\widehat{G}(x)$  di (14) e  $G_k$  di (20).

Con i valori numerici dei parametri come sopra, otteniamo  $R_0 \simeq 3,4$  utilizzando uno dei quattro metodi descritti nella sezione 3. Il programma può essere scaricato da

[www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci).

Le tabelle seguenti mostrano la convergenza dei primi tre metodi. Il primo metodo (sezione 3.1) sembra convergere più lentamente degli altri. Questo probabilmente perché sostituisce la funzione  $f(t)$  da una funzione scala  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ , che non è una buona approssimazione per il caso particolare in cui  $f(t)$  è sinusoidale. Il secondo metodo (sezione 3.2) utilizza i coefficienti di Fourier  $f_k$  di  $f(t)$ , che nel nostro caso particolare sono semplicemente  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  e  $f_k = 0$  per  $|k| > 1$ . Per questo motivo, la convergenza del metodo è molto rapida. Questi due metodi richiedono il calcolo del raggio spettrale di una determinata matrice. Al contrario, il terzo metodo (sezione 3.3) richiede solo operazioni elementari e potrebbe quasi essere eseguito con un semplice calcolatore. Ricordalo  $\kappa$  è il numero di termini che manteniamo nell'espressione di  $R_0$  in serie di poteri di  $\varepsilon$ . Possiamo notare che l'approssimazione data dalla formula (1), con  $p$  sostituito dalla media  $p_0$  della popolazione vettoriale, corrisponde a  $\kappa = 0$  nella tabella. La differenza con il valore "esatto" di  $R_0$  viene da 14%. Se includiamo il termine ordine  $\varepsilon^2$  come nella formula (31), la differenza è ridotta a 2% anche se  $\varepsilon$  non è molto piccolo. La convergenza del quarto metodo (sezione 3.4) è determinata dalla discretizzazione dell'equazione differenziale. È il risolutore di equazioni differenziali che generalmente controlla questo. Con Scilab puoi trovare facilmente il valore corretto  $R_0 \simeq 3,389$  dopo una serie di iterazioni dicotomiche.

Convergenza del primo metodo:

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

Convergenza del secondo metodo:

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

Convergenza del terzo metodo:

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

Ripetiamolo: il valore numerico ottenuto per  $R_0$  perché l'epidemia di Chikungunya non dovrebbe essere presa troppo sul serio poiché i valori dei parametri sono imprecisi e data la semplicità dell'ipotesi (2). Possiamo vederlo come un esercizio per testare i diversi metodi numerici, come fonte di ispirazione per sviluppare la teoria o come primo tentativo di modellizzazione in attesa di indagini sul campo relative alle fluttuazioni della popolazione di *Aedes albopictus*.

## 5. Osservazioni conclusive

### 5.1 Altre applicazioni

#### Modelli epidemici con $n = 1$

Considera un modello epidemico con un compartimento infetto e un nucleo della forma

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

Allora  $G(x) = g(x)$  come già notato nella sezione 2 e  $R_0$  può essere affrontato con la formula (31). Il nucleo (46) appare ad esempio nei modelli di epidemia SIS / SIR / SIRS con una frequenza di contatto sinusoidale.

Se il periodo infettivo è distribuito esponenzialmente come in (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov e Piccardi, 1994), allora  $G(x) = a e^{-bx}$  e possiamo verificarlo facilmente  $G_0 = a/b$  e che il coefficiente di  $\varepsilon^2$  in (31) viene cancellato, quindi  $R_0 \simeq a/b$ . Con la stessa definizione di  $R_0$  quello di questo articolo (Bacaer e Guernaoui, 2006, §5) mostrava la formula esatta  $R_0 = a/b$  in questo caso. Naturalmente questo "risultato" è già stato notato da molto tempo, poiché il nucleo (46) appare in connessione con l'equazione

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

che possiamo risolvere esplicitamente e per i quali dimostriamo facilmente che lo stato di equilibrio zero è instabile se e solo se  $a/b > 1$ . Per analogia con il banale caso in cui  $\varepsilon = 0$ , hanno proposto diversi autori  $R_0 = a/b$  come definizione, l'ho notato  $R_0$  era il tempo medio della funzione  $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$  e riteneva che questa proprietà media fosse rimasta valida per modelli più complicati; questo non è il caso.

Se il periodo infettivo è una costante  $\tau$  riparato come in (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), poi  $G(x) = a$  per  $x < \tau$  e  $G(x) = 0$  per  $x > \tau$ . Allora  $G_0 = a\tau$ ,  $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$  e (31) dà

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

Questa formula mostra che, a differenza del modello di malaria nella Sezione 4.1, la stagionalità può aumentare o diminuire  $R_0$ , in base al valore numerico di  $\omega\tau$ . Si noti che per il caso eccezionale in cui  $\omega = 2\pi$  e  $a = 1$  considerata da (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), la formula (47) afferma che  $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  quando  $\tau = 1$ . Ci aspettiamo di avere la formula esatta  $R_0 = 1$  per tutto  $\varepsilon$  quando  $\tau = 1$ , poiché (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) hanno dimostrato che esistono soluzioni periodiche al modello completo di epidemia non lineare se e solo se  $\tau > 1$ .

### Modelli epidemici con $n = 2$

Considera un modello epidemico con due compartimenti infetti che, una volta linearizzato vicino all'equilibrio senza malattia, prende forma

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

Si noti che il sistema (38) era di questo modulo. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

Formula (31) dà

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

Un esempio di questo tipo è il modello di malaria di (Anderson e maggio 1991, p. 404). I valori numerici utilizzati in questo riferimento sono:  $\omega = 2\pi$ ,  $\varepsilon = 15/25$ ,  $a_1 = 20$  all'anno,  $a_2 = 20 \times 25$  all'anno,  $b_1 = 50$  all'anno e  $b_2 = 4$  all'anno. I quattro metodi numerici della sezione 3, nonché la formula approssimativa (49), danno  $R_0 \simeq 49,4$ . Si noti che il termine dell'ordine più basso è  $\rho_0 = 50$ .

Un altro esempio è il modello epidemico SEIR o SEIRS con un tasso di contatto sinusoidale considerato ad esempio in (Schwartz e Smith, 1983; Aron e Schwartz, 1984; Kuznetsov e Piccardi, 1994), (Altizer et al., 2006, Box 1) e (Ma e Ma, 2006, §4). I valori numerici utilizzati da (Ma e Ma, 2006, §4) sono:  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3$  e  $b_2 = 0,99$  (unità non specificate). La simulazione numerica ha dimostrato che in questo caso non è possibile stabilire un'epidemia di. Ma con  $\varepsilon = 0$ , gli autori hanno notato che  $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . La conclusione è stata che la media della velocità di contatto non è il modo corretto per determinare la soglia epidemica. In effetti, i quattro metodi numerici della sezione 3 danno  $R_0 \simeq 0,973 < 1$  per  $\varepsilon = 0,8$ . La formula approssimativa (49) dà  $R_0 \simeq 0,974$ .

Un altro esempio è il modello di colera con un tasso di contatto sinusoidale con acqua o un tasso di contaminazione sinusoidale con acqua (Codeço, 2001). Questo riferimento considera anche il caso in cui il coefficiente  $b_2$  che rappresenta il tasso di scomparsa del *Vibrio cholerae* nell'acqua è una funzione sinusoidale del tempo. Questo articolo non fornisce una formula approssimativa per la riproducibilità in quest'ultimo caso, ma  $R_0$  può ancora essere calcolato numericamente usando ad esempio il metodo nella sezione 3.4.

Citiamo anche la "congettura" di (Moneim e Greenhalgh, 2005), che suggerisce che la riproducibilità (con una soglia a 1) per un modello SEIRS con una vaccinazione e una frequenza di contatto periodica è calcolata da una semplice formula dopo l'assunzione la media dei coefficienti del sistema linearizzato su un periodo. Questo riferimento non fornisce alcun esempio numerico. Ma se assumiamo che il tasso di contatto sia costante e che il tasso di vaccinazione sia tale che la popolazione sensibile nella situazione libera da malattia sia sinusoidale, allora  $K(t, x)$  è esattamente della forma (48) e  $R_0$  è dato da (49). Se la media era corretta, il risultato non dovrebbe dipendere  $\varepsilon$ . Quindi la "supposizione" sembra sbagliata.

### 5.3 Il caso stocastico

Sarebbe utile per l'epidemia di Chikungunya in Reunion avere una stima della probabilità che l'epidemia si estingua a causa dell'inverno, conoscendo le dimensioni della popolazione umana infetta all'inizio dell'inverno. Per rispondere a questa domanda, abbiamo ovviamente bisogno di un modello stocastico. Ma i modelli stocastici per le malattie trasmesse da vettori con stagionalità sono difficili da analizzare. In questa sezione, mostriamo il legame tra la probabilità di estinzione al momento  $t$  e riproducibilità  $R_0$  usando un modello epidemico molto semplice con stagionalità.

Considera il processo di nascita e morte con coefficienti  $a(t)$  e  $b(t)$  chi siamo  $\theta$ -Periodicals:

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

e  $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$ . Qua  $W_k(t)$  è la probabilità di avere  $k$  persone infette al momento  $t$ . se  $Z$  persone infette ( $Z \geq 1$ ) vengono introdotti o presenti al momento  $T$ , quindi  $W_Z(T) = 1$  e  $W_k(T) = 0$  per  $k \neq Z$ . La probabilità  $W_0(t)$  l'estinzione al momento  $t$  viene calcolata risolvendo l'equazione differenziale parziale del primo ordine verificata dalla funzione generatrice  $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t)x^k$ . Il risultato, dato da (Bartlett, 1960), rimane valido anche se  $a(t)$  e  $b(t)$  non sono periodici:

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

Si noti che l'aspettativa  $I(t)$  il numero di persone infette al momento  $t$  è dato da

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

Come possiamo intuire con questa equazione differenziale, e come mostrato (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) per le funzioni  $a(t)$  e  $b(t)$  che sono periodici, riproducibilità  $R_0$  definito nella sezione 2 è dato da

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

Si noti che se  $R_0 < 1$ , allora  $W_0(t) \rightarrow 1$  quando  $t \rightarrow +\infty$ : l'epidemia sta finendo. se  $R_0 > 1$ , allora

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

e c'è una certa probabilità che l'epidemia persista.

Quindi riproducibilità  $R_0$  serve anche come soglia tra la situazione in cui l'epidemia si estingue con una probabilità pari a 1 qualunque sia il tempo iniziale di introduzione del primo caso infetto, e dall'altra la situazione in cui l'epidemia s'estingue con una probabilità strettamente compresa tra 0 e 1 e dipendente dal tempo iniziale. Possiamo sperare di avere un fenomeno soglia simile per i modelli di malattie vettoriali stocastiche con stagionalità. Ma è necessario più lavoro per verificare questo punto.

Nota che questa sezione evita l'introduzione di una riproducibilità dipendente dal tempo " $R_0(t)$ ", Definito ad esempio nel caso di malattie trasmesse da vettori per formula (1) con  $p$  sostituito da  $p(t)$ . Questa espressione sembra essere un buon candidato per discutere l'invasione in funzione del tempo di introduzione dell'agente patogeno. Ma l'esempio di (Hale, 1980, p. 121) menzionato in (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 149) suggerisce già che potrebbe accadere il seguente caso:  $R_0(t) < 1$  per tutto  $t$  ma l'equilibrio senza malattia è instabile, vale a dire  $R_0 > 1$  con  $R_0$  definito come nel presente articolo. Inoltre,  $R_0$  non è generalmente la media temporale di " $R_0(t)$ " (Con alcune eccezioni come il caso in cui  $K(t, x) = a(t)e^{-bx}$  studiato nella sezione 5.1.1). Da un punto di vista biologico, la capacità di invasione di un agente patogeno in un ambiente che varia stagionalmente dipende ovviamente dalla data di introduzione dell'agente patogeno durante l'anno. Come l'invasione è completamente determinata da  $R_0$  nei modelli deterministici, a differenza dei modelli stocastici, ciò dà l'impressione che i modelli deterministici siano semplicemente inadatti a discutere l'invasione in base alla data di introduzione dell'agente patogeno.

## appendice

A partire dalla definizione (9) di  $G(x)$  e supponendo (10), mostriamo (11) per induzione. Naturalmente, in genere non perdiamo assumendo  $a_j = 1$  per tutto  $j$ . per  $n = 2$ , un semplice calcolo lo dimostra

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

Supponiamo che (11) sia vero per un certo numero intero  $n$ . Allora

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

Si noti che la seconda somma dell'ultima riga è la scomposizione in elementi semplici della frazione razionale in  $\lambda_{n+1}$

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

pertanto

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

e la formula (11) è vera per  $n + 1$ .

## riferimenti

- 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. *MEdcanique quantique, 3e Eddition*. 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., Regges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d'appui a la lutte contre l'EdpidEdmie de chikungunya a la REdunion. Inspection gEdnEdrale 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 Eddition*. 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.
- MEdtEdo 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 (Edd.), 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 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.