

Benadering van R_0 voor door vectoren overgedragen ziekten met een periodieke populatie van vectoren

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

Nicolas Bacaër

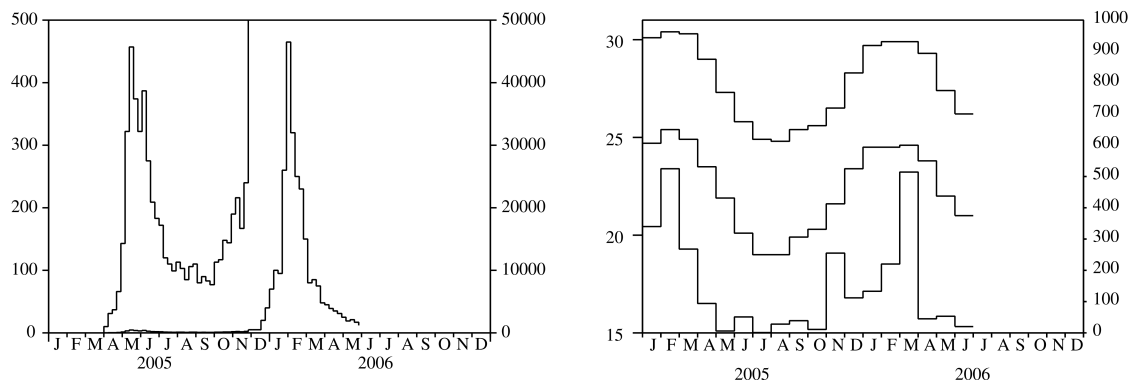
Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Frankrijk
nicolas.bacaer@ird.fr

Overzicht

Het belangrijkste doel van dit artikel is om een benaderende formule voor reproduceerbaarheid te verkrijgen R_0 door vectoren overgedragen ziekte, als de vectorpopulatie kleine seizoensfluctuaties vertoont: $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ met $\varepsilon \ll 1$. De eerste term is vergelijkbaar met het geval van een constante populatie van vectoren, maar met de populatie vervangen door het gemiddelde. De maximale relatieve correctie als gevolg van de tweede termijn is $\varepsilon^2/8$ en neigt altijd de reproduceerbaarheid te verminderen. Deze reproduceerbaarheid is de spectrale straal van een integrale operator. We vergelijken vier numerieke methoden voor de berekening van R_0 als voorbeeld gebruiken voor de chikungunya-epidemie in Réunion in 2005-2006. Formules en numerieke methoden bij benadering kunnen worden gebruikt voor vele andere seizoensgebonden epidemische modellen.

1. Inleiding

Sinds maart 2005 treft voor het eerst een epidemie van chikungunya op het eiland Reunion, een Franse overzeese afdeling in de Indische Oceaan. Na een aanvankelijke piek met meer dan 400 nieuwe gevallen bij mensen per week in mei 2005, is de epidemie vertraagd (Figuur 1a) vanwege de Australische winter, die koeler en minder regenachtig is (Figuur 1b) en daarom minder gunstig voor de verspreiding van *Aedes albopictus*, de mug die het chikungunya-virus op de mens overdraagt. Merk op dat Reunion op het zuidelijk halfrond ligt. *Aedes albopictus* was ook verantwoordelijk voor een kleine epidemie van knokkelkoorts die duurde van april tot juli 2004, dat wil zeggen tot het begin van de zuidelijke winter (Pierre et al., 2005). Dit heeft er waarschijnlijk toe geleid dat lokale epidemiologen dachten dat het scenario van de dengue-epidemie zich zou herhalen met chikungunya; kleinschalige vectorcontrole, gecombineerd met actief zoeken naar menselijke gevallen, zou voldoende zijn om de epidemie voor het einde van de winter te stoppen. Dit was niet het geval. Na het bereiken van een minimum van minder dan 100 nieuwe gevallen per week in september 2005, begon de chikungunya-epidemie opnieuw te groeien en bereikte een verbazingwekkende piek van 40 000 nieuwe gevallen per week in februari 2006. Tegen die tijd was de epidemie onderwerp van wetenschappelijke en politieke controverse geworden. Waarom hadden de epidemiologen de epidemie niet kunnen voorspellen? Waarom had het ministerie van Volksgezondheid niet vroeg genoeg een grootschalige vectorcontrole campagne gestart? Vanaf juli 2006 meer dan 260 000 mensen hebben de ziekte opgelopen sinds het begin van de epidemie, of ongeveer een derde van de eilandbevolking. Ongeveer 200 overlijdensakten vermeldden chikungunya als een van de doodsoorzaken. Bovendien heeft de epidemie grote gevolgen gehad voor de economie van het eiland, met name het toerisme, dat een van de belangrijkste industrieën is. Het gecombineerde effect van winter- en vectorcontrole heeft het aantal nieuwe gevallen per week nu onder de duizend gebracht.



Figuur 1. (a) Geschat aantal nieuwe gevallen per week, uitgezet op twee verschillende schalen. Op de verticale as aan de linkerkant zien we duidelijk de epidemische curve voor het jaar 2005. Op de verticale as aan de rechterkant zien we hoe deze zich in 2006 heeft ontwikkeld. Gegevens van het Institute for Health Surveillance. (b) Maximale en minimale temperaturen in graden Celsius (bovenste en middelste bochten, linker as) en neerslag in millimeters per maand (onderste bocht, rechter as) in de stad Sainte-Marie in Réunion. Gegevens van Météo France.

Een belangrijke maar moeilijke vraag is of de epidemie of winter weer zal doorstaan en volgende zomer weer een belangrijke piek zal veroorzaken. Wetenschappers zijn gewend om op een vereenvoudigde manier over dit soort vragen na te denken. Ze zijn geïnteresseerd in een sleutelparameter die verband houdt met de epidemie, reproduceerbaarheid R_0 , losjes gedefinieerd als het gemiddelde aantal secundaire gevallen veroorzaakt door een eerste geval aan het begin van de epidemie. Als $R_0 > 1$, dan ontwikkelt de epidemie zich. Als $R_0 < 1$, dan stopt het. Naar aanleiding van het werk van Ronald Ross (1911) over malaria, werd de volgende formule verkregen voor reproduceerbaarheid in het geval van door vectoren overgedragen ziekten:

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

waar β is de frequentie waarmee de vectoren bijten, q en q' zijn de overdrachtskansen van de vector naar de mens en van de mens naar de vector, p is de vectorpopulatie, P is de menselijke bevolking, $1/\alpha$ is de gemiddelde duur van infectie bij mensen en $1/\mu$ is de levensverwachting van volwassen vectoren (zie (Bailey, 1982; Anderson en May, 1991) en (Heesterbeek, 2002) voor een historisch perspectief). Deze formule laat met name zien dat de reproduceerbaarheid evenredig is met de populatie van vectoren. Als een bewakingssysteem daarom veranderingen in vectordichtheid voor en

tijdens een epidemie zou kunnen volgen, en als de numerieke waarde van R_0 was bekend van een eerdere epidemie of geschat met formule (1), dan zou men verwachten dat de epidemie stopt wanneer een interventie tegen de vectoren hun dichtheid verdeelde door R_0 . Maar aangezien geen enkel monitoringssysteem momenteel de dichtheid van *Aedes albopictus* in Réunion bewaakt, kan de zojuist beschreven methode niet werken. Het lijkt daarom eenvoudigweg onmogelijk om redelijkerwijs de vraag te beantwoorden of de epidemie van chikungunya weer door de winter zal gaan.

In dit artikel richten we ons op het meer theoretische deel van het probleem, namelijk de schatting van reproduceerbaarheid R_0 . Een opvallend aspect van de chikungunya-epidemie is de seizoensgebondenheid. Nu gaat formule (1) ervan uit dat de populatie p van vectoren is het hele jaar constant. Er zijn verschillende vragen: hoe definieer je reproduceerbaarheid als we rekening houden met seizoensinvloeden, bijvoorbeeld als we aannemen dat de vectorpopulatie een periodieke functie van tijd is? Hoe bereken je deze reproduceerbaarheid? Zijn er speciale gevallen waarin we een eenvoudige formule kunnen krijgen die lijkt op (1)? Deze vragen zijn duidelijk niet specifiek voor chikungunya. Ze ontstaan bijvoorbeeld tijdens de opkomst van andere door vectoren overgedragen ziekten en meer in het algemeen voor problemen van populatiedynamiek beïnvloed door seizoensinvloeden: epidemiologie (Altizer et al., 2006), ecologie, demografie, immunologie, populatiegenetica ...

Recent werk (Bacaër en Guernaoui, 2006) is begonnen met het beantwoorden van enkele van deze vragen. Het bevat een definitie van reproduceerbaarheid in een periodieke omgeving als de spectrale straal van een integrale lineaire operator op een ruimte van periodieke functies. De definitie is geïnspireerd op eerder werk over populatiedynamiek gestructureerd naar leeftijd met periodieke coëfficiënten (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers en Nerman, 1985; Anita et al., 1998) en door het boek van Diekmann en Heesterbeek (2000), waarin het begrip "matrix van de volgende generatie" en "operator van de volgende generatie" wordt benadrukt om reproduceerbaarheid te definiëren. (Bacaër en Guernaoui, 2006) bevat ook een algoritme dat is gebaseerd op de discretisatie van de integrale operator. We hebben dit algoritme gebruikt om de reproduceerbaarheid te schatten tijdens een leishmaniasis-epidemie in Marokko. Fluctuaties in de vectorpopulatie waren nauwkeurig bekend uit veldonderzoeken.

Ons artikel is als volgt georganiseerd. In sectie 2 introduceren we een kleine wijziging van de definitie van reproduceerbaarheid gegeven door (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5). We noemen hier r_0 de spectrale straal van de "operator van de volgende generatie", terwijl $R_0 = r_0^n$ waar n is het aantal geïnfecteerde compartimenten in het model. (Heesterbeek en Roberts, 1995b, §2.1) heeft dit punt al kort besproken in het geval van "matrices van de volgende generatie". We laten ook zien voor een bepaalde klasse van modellen, die we "cyclisch" noemen, dat het integrale probleem van eigenwaarde in dimensie n wordt gereduceerd tot een eendimensionaal probleem. In het grootste deel van het artikel zijn we geïnteresseerd in het specifieke geval waarin de kern van het verminderde probleem de vorm is $K(x, t) = f(t)G(x)$, waar $f(t)$ is een periodieke functie. Deze zaak bevat al veel modellen van door vectoren overgedragen en rechtstreeks overgedragen ziekten.

In sectie 3 worden vier numerieke methoden gepresenteerd voor het berekenen van reproduceerbaarheid in integrale eendimensionale eigenwaardeproblemen. De eerste methode is degene die al is gepresenteerd in (Bacaër en Guernaoui, 2006, §4): het is een eenvoudige discretisering van de integrale operator. De tweede methode maakt gebruik van de Fourier-serie en is geïnspireerd op (Williams en Dye, 1997), die de Malthusiaanse parameter bestudeert en niet de reproduceerbaarheid. Deze twee methoden werken voor een algemene functie $G(x)$ en een periodieke functie $f(t)$. De derde methode heeft alleen betrekking op het specifieke geval waarin $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$; het combineert de Fourier-serie met een verstoringmethode voor ε kleine. Het lijkt op dat van (Coale, 1972, hoofdstuk 6), dat ook geïnteresseerd is in de Malthusiaanse parameter en niet in reproduceerbaarheid. De vierde methode werkt voor cyclische operatoren van de volgende generatie geassocieerd met lineaire systemen van gewone differentiaalvergelijkingen met periodieke coëfficiënten. Ze gebruikt de theorie van Floquet zoals in (Heesterbeek en Roberts, 1995a, 1995b) maar op een andere manier.

In sectie 4 beschouwen we door vectoren overgedragen ziekten en gaan we ervan uit dat de vectorpopulatie wordt gegeven door

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

Als we eerst een eenvoudig model voor malaria gebruiken en de resultaten van sectie 3.3, laten we zien dat met dezelfde notaties als in (1) de reproduceerbaarheid wordt gegeven door

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

waar ε is klein. Deze ogenschijnlijk nieuwe formule generaliseert formule (1). De eerste term is vergelijkbaar met het geval van een constante populatie van vectoren, maar de populatie wordt vervangen door het gemiddelde. De maximale relatieve correctie als gevolg van de tweede term is $\varepsilon^2/8$ en neigt altijd de reproduceerbaarheid te verminderen. Vervolgens wenden we ons tot de chikungunya-epidemie met behulp van een iets gecompliceerder model. De vereenvoudigde vorm (2) voor de vectorpopulatie lijkt niet al te onredelijk als we kijken naar de temperatuur- en neerslagcurven in Réunion (Figuur 1b): de twee hebben elk jaar rond februari alleen een maximum. Nadat we de parameters van dit model hebben geschat, vergelijken we de vier numerieke methoden van sectie 3 voor de berekening van reproduceerbaarheid. De aldus verkregen numerieke waarde mag echter niet al te serieus worden genomen voor de reproduceerbaarheid van de chikungunya-epidemie. De waarden van de parameters zijn niet precies bekend; hypothese (2) is simplistisch. Ja is een oefening om de verschillende numerieke methoden te testen. Het is een inspiratie om de theorie te ontwikkelen. Het is een eerste poging tot modellering in afwachting van veldonderzoek naar de schommelingen van de muggenpopulatie.

In de laatste paragraaf wordt de toepasbaarheid van de methode van paragraaf 3.3 besproken om benaderbare formules voor reproduceerbaarheid te verkrijgen in het kader van andere wiskundige modellen van infectieziekten met periodieke coëfficiënten, in het bijzonder voor het SIR-model met een periodiek contactpercentage en een vaste infectieuze periode, en ook voor het SEIR-model met een periodieke contactnelheid en periodes van latentie en infectiviteit verspreid. Voorlopige indicaties worden ook gepresenteerd over het belang van reproduceerbaarheid in stochastische epidemische modellen met seizoensinvloeden.

2. Definitie van R_0

Voor $t \in \mathbb{R}$ en $x \geq 0$, we gaan ervan uit dat $K(t, x)$ is een matrix van grootte n met positieve of nulcoëfficiënten. We gaan ervan uit dat $K(t + \theta, x) = K(t, x)$ als $x \geq 0$.

Het idee achter de functie $K(t, x)$ is dat van een epidemisch model met n "geïnfecteerde" compartimenten (I_1, I_2, \dots, I_n), die besmettelijk of latent kunnen zijn. De coëfficiënt $K_{i,j}(t, x)$ in de lijn i en de kolom j vertegenwoordigt het verwachte aantal personen in het compartiment I_i dat een persoon in het compartiment I_j infecteert aan het begin van een epidemie per tijdseenheid op tijdstip t , als deze zich in het compartiment bevindt I_j sinds x tijdseenheden. Dit dekt het geval waar individuen in het compartiment I_j infecteren individuen die in het compartiment terecht komen I_i , maar ook het geval waar individuen in het compartiment I_j veranderen gewoon compartimenten om in te belanden I_i . De aanname van periodiciteit op $K(t, x)$ vertegenwoordigt een periodieke omgeving.

Overweeg de integrale lineaire operator \mathcal{K} gedefinieerd door

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

op een functieruimte θ -periodiek met waarden in \mathbb{R}^n . Om preciezer te zijn, merken we dat op met de periodiciteitshypothesen aan $K(t, x)$ en $v(t)$ kan vergelijking (4) worden geschreven

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

waar

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

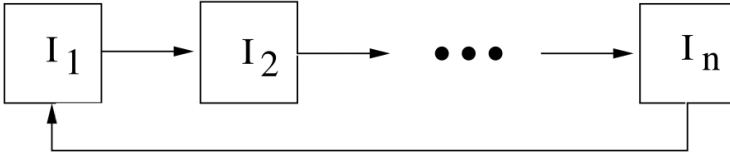
We gaan ervan uit dat \widehat{K} behoort tot de ruimte $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$. Een eenvoudige uitbreiding van Stelling 7 van (Hochstadt, 1973, p. 51) laat dat zien \mathcal{K} is een compacte lineaire operator van $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ op zichzelf. Net als in (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 77) kunnen we noemen \mathcal{K} "De lineaire operator van de volgende generatie", en $K(t, x)$ de bijbehorende kern. Als r_0 is de spectrale straal van \mathcal{K} definiëren we de reproduceerbaarheid R_0 door de formule $R_0 = r_0^n$. Zie (Heesterbeek en Roberts, 1995b, §2.1) voor een bespreking van waarom het soms handiger is om te nemen $R_0 = r_0^n$ dat $R_0 = r_0$. Zie ook (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5) voor een bespreking van waarom deze definitie van R_0 generaliseert de gebruikelijke definitie zonder seizoensinvloeden op basis van de "next generation matrix" (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 74).

De lineaire operator \mathcal{K} is positief. Als $r_0 > 0$, De stelling van Kerin en Rutman (zie Stelling 9.2 in (Krasnosel'skij et al., 1980, p. 87)) laat zien dat r_0 is een eigenwaarde van \mathcal{K} en dat er een positieve eigenfunctie is $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ geassocieerd met r_0 . Door uit te breiden $v(t)$ periodiek op \mathbb{R} , kunnen we schrijven

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

We vinden in (Krasnosel'skij et al., 1980) en (Schaefer, 1974, p. 377) omstandigheden die ervoor zorgen dat $r_0 > 0$.

In de rest van dit artikel beschouwen we 'cyclische' modellen die de volgende specifieke vorm hebben (Figuur 2): alle elementen $K_{i,j}(t, x)$ van de kern zijn nul behalve $K_{1,n}(t, x)$ en $K_{j+1,j}(t, x)$ voor $1 \leq j \leq n - 1$.



Figuur 2. Geïnfecteerde compartimenten in een "cyclisch" model.

Dit omvat in het bijzonder het algemene eendimensionale geval $n = 1$ met een willekeurige kern $K(t, x)$. Als $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ wordt het integrale probleem van eigenwaarde (5) geschreven

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

We vervangen de vergelijking achtereenvolgens door $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$ in de eerste vergelijking. Omdat $R_0 = r_0^n$, we zien dat

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

Een belangrijke eigenschap moet worden opgemerkt: als een niet-nul-element $K_{i,j}(t, x)$ wordt dan vermenigvuldigd met een bepaalde constante R_0 wordt ook vermenigvuldigd met dezelfde constante. Verandering van variabele ($x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$) leidt naar

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

waar $\tilde{K}(t, x)$ is de hypersurface integraal

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

en $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$. Dus we hebben het integrale probleem verminderd n -dimensionale waarde eigen (5) voor een eendimensionaal probleem (6).

In de rest van het artikel, behalve in paragraaf 3.4, bekijken we het specifieke geval waar

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

Vergelijking (6) wordt

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

waar

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

Merk op dat als $n = 1$ wordt de kern teruggebracht tot $K(t, x) = f(t) g_1(x)$ dus dat $G(x) = g_1(x)$. Merk ook op dat als

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

we kunnen aantonen (zie appendix) vanaf (9) dat

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

Deze formule blijft geldig voor $n = 1$ met de gebruikelijke afspraak dat het product op een lege set gelijk is aan 1.

3. Numerieke berekeningsmethoden R_0

3.1 Discretisering van het integrale eigenwaardeprobleem

Deze methode bestaat uit het discretiseren van het integrale probleem van eigenwaarde (8). Het wordt gepresenteerd in (Bacaër en Guernaoui, 2006, §4); het wordt daarom slechts kort herinnerd. We nemen een heel groot geheel getal N en $t_k = (k-1)\theta/N$, waar $k = 1, 2, \dots, N$. We definiëren

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

We noemen \mathcal{R}_0 de spectrale straal van de matrix van het eigenwaardeprobleem

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

waar \mathcal{V}_j is een eigenvector. Dus $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ als $N \rightarrow +\infty$. De numerieke berekening van \mathcal{R}_0 kan worden gedaan met Scilab (www.scilab.org), gratis software vergelijkbaar met Matlab. Merk op dat als $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ voor alles $1 \leq j \leq n$ volgt uit (11) dat

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

3.2 Fourier-serie: algemeen periodiek geval

Als $\omega = 2\pi/\theta$, overweeg de Fourier-ontbinding van de periodieke functie $f(t)$:

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

waar \mathbb{Z} is de reeks gehele getallen (positief of negatief) en $i^2 = -1$. De f_j zijn complexe getallen met $f_{-j} = f_j^*$ (*geeft het complexe geconjugeerde getal aan). We zijn op zoek naar een oplossing van (8) die een echte (en zelfs positieve) functie van de vorm is

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

De c_j zijn ook complexe getallen met $c_{-j} = c_j^*$. We vervangen (15) en (16) in (8):

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

waar

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

Uit (9) volgt dat

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

Als $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ voor $1 \leq j \leq n$, dus

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

voor $j \in \mathbb{Z}$. Vergelijking (17) kan worden geschreven

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

Deze gelijkheid is waar als en alleen als

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

voor $j \in \mathbb{Z}$. Het is een probleem van eigenwaarde voor een oneindige matrix. Merk op dat $f_k \rightarrow 0$ en $G_k \rightarrow 0$ als $k \rightarrow \pm\infty$. Dus als we N laten groeien en of \mathcal{R}_0 is de spectrale straal van de afgeknotte vierkante matrix $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$, dus $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ als $N \rightarrow +\infty$.

3.3 Fourier-serie: de sinusvormige behuizing

We gaan ervan uit dat

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

waar $0 \leq \varepsilon \leq 1$ en $0 \leq \phi < 2\pi$. Dit wordt een "sinusoïdale" functie genoemd. Voor het eigenwaardeprobleem (8), een tijdsvertraging van $f(t)$ verandert niet R_0 . Inderdaad, als R_0 is de spectrale straal geassocieerd met $f(t)$ met een eigen functie $v_1(t)$, dus R_0 is nog steeds de spectrale straal die is geassocieerd met $\hat{f}(t) = f(t-h)$ met een eigen functie $\hat{v}_1(t) = v_1(t-h)$. Voor de berekening van R_0 kunnen we daarom aannemen $\phi = 0$, dus

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

We hebben duidelijk $f_0 = 1$, $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ en $f_k = 0$ voor $|k| > 1$. Het systeem (21) wordt

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

voor $j \in \mathbb{Z}$. Omdat $G(x)$ is met echte waarden, we hebben $G_{-j} = G_j^*$. Daarom volgt die vergelijking (23) met c_{-j} aan de rechterkant is eenvoudig het geconjugeerde complex van vergelijking (23) met c_j aan de rechterkant. We kunnen dus vergelijking (23) voor vergeten $j < 0$. Onthoud dat $c_{-1} = c_1^*$ en $G_{-1} = G_1^*$. Het eigenwaardeprobleem (23) met $j \in \mathbb{Z}$ is gereduceerd tot

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

De juiste functie $v_1(t)$ kan worden genormaliseerd zodat $c_0 = 1$. Het is mogelijk omdat $v_1(t)$ is strikt positief, zodat $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$. Laten we zoeken naar een oplossing van het systeem (24) van het formulier

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

die naar verwachting tenminste geldig zal zijn voor ε kleine. Met $c_0 = 1$, merk op dat $c_{0,0} = 1$ en $c_{0,k} = 0$ voor alle $k \geq 1$. We voegen (25) in de eerste vergelijking van (24) in en we scheiden de bevoegdheden van ε^k . We krijgen $G_0 = \rho_0$ en

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

voor $k \geq 1$. Evenzo komen we door (25) in de tweede vergelijking van (24) in te voegen $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$ voor $j \geq 1$ en

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

voor $j \geq 1$ en $k \geq 1$. Voor $j \geq 1$ volgt dat $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$. Dus $c_{j,0} = 0$ omdat $G(x)$ is positief en niet identiek nul zodat $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-ji\omega x}) G(x) dx \neq 0$. Omdat

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

we zien bij (26) en (27) dat de coëfficiënten ρ_k en $c_{j,k}$ voor $j \geq 1$ en $k \geq 1$ worden recursief berekend:

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

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

waar $\Re(z)$ geeft het echte deel van het complexe getal aan z . Meer specifiek, als de coëfficiënten ρ_l en $c_{j,l}$ zijn berekend voor $l \leq k-1$ en $j \geq 1$, dan geven de formules een uitdrukking voor ρ_k en $c_{j,k}$ voor $j \geq 1$. Dit algoritme kan starten omdat ρ_0 en de coëfficiënten $c_{j,0}$ zijn bekend. Met (28) - (29) kunnen we dat gemakkelijk zien $c_{j,k} = 0$ voor $j > k$, dat $\rho_k = 0$ voor elk oneven geheel getal k , en dat $c_{j,k} = 0$ als $j \geq 1$ is vreemd terwijl $k \geq 1$ is zelfs.

Laten we in de praktijk een geheel getal repareren $\kappa > 1$ en overweeg de vector $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$ en de rechthoekige matrix $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$. Laten we het oplossen $\rho_0 = G_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{j,k} = 0$ voor $j > k$ in de matrix, en $c_{0,k} = 0$ voor $1 \leq k \leq \kappa$. Het algoritme werkt als volgt:

voor $k=1$ tot κ ,
 berekenen ρ_k gebruiken (28)
 voor $j=1$ tot k ,
 berekenen $c_{j,k}$ gebruiken (29)
 einde;
 einde.

Op deze manier kunnen we dat gemakkelijk zien

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

Eindelijk vinden we

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

voor kleine; het is de correctie van de laagste orde voor reproduceerbaarheid wanneer rekening wordt gehouden met seizoensvariaties van kleine amplitude. Laten we een paar aanvullende opmerkingen maken:

- We merken dat op

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

Dus verander ε in $-\varepsilon$ komt overeen met een tijdsverschil van $f(t)$. Dus volgens de opmerking aan het begin van paragraaf 3.3, R_0 moet ongewijzigd blijven. Dit verklaart waarom de oneven coëfficiënten ρ_{2k+1} ($k \geq 0$) in de seriële ontwikkeling van R_0 zijn nul.

- De sinusfunctie (22) is niet zo bijzonder als het op het eerste gezicht lijkt. Inderdaad, voor elke positieve functie θ -periodiek $f(t)$ met bijvoorbeeld een gemiddelde gelijk aan 1, zijn de eerste termen van de Fourier-ontwikkeling $1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t)$, die de vorm kan aannemen $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ met $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$ en $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$.
- Het lijkt moeilijk om de convergentie-stralen van hele reeksen te bepalen (25). Algemene stellingen over analytische verstoringen van lineaire operatoren (Kato, 1984) laten zien dat deze convergentiestralen strikt positief zijn, omdat r_0 is een eenvoudige eigenwaarde die is geïsoleerd van de "operator van de volgende generatie". (Kato, 1984) heeft ook niet-triviale methoden ontwikkeld voor het verkrijgen van ondergrenzen voor deze radii: aanvullend werk is nodig om te proberen ze in het onderhavige geval toe te passen. In de praktijk geeft het algoritme in deze paragraaf gemakkelijk ρ_k voor laten we zeggen $k \leq 20$ waar $k \leq 50$. Als de inspectie van de resultaten dat suggereert ρ_k neigt naar 0 wanneer $k \rightarrow +\infty$ dan is de kans groot dat de straal van convergentie van de serie geeft R_0 is groter dan of gelijk aan 1.
- De formele verstoringmethode die in deze sectie wordt gebruikt, kan worden bekeken vanuit het oogpunt van de algemene wiskundige theorie die is ontwikkeld door (Kato, 1984). Beschouw bijvoorbeeld de linker kant van (8) met $f(t)$ gegeven door (22) als lineaire operator \mathcal{L}_ε op de Hilbert-ruimte van echte functies θ -periode van vierkant integreerbaar met het gebruikelijke scalaire product $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$. Beschouw het ongestoorde eigenwaardeprobleem $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$, dat wil zeggen

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

Laten we zoeken naar een oplossing van het formulier $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$. We vinden dat $(\lambda - G_k) a_k = 0$ voor alles k . De eigenwaarden worden dus gegeven door $\lambda_k = G_k$ voor $k \in \mathbb{Z}$, en de schone ruimte die daarbij hoort λ_k wordt gegenereerd door $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$. De ψ_k vormen een basis. Overweeg de dubbele basis $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$ ($n \in \mathbb{Z}$), zoals $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$ voor $j = k$ en 0 voor $j \neq k$. De lineaire operator \mathcal{L}_ε is in de vorm $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$, waar

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

We zijn geïnteresseerd in de storing $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$ eigenwaarde $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$, wiens bijbehorende eigenfunctie $\psi_0 = 1$ is positief. Gebruikmakend van de formules gegeven door (Kato, 1984, p. 81) in eindige dimensie (deze formules blijven geldig in oneindige dimensie en zijn bekend in de kwantummechanica (Cohen-Tannoudji et al., 1986, hoofdstuk XI) wanneer de operatoren autoadjoint), we krijgen

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

en

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

die identiek is aan (30). De uitdrukkingen voor correcties van hogere orde zijn ingewikkelder: de ad-hocmethode en het algoritme dat we hebben gebruikt om de ρ_k lijkt praktischer.

3.4 Toepassing van de Floquet-theorie

In deze sectie beschouwen we het lineaire systeem van gewone differentiaalvergelijkingen

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

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

waar alle functies $\alpha_j(t)$ en $\beta_j(t)$ zijn θ -periodiek. Dit systeem kan afkomstig zijn van linearisatie in de buurt van het ziektevrije evenwicht van een niet-lineair epidemisch model. De kern van de bijbehorende operator van de volgende generatie wordt gegeven door

$$K_{1,n}(t, x) = \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds},$$

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

en $K_{i,j}(t, x) = 0$ voor alle andere indices. Het is dus een "cyclisch" model in de zin van paragraaf 2. Een opmerking in deze paragraaf laat zien dat als bijvoorbeeld $\beta_n(t)$ wordt vermenigvuldigd met een bepaalde constante, dan wordt de reproduceerbaarheid vermenigvuldigd met dezelfde constante.

Floquet's theorie toegepast op het systeem (32) - (33) laat zien dat het nulevenwicht instabiel is als en alleen als de spectrale straal van de "volgend jaar matrix", ook wel monodromie matrix genoemd, groter is dan 1. Daarom reproduceerbaarheid is ook het enige positieve reële getal, waarvoor $\rho(X(\theta)) = 1$, waar ρ is de spectrale straal van de matrix en

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

met de beginconditie $X(0) = 1_n$ (de identiteitsmatrix van maat n). Dus R_0 wordt berekend door een dichotomiemethode te combineren met software die gewone differentiaalvergelijkingen zoals Scilab numeriek oplost.

4. Door vectoren overgedragen ziekten

4.1 Malaria

We beschouwen in deze sectie een heel eenvoudig model voor malaria, namelijk een variatie op een van de eerste modellen voorgesteld door Ronald Ross (1911) met een populatie van periodieke vectoren. Laten we de volgende notaties introduceren: $S(t)$ is de gezonde menselijke bevolking, $I(t)$ de besmette menselijke bevolking, $P = S(t) + I(t)$ de totale menselijke bevolking. Evenzo $s(t)$ is de gezonde vectorpopulatie, $i(t)$ de geïnfecteerde vectorpopulatie en $p(t) = s(t) + i(t)$ de totale vectorpopulatie. Daarnaast worden de volgende parameters in overweging genomen: α is de genezingsnelheid van mensen; β is de frequentie waarmee de vectoren bijten; q (of q') is de kans op overdracht van de vector naar de mens (of van de mens naar de vector); $\lambda(t)$ is het aantal nieuwe volwassen vectoren dat per tijdseenheid tevoorschijn komt, wat een functie is θ -periodiek; μ is de vectorsterfte. Het model is als volgt:

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

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

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

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

Door (34) en (35) toe te voegen, zien we dat $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$. We gaan ervan uit dat $p(t)$ wordt gegeven door

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

Zoals μ bekend is, bepaalt dit $\lambda(t)$. Door het systeem (34) - (37) in de buurt van evenwicht zonder ziekte te lineariseren, verkrijgen we

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

De kern van de bijbehorende operator van de volgende generatie is

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

Het is "cyclisch" van de specifieke vorm (7), met de functies $g_j(x)$ ($(1 \leq j \leq 2)$) van het formulier (10) en $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. Formule (20) geeft

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

voor $j \in \mathbb{Z}$. Eindelijk (31) is van de vorm

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

Dit is de laagste orde correctie voor formule (1). Merk op dat we ongelijkheid hebben

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

De bovengrens wordt bereikt wanneer $\alpha \simeq \mu \gg \omega$. We komen dus tot de volgende conclusie:

De eerste term in de formule voor R_0 is hetzelfde als voor een populatie p vector constant maar met p vervangen door de gemiddelde vectorpopulatie p_0 . De maximale relatieve correctie als gevolg van de tweede termijn is $\varepsilon^2/8$ en neigt altijd af te nemen R_0 . Het is dus iets moeilijker voor een door vectoren overgedragen ziekte om een populatie met fluctuaties binnen te dringen.

We herinneren ons ook twee fundamentele eigenschappen van R_0 in het kader van door vectoren overgedragen ziekten: een epidemie kan zich ontwikkelen als en slechts als $R_0 > 1$; een epidemie kan worden voorkomen als de bevolking $p(t)$ van vectoren wordt uniform gedeeld door R_0 het hele jaar door.

4.2 De chikungunya-epidemie in Réunion

Chikungunya is een virale ziekte die lijkt te leiden tot blijvende immuniteit. Als we ook rekening willen houden met de incubatietijd bij mensen en vectoren, lijkt het volgende model geschikt:

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

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

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

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

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

waar $e(t)$ (respectievelijk $E(t)$) is de populatie van geïnfecteerde maar niet-infectieuze (respectievelijk menselijke) vectoren, $1/\gamma$ (respectievelijk $1/\delta$) is de gemiddelde incubatietijd in vectoren (respectievelijk mensen) en $R(t)$ is de menselijke immunopopulatie. Merk op dat de kans op overdracht in de compartimenten e en E zijn nietig en die in de compartimenten i en I gelijk aan 1. De totale menselijke bevolking $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ is constant, terwijl de totale vectorpopulatie $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ is oplossing van $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$.

Dit model wordt gebruikt om de reproduceerbaarheid voor de chikungunya-epidemie van 2005 en 2006 in Réunion te schatten. Omdat de fluctuaties van de vectorpopulatie onbekend zijn, nemen we de eenvoudige vorm aan $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$, wat niet al te onredelijk is als we de temperatuur- en neerslagcurven in Réunion observeren (Figuur 1b), waarbij de twee rond februari één jaar maximum hebben en rond juli een minimum. Dus de periode $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$ is een jaar oud en we kunnen nemen $\phi = \frac{2\pi}{12}$. De functies $s(t)$ kan sindsdien uit het systeem worden verwijderd (42) - (45) $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$. De andere waarden van de parameters die voor de simulatie worden gebruikt, zijn samengevat in tabel 1. Merk bijvoorbeeld op dat (chikungunya.net, # 83) verwijst naar vraag 83 in de lijst met veelgestelde vragen op de site chikungunya.net, een site plaats door epidemiologen gewijd aan de chikungunya-epidemie in Réunion.

De incubatie bij mensen duurt naar schatting tussen 3 en 7 dagen (Duhamel et al., 2006, p. 6) of tussen 4 en 7 dagen (chikungunya.net, # 101). Maar volgens (# 156) kunnen mensen 2 of 3 dagen voor de symptomen besmettelijk worden. We hebben daarom gekozen voor 4 dagen voor de incubatietijd. De infectieuze periode na symptomen bij mensen wordt geschat op ongeveer 5 dagen (Duhamel et al., 2006, p. 7) of tussen 5 en 7 dagen (# 49,52). Gezien de vorige opmerking, nemen we een waarde van 7 dagen voor de hele besmettelijke periode.

Geschat wordt dat de incubatietijd in vectoren tussen 9 en 14 dagen ligt (chikungunya.net, # 83), tussen 4 en 5 dagen (# 253) of tussen één en twee weken (# 395). We kozen voor 7 dagen. Eenmaal geïnfecteerd, lijken de vectoren geïnfecteerd te blijven totdat ze afsterven (# 83). Geschat wordt dat de levensduur van een volwassen vector tussen 4 en 10 weken (# 83) of "meerdere" weken (# 404) ligt. We kozen voor een maand. De vector kan tijdens zijn leven 5 of 6 keer bijten (# 404): we kozen voor gemiddeld één beet per 4 dagen. Het is niet bekend of de geïnfecteerde vector het virus naar zijn eieren kan overdragen (# 83/385/442): ons model houdt geen rekening met deze mogelijkheid.

Infectie bij de mens leidt tot een toestand van immuniteit (# 10/385), die waarschijnlijk minstens enkele jaren aanhoudt omdat niemand tijdens de epidemie in Réunion tweemaal lijdt aan chikungunya. Asymptomatische gevallen vertegenwoordigen volgens (# 385) tussen 10 en 15% van de gevallen, maar lijken niet te zijn opgenomen in de schatting van het aantal gevallen in figuur 1; er wordt in het model geen rekening mee gehouden.

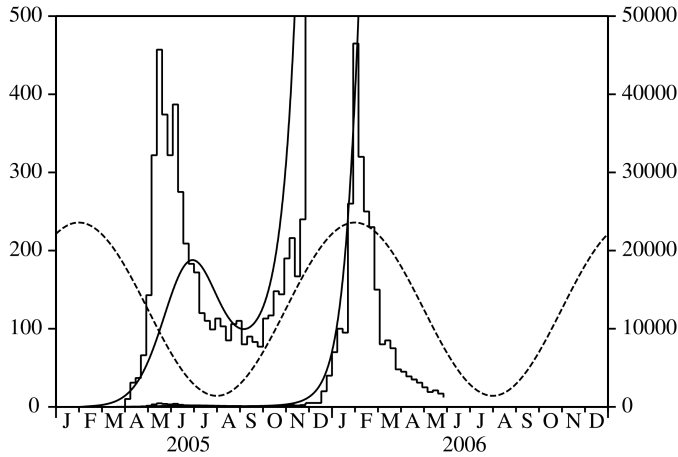
Tabel 1. Parameterwaarden gebruikt voor de simulatie

parameter	symbool	waarde
incubatietijd in vectoren	$1/\gamma$	7 dagen
vector leven	$1/\mu$	1 maand
incubatietijd bij mensen	$1/\delta$	4 dagen
infectieuze periode bij de mens	$1/\alpha$	7 dagen
periode tussen twee happen	$1/\beta$	4 dagen
bevolking van Réunion	P	785 000
seizoensverschuiving	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

Het eerste geval van chikungunya in Réunion werd op 22 februari 2005 ontdekt. Waarschijnlijk werd het geïmporteerd uit de Comoren, waar al enkele duizenden mensen waren besmet. Rekening houdend met de incubatietijd en de duur van de infectie, wordt voor de simulatie aangenomen dat een mens in compartiment E aan het begin van de vijfde week van 2005 de bevolking van La Réunion binnenkomt. de simulatie van het model tot begin februari 2006, dat wil zeggen tot de implementatie van een grootschalige vectorcontrole na de hoge piek; deze controle is niet inbegrepen in het model. Aangenomen wordt dat kleine vectorcontrole vóór deze datum in het model te verwaarlozen is.

De parameters p_0 en ε voor de vectorpopulatie zijn onbekend en moeten worden geschat met behulp van de epidemische curve (Figuur 1). Laten we definiëren $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ en $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$. Met behulp van een rudimentaire methode van vallen en opstaan, vinden we een juiste aanpassing aan de epidemische curve, gezien de eenvoud van het model, met een maximaal aantal beten dat een mens per week ontvangt gelijk aan $\beta p_{\max}/P = 1,2$ en een minimum aantal beten per mens per week gelijk aan 6% van dit maximum, d.w.z. $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (figuur 3). We halen

hieruit $p_{\max}, p_{\min}, p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$ en $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$. Digitaal, $\varepsilon \simeq 0,887$. We kunnen dat gemakkelijk verifiëren $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ blijft positief omdat $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$.



Figuur 3. Parameterschatting p_0 en ε door de door het model geproduceerde vloeiende curve aan te passen aan de epidemische curve vóór de grootschalige vectorcontrole van februari 2006. De gestippelde curve toont de veronderstelde variatie van de vectorpopulatie (zonder schaal).

Nu alle parameters van dit model zijn vastgesteld, gaan we over tot het schatten van de reproduceerbaarheid. Door vergelijkingen (43) en (44) in de buurt van evenwicht zonder ziekte te lineariseren, verkrijgen we

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

De kern van de bijbehorende operator van de volgende generatie is

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

Het is "cyclisch" en heeft de bijzondere vorm (7) met $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$, terwijl de functies $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) hebben de vorm (10). Dus $\mathcal{G}(x)$ wordt gegeven door (11), $\widehat{\mathcal{G}}(x)$ door (14) en G_k door (20).

Met de numerieke waarden van de parameters zoals hierboven, krijgen we $R_0 \simeq 3,4$ met een van de vier methoden in sectie 3. Het programma kan worden gedownload vanaf

www.ummiscio.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci.

De onderstaande tabellen tonen de convergentie van de eerste drie methoden. De eerste methode (paragraaf 3.1) lijkt langzamer te convergeren dan de andere. Dit komt waarschijnlijk omdat het de functie vervangt $f(t)$ door een trapfunctie $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$, wat geen goede benadering is voor het specifieke geval waarin $f(t)$ is sinusvormig. De tweede methode (paragraaf 3.2) maakt gebruik van de Fourier-coëfficiënten f_k van $f(t)$, wat in ons specifieke geval eenvoudig is $f_0 = 1, f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ en $f_k = 0$ voor $|k| > 1$. Hierdoor is de convergentie van de methode erg snel. Deze twee methoden vereisen de berekening van de spectrale straal van een bepaalde matrix. Integendeel, de derde methode (paragraaf 3.3) vereist alleen elementaire bewerkingen en zou bijna met een eenvoudige rekenmachine kunnen worden uitgevoerd. Onthoud dat κ is het aantal termen dat we behouden in de uitdrukking van R_0 in een reeks bevoegdheden van ε . We kunnen zien dat de benadering gegeven door formule (1), met p vervangen door het gemiddelde p_0 van de vectorpopulatie komt overeen met $\kappa = 0$ in de tabel. Het verschil met de "exacte" waarde van R_0 is van 14%. Als we de term bestelling opnemen ε^2 net als in formule (31) wordt het verschil verkleind tot 2% zelfs als ε is niet erg klein. De convergentie van de vierde methode (paragraaf 3.4) wordt bepaald door de discretisatie van de differentiaalvergelijking. Het is de differentiaalvergelijkingsopllosser die dit in het algemeen regelt. Met Scilab kunt u gemakkelijk de juiste waarde vinden $R_0 \simeq 3,389$ na een aantal dichotomie-iteraties.

Convergentie van de eerste methode:

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

Convergentie van de tweede methode:

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

Convergentie van de derde methode:

κ	0	2	4	10	12
R_0	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Laten we herhalen: de numerieke waarde die is verkregen voor R_0 want de epidemie van chikungunya moet niet al te serieus worden genomen, aangezien de waarden van de parameters onnauwkeurig zijn en gezien de eenvoud van de hypothese (2). We kunnen dit zien als een oefening om de verschillende numerieke methoden te testen, als een inspiratiebron om de theorie te ontwikkelen, of als een eerste poging om te modelleren terwijl we wachten op veldonderzoeken over de populatieschommelingen van *Aedes albopictus*.

5. Afsluitende opmerkingen

5.1 Andere toepassingen

Epidemische modellen met $n = 1$

Overweeg een epidemisch model met een geïnfecteerd compartiment en een kern van de vorm

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

Dus $G(x) = g(x)$ zoals reeds vermeld in sectie 2 en R_0 kan worden benaderd door formule (31). De kern (46) verschijnt bijvoorbeeld in SIS / SIR / SIRS-epidemiemodellen met een sinusoidaal contactpercentage.

Als de besmettelijke periode exponentieel wordt verdeeld zoals in (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov en Piccardi, 1994), dan $G(x) = a e^{-bx}$ en dat kunnen we gemakkelijk verifiëren $G_0 = a/b$ en dat de coëfficiënt van ε^2 in (31) wordt geannuleerd, zodat $R_0 \simeq a/b$. Met dezelfde definitie van R_0 die van het huidige artikel (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5) toonde de exacte formule $R_0 = a/b$ in dit geval. Natuurlijk is dit "resultaat" al lang opgemerkt, aangezien de kern (46) verschijnt in verband met de vergelijking

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

die we expliciet kunnen oplossen en waarvoor we gemakkelijk kunnen aantonen dat de nul-evenwichtstoestand instabiel is als en alleen als $a/b > 1$. Naar analogie met het triviale geval waar $\varepsilon = 0$, hebben verschillende auteurs geposeerd $R_0 = a/b$ heb dat als definitie opgemerkt R_0 was het tijdgemiddelde van de functie $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$, en was van mening dat deze gemiddelde eigenschap geldig bleef voor meer gecompliceerde modellen; dit is niet het geval.

Als de besmettelijke periode een constante is τ vastgesteld zoals in (Cooke en Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), vervolgens $G(x) = a$ voor $x < \tau$ en $G(x) = 0$ voor $x > \tau$. Dus $G_0 = a\tau$, $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$, en (31) geeft

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

Deze formule laat zien dat, in tegenstelling tot het malariamodel in paragraaf 4.1, de seizoensgebondenheid kan toenemen of afnemen R_0 , volgens de numerieke waarde van $\omega\tau$. Merk op dat voor het uitzonderlijke geval waar $\omega = 2\pi$ en $a = 1$ overwogen door (Cooke en Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), zegt de formule (47) dat $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$ wanneer $\tau = 1$. We verwachten de exacte formule te hebben $R_0 = 1$ voor alles ε wanneer $\tau = 1$, aangezien (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) hebben aangetoond dat er periodieke oplossingen bestaan voor het volledige niet-lineaire epidemische model, al dan niet als $\tau > 1$.

Epidemische modellen met $n = 2$

Overweeg een epidemisch model met twee geïnfecteerde compartimenten die, eenmaal gelineariseerd in de buurt van evenwicht zonder ziekte, de vorm aanneemt

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

Merk op dat het systeem (38) van dit formulier was. De kern van de bijbehorende operator van de volgende generatie is

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

Formule (31) geeft

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

Een voorbeeld van dit type is het malariamodel van (Anderson en May, 1991, p. 404). De numerieke waarden die in deze referentie worden gebruikt, zijn: $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ per jaar, $a_2 = 20 \times 25$ per jaar, $b_1 = 50$ per jaar en $b_2 = 4$ per jaar. De vier numerieke methoden van sectie 3, evenals de benaderde formule (49), geven $R_0 \simeq 49,4$. Merk op dat de laagste ordertermijn is $\rho_0 = 50$.

Een ander voorbeeld is het SEIR- of SEIRS-epidemiemodel met een sinusoidaal contactpercentage dat bijvoorbeeld wordt overwogen in (Schwartz en Smith, 1983; Aron en Schwartz, 1984; Kuznetsov en Piccardi, 1994) (Altizer et al., 2006, box 1) en (Ma en Ma, 2006, §4). De numerieke waarden die worden gebruikt door (Ma en Ma, 2006, §4) zijn: $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$, en $b_2 = 0,99$ (eenheden niet gespecificeerd). Numerieke simulatie heeft aangetoond dat in dit geval geen epidemie kan worden vastgesteld. Maar met $\varepsilon = 0$, merkten de auteurs op $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. De conclusie was dat het gemiddelde van de contactfrequentie niet de juiste manier is om de epidemiedrempel te bepalen. Inderdaad, de vier numerieke methoden van sectie 3 geven $R_0 \simeq 0,973 < 1$ voor $\varepsilon = 0,8$. De geschatte formule (49) geeft $R_0 \simeq 0,974$.

Een ander voorbeeld is het model voor cholera met een sinusoidaal contactpercentage met water of een sinusoidaal besmettingspercentage met water (Codeço, 2001). Deze referentie behandelt ook het geval waar de coëfficiënt b_2 wat de mate van verdwijning van *Vibrio cholerae* in water vertegenwoordigt, is een sinusoidale functie van tijd. Dit artikel biedt in het laatste geval geen benaderende formule voor reproduceerbaarheid, maar R_0 kan nog steeds numeriek worden berekend met bijvoorbeeld de methode in paragraaf 3.4.

We noemen ook het "vermoeden" van (Moneim en Greenhalgh, 2005), wat suggereert dat de reproduceerbaarheid (met een drempelwaarde van 1) voor een SEIRS-model met een vaccinatie en een periodiek contactpercentage wordt berekend door een eenvoudige formule na het nemen het gemiddelde van de coëfficiënten van het gelineariseerde systeem over een periode. Deze referentie geeft geen numeriek voorbeeld. Maar als we aannemen dat de contactsnelheid constant is en dat de vaccinatiesnelheid zodanig is dat de vatbare populatie in de ziektevrrije situatie sinusoidaal is, dan $K(t, x)$ heeft precies de vorm (48) en R_0 wordt gegeven door (49). Als de middeling correct was, mag het resultaat niet afhangen van ε . Dus de "gok" lijkt verkeerd.

5.3 De stochastische casus

Gezien de omvang van de geïnfecteerde menselijke populatie aan het begin van de winter, zou het nuttig zijn voor de chikungunya-epidemie in Réunion om een schatting te hebben van de kans dat de epidemie als gevolg van de winter zal uitsterven. Om deze vraag te beantwoorden, hebben we uiteraard een stochastisch model nodig. Maar stochastische modellen voor door vectoren overgedragen ziekten met seizoensinvloeden zijn moeilijk te analyseren. In deze sectie laten we het verband zien tussen de kans op uitsterven op het moment t en reproduceerbaarheid R_0 met een heel eenvoudig epidemisch model met seizoensinvloeden.

Overweeg het proces van geboorte en dood met coëfficiënten $a(t)$ en $b(t)$ wie zijn θ -periodiek:

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

en $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$. Hier $W_k(t)$ is de kans dat k mensen besmet zijn op het tijdstip t . Als Z geïnfecteerde mensen ($Z \geq 1$) worden geïntroduceerd of aanwezig op tijdstip T , dan $W_Z(T) = 1$ en $W_k(T) = 0$ voor $k \neq Z$. De waarschijnlijkheid $W_0(t)$ uitsterven op tijdstip t wordt berekend door het oplossen van de partiële differentiaalvergelijking van de eerste orde die is geverifieerd door de opwekfunctie $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t)x^k$. Het resultaat, gegeven door (Bartlett, 1960), blijft geldig, zelfs als $a(t)$ en $b(t)$ zijn niet periodiek:

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

Merk op dat de verwachting $I(t)$ het aantal geïnfecteerde mensen op dat moment t wordt gegeven door

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

Zoals we kunnen raden met deze differentiaalvergelijking, en zoals getoond (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5) voor functies $a(t)$ en $b(t)$ die periodiek zijn, reproduceerbaarheid R_0 gedefinieerd in sectie 2 wordt gegeven door

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

Merk op dat als $R_0 < 1$, dus $W_0(t) \rightarrow 1$ wanneer $t \rightarrow +\infty$: de epidemie eindigt. Als $R_0 > 1$, dus

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

en de kans is groot dat de epidemie aanhoudt.

Dus reproduceerbaarheid R_0 dient ook als een drempel tussen enerzijds de situatie waarin de epidemie uitsterft met een waarschijnlijkheid gelijk aan 1 ongeacht het initiële tijdstip van introductie van de eerste geïnfecteerde zaak, en anderzijds de situatie waarin de epidemie 'gedoofd' met een waarschijnlijkheid strikt tussen 0 en 1 en afhankelijk van de begintijd. We kunnen hopen op een vergelijkbaar drempelverschijnsel voor stochastische vectorziekte modellen met seizoensgebondenheid. Maar er is meer werk nodig om dit punt te verifiëren.

Merk op dat deze sectie de introductie van een tijdsafhankelijke reproductiviteit vermijdt. $R_0(t)$, Bijvoorbeeld gedefinieerd in het geval van door vectoren overgedragen ziekten door formule (1) met p vervangen door $p(t)$. Deze uitdrukking lijkt een goede kandidaat om de invasie te bespreken als functie van het tijdstip van introductie van de ziekteverwekker. Maar het voorbeeld van (Hale, 1980, p. 121) genoemd in (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 149) suggereert al dat het volgende geval mogelijk kan gebeuren: $R_0(t) < 1$ voor alles t maar de ziektevrrije balans is onstabiel, dat wil zeggen $R_0 > 1$ met R_0 gedefinieerd zoals in dit artikel. Anderszins, R_0 is over het algemeen niet het tijdgemiddelde van " $R_0(t)$ " (Op enkele uitzonderingen na, zoals het geval waar $K(t, x) = a(t)e^{-bx}$ onderzocht in rubriek 5.1.1). Biologisch gezien hangt de capaciteit voor de invasie van een ziekteverwekker in een seizoensafhankelijke omgeving uiteraard af van de datum van introductie van de ziekteverwekker gedurende het jaar. Daar wordt de invasie volledig door bepaald R_0 bij deterministische modellen geeft dit, in tegenstelling tot stochastische modellen, de indruk dat deterministische modellen simpelweg niet geschikt zijn om de invasie te bespreken volgens de introductiedatum van de ziekteverwekker.

Bijlage

Uitgaande van de definitie (9) van $G(x)$ en uitgaande van (10), laten we (11) zien door inductie. Natuurlijk verliezen we in het algemeen niet door dat te veronderstellen $a_j = 1$ voor alles j . Voorn $n = 2$, blijkt uit een simpele berekening

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

Stel dat (11) waar is voor een bepaald geheel getal n . Dus

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

Merk op dat de tweede som van de laatste regel de ontbinding is in eenvoudige elementen van de rationele breuk in λ_{n+1}

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

Dus

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

en formule (11) geldt voor $n + 1$.

Referenties

- 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
- 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., Regges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatrous, I., 2006. Mission d’appui bij la lutte contre l’épidémie de chikungunya bij la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris. 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.
- 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
- 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 bij la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13. 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.