

Sulla dimensione finale delle epidemie con stagionalità

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portogallo
Centro per la matematica e le applicazioni fondamentali, Università di Lisbona, Portogallo

riassunto

Per prima cosa studiamo un sistema SIR di equazioni differenziali con coefficienti periodici che descrive un'epidemia in un ambiente stagionale. A differenza di un ambiente costante, la dimensione finale dell'epidemia potrebbe non essere una funzione crescente della riproducibilità \mathcal{R}_0 . Inoltre, possono verificarsi grandi epidemie anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. Ma come in un ambiente costante, la dimensione finale dell'epidemia converge a 0 se $\mathcal{R}_0 < 1$ e se la frazione iniziale di persone infette converge a 0. La dimensione finale dell'epidemia è maggiore della frazione $1 - 1/\mathcal{R}_0$ della popolazione iniziale non immune se $\mathcal{R}_0 > 1$. In sintesi, la riproducibilità mantiene la classica proprietà della soglia ma molte altre proprietà non sono più vere in un ambiente stagionale. Questi risultati teorici dovrebbero essere tenuti a mente quando si analizzano i dati per le malattie emergenti trasmesse da vettori (virus del Nilo occidentale, dengue, chikungunya) o sospese nell'aria (SARS, influenza pandemica). Tutte queste malattie sono influenzate dalla stagionalità.

1. Introduzione

Considera il seguente sistema SIR, che descrive un'epidemia:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

Tasso di contatto $\beta(t)$ e il tasso di guarigione $\gamma(t)$ sono funzioni continue, positive e periodiche del periodo τ . Qua

- $S(t)$ è la frazione salutare della popolazione
- $I(t)$ è la frazione infetta
- $R(t)$ è la frazione che è guarita dall'infezione ed è immune.

Quindi abbiamo $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Considera la condizione iniziale

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

con $i > 0$, $r \geq 0$ e $i + r < 1$. Si noti che casi banali $i = 0$ e $i + r = 1$ sono esclusi e che il caso particolare in cui $r = 0$ corrisponde a una malattia emergente per la quale la popolazione non ha immunità. Definiamo

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t).$$

$R^* - r$ è la dimensione finale dell'epidemia. R^* dipende dalle funzioni $\beta(t)$ e $\gamma(t)$ e parametri t_0 , i e r . Per enfatizzare questa dipendenza, possiamo scrivere $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. Il sistema (1) con $\beta(t)$ γ periodico e costante può essere usato per malattie virali come l'influenza e la SARS, che sono trasmesse per via aerea e si diffondono su una scala temporale rapida in relazione ai processi demografici e al periodo di immunità.

Se i coefficienti $\beta(t)$ e $\gamma(t)$ sono costanti, il sistema (1) è il sistema semplificato di Kermack e McKendrick (1927) (Thieme, 2003). In questo caso, esiste una formula implicita per R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r. \quad (3)$$

$\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ è riproducibilità. Ne consegue che R^* è una funzione crescente di \mathcal{R}_0 , indipendente da t_0 e una funzione crescente di i . Tutte queste proprietà sono in qualche modo intuitive. abbiamo $R^* \rightarrow r$ Se $\mathcal{R}_0 < 1$ e $i \rightarrow 0$. abbiamo

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

Se $\mathcal{R}_0 > 1$, come possiamo facilmente verificare studiando il lato sinistro di (3). Vedi anche (Thieme, 2003, Teorema 18.6). R^* converge se $i \rightarrow 0$ verso un limite positivo se $\mathcal{R}_0 > 1$. Nel caso di una malattia emergente in cui $r = 0$, questo limite può essere identificato con sieroprevalenza dopo la fine dell'epidemia. Quindi (3) fornisce una stima di \mathcal{R}_0 . Ciò fornisce una stima della copertura vaccinale necessaria per prevenire un'epidemia della stessa malattia in altre regioni con caratteristiche simili. (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer e Ouifki, 2007; Wang e Zhao, 2008; Bacaër, 2009) hanno studiato il problema di definire la riproducibilità per i sistemi periodici. In sintesi, abbiamo per il sistema (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1-r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

In effetti, linearizzando (1) vicino all'equilibrio senza malattia ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), Lo vediamo

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1-r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ è ovviamente la soglia per questa semplice equazione lineare periodica. Ma possiamo anche dimostrarlo \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale dell'operatore integrale di prossima generazione nello spazio delle funzioni continue periodiche

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t-x) dx.$$

$K(t, x) = \beta(t)(1-r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ è il tasso di produzione di casi secondari al momento t da una persona infetta al momento $t-x$ (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5). Questo punto di vista è vicino alla definizione "normale" di riproducibilità in un ambiente costante come il numero medio di casi secondari prodotti da un caso iniziale. Ma la stagionalità introduce un livello di complessità simile a quello dei modelli epidemici strutturati per età, per i quali la riproducibilità è il raggio spettrale di un operatore integrale (Diekmann e Heesterbeek, 2000). È anche facile vedere che la riproducibilità è l'unico numero reale positivo per il quale il seguente sistema lineare periodico ha un moltiplicatore di Floquet dominante pari a 1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

Vedi (Bacaër, 2007, §3.4) e (Wang e Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 appare anche nell'analisi dei processi periodici di nascita e morte (Bacaër, 2007, §5.2). Si noti che chiamiamo riproducibilità ciò che alcuni autori chiamerebbero riproducibilità effettiva. Manterrebbero \mathcal{R}_0 per il quoziente $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. In tutti i casi, la riproducibilità non dipende dalla condizione iniziale.

Nella sezione 2, iniziamo studiando quali proprietà del sistema semplificato di Kermack e McKendrick rimangono vere nel caso periodico. Si scopre che R^* potrebbe non essere una funzione crescente della riproducibilità, che è una funzione periodica dell'istante iniziale e che potrebbe non essere una funzione crescente di i . La prima e la terza di queste osservazioni sono in qualche modo controintuitive. La prima osservazione implica che potrebbe essere impossibile stimare la riproducibilità dai dati di sieroprevalenza. Le simulazioni mostrano anche che possono verificarsi grandi epidemie anche quando $\mathcal{R}_0 < 1$. Ciò si verifica se la malattia viene introdotta durante un periodo favorevole, se la frazione iniziale delle persone infette non è troppo piccola, se la stagionalità è sufficientemente marcata e se il periodo medio di infezione è breve rispetto a una stagione. L'epidemia di chikungunya del 2007 in Italia è stata forse un caso del genere (ECDC, 2009). Non si deve concludere che la riproducibilità sia > 1 semplicemente osservando un picco epidemico e si dovrebbe prestare attenzione a come viene definita la riproducibilità se la stagionalità è importante. Le simulazioni mostrano anche che la dimensione finale dell'epidemia può essere molto sensibile ai piccoli cambiamenti nella riproducibilità. Questo può spiegare perché è così difficile prevedere il futuro di un'epidemia influenzata dalla stagionalità. Ciò è stato notato durante l'epidemia di Chikungunya nel 2005 e 2006 a Reunion.

Mostriamo nella Sezione 3 che, come nel sistema semplificato di Kermack e McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ è una soglia per il sistema periodico non lineare (1). Lo dimostriamo più precisamente

- $R^* - r \rightarrow 0$ Se $\mathcal{R}_0 < 1$ e $i \rightarrow 0$.
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ Se $\mathcal{R}_0 > 1$ e $0 < i < 1-r$.

Si noti che nel caso in cui $\mathcal{R}_0 > 1$, noi abbiamo $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$. Quindi l'epidemia divide la popolazione non immune iniziale per un numero maggiore di \mathcal{R}_0 . In un certo senso, è come la teoria classica della vaccinazione per sistemi con coefficienti costanti (Anderson e maggio 1991). Teoremi di soglia simili sono stati o possono essere dimostrati per varie generalizzazioni del sistema semplificato di Kermack e McKendrick (1927) (Thieme, 2003; Diekmann e Heesterbeek, 2000; Anderson e maggio 1991; Ma e Earn, 2006; Arino et al. , 2007). Ma il nostro metodo dimostrativo sarà diverso perché non possiamo trovare un'equazione per la dimensione finale simile a (3) quando il sistema ha coefficienti periodici. Mostriamo anche nella sezione 3 che il teorema di soglia rimane valido per un sistema periodico SEIR e per un sistema periodico che descrive una malattia trasmessa da vettori. La riproducibilità è definita e calcolata ogni volta come in (Bacaër, 2007, §3.4). Vedi anche (Wang e Zhao, 2008).

2. Simulazioni numeriche

Per renderlo semplice e a causa dell'attuale interesse per l'influenza pandemica, utilizziamo il sistema (1), sebbene la discussione sarà estesa anche a una malattia trasmessa da vettori, la chikungunya. Possiamo verificare che osservazioni qualitative simili rimangano valide per il sistema di §3.3. Consideriamo quindi (1) con ad esempio $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$. $\tau = 1$ rappresenta la

stagionalità e non può essere modificato. Si presume in questa sezione che $r = 0$, come con una malattia emergente, e stiamo studiando come R^* dipende da altri parametri: $\bar{\beta}$, ε , γ , t_0 e i .

La Figura 1a mostra che la dimensione finale dell'epidemia R^* potrebbe non crescere con la riproducibilità $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. I valori dei parametri sono $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ settimana = $1/52$ anno, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-3}$ e abbiamo preso due valori per $\bar{\beta}$ che corrispondono a $\mathcal{R}_0 = 2$ e $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Con il più alto valore riproduttivo, l'epidemia si verifica durante la stagione sfavorevole $0,5 < t/\tau < 1$, quando $\beta(t)$ è inferiore alla media. Quando arriva la stagione favorevole ($1 < t/\tau < 1,5$), l'offerta di persone sane è già notevolmente ridotta in modo che non si verifichino nuove epidemie. Per il più piccolo valore riproduttivo, l'offerta di persone sane non è stata sufficientemente avviata, si sta verificando una seconda ondata epidemica e la dimensione finale dell'epidemia è maggiore. Quest'ultima situazione è esattamente ciò che è accaduto nel 2005 e 2006 a Reunion, una piccola isola nell'Oceano Indiano che è un territorio francese d'oltremare. Un primo piccolo picco si è verificato nel maggio 2005, poco prima dell'inizio dell'inverno meridionale. L'epidemia ha attraversato l'inverno a un livello basso. Un secondo picco epidemico molto più grande si è verificato all'inizio dell'estate successiva nel gennaio 2006 e ha infettato circa 250.000 persone, vale a dire un terzo della popolazione dell'isola. Infine, si noti che se la dimensione finale dell'epidemia non è una monotona funzione crescente di riproducibilità, è impossibile stimare la riproducibilità dai dati di sieroprevalenza. Tuttavia, lo mostreremo nella sezione 3 $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Quindi almeno lo sappiamo $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$, che dà un limite superiore per la riproducibilità.

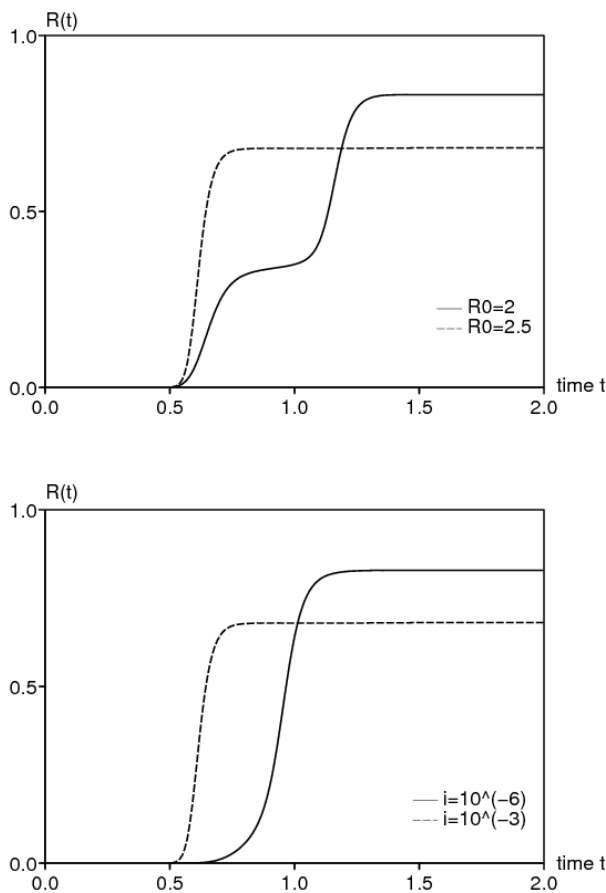


Figura 1. La dimensione finale dell'epidemia potrebbe non crescere: a) con riproducibilità \mathcal{R}_0 ; b) con la frazione iniziale i di persone infette.

Allo stesso modo, la Figura 1b mostra che la dimensione finale dell'epidemia potrebbe non aumentare con la frazione iniziale i delle persone infette. I valori dei parametri sono $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ anno, $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (che determina $\bar{\beta}$). Abbiamo preso $i = 10^{-6}$ e $i = 10^{-3}$. Ancora, $i = 10^{-6}$ riduce il numero di persone sane più lentamente durante la stagione sfavorevole.

La Figura 2a mostra che sono possibili grandi epidemie anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. I valori dei parametri sono $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ anno, $t_0/\tau = 0$ e $i = 10^{-3}$. Il fatto che $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ e $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ dà un'indicazione di ciò che sta accadendo. Più in generale, (1) lo dimostra $dI/dt < 0$ Se $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. L'epidemia si verifica durante la stagione favorevole e si ferma semplicemente quando arriva il periodo sfavorevole. Il fatto che la frazione iniziale di persone infette non sia troppo piccola ($i = 10^{-3}$) svolge anche un ruolo. In effetti, il teorema di soglia con $r = 0$ mostra che $R^* \rightarrow 0$ Se $i \rightarrow 0$ e $\mathcal{R}_0 < 1$. Da queste osservazioni deduciamo che dovremmo stare attenti prima di affermarlo $\mathcal{R}_0 > 1$ non appena si osserva un picco epidemico.

Nell'estate del 2007, una piccola epidemia di chikungunya si è verificata vicino a Ravenna in Italia. L'estate è la stagione migliore per le zanzare in questa regione e l'epidemia probabilmente non avrebbe mai potuto attraversare l'inverno. A nostro avviso, le stime di riproducibilità, tutte ben al di sopra di 1, presentate durante l'incontro sulla modellizzazione chikungunya presso il Centro europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie (ECDC, 2009) dovrebbero essere esaminate con cautela. Il problema deriva essenzialmente dalla definizione di riproducibilità e dai presupposti del modello. Un modello che presuppone un ambiente costante

simile alle condizioni estive non può spiegare perché l'epidemia si fermi in autunno; è sicuramente inadatto quando l'epidemia dura due anni come in Reunion.

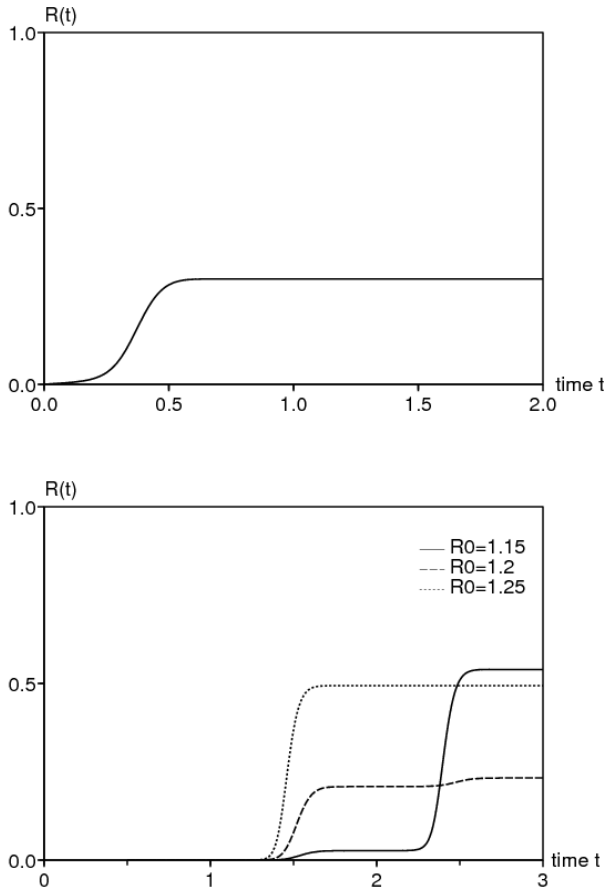


Figura 2. (a) Possono verificarsi grandi epidemie anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. (B) R^* può essere molto sensibile alle piccole variazioni nella riproducibilità.

La Figura 2b mostra che la dimensione finale dell'epidemia può essere molto sensibile alle piccole variazioni nella riproducibilità. I valori dei parametri sono $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ anno, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$, mentre la riproducibilità assume uno dei tre valori: 1.15 (linea continua), 1.2 (tratteggiata) e 1.25 (linea tratteggiata). Otteniamo $R^* \simeq 54\%$ Se $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ Se $\mathcal{R}_0 = 1,2$ e $R^* \simeq 50\%$ Se $\mathcal{R}_0 = 1,25$. In pratica, non è possibile distinguere valori così vicini di riproducibilità. Tuttavia, la dimensione finale dell'epidemia corrispondente varia di un fattore 2. Nei sistemi con coefficienti periodici come (1), prevedere la dimensione finale dell'epidemia sembra molto difficile. È forse una risposta alle critiche dirette contro gli epidemiologi che hanno seguito l'epidemia di Chikungunya a Reunion. Sebbene una rete di sorveglianza abbia seguito attentamente l'epidemia sin dai suoi inizi nell'aprile 2005, gli epidemiologi non sono stati in grado di prevedere il picco maggiore verificatosi a gennaio e febbraio 2006. La popolazione ha quindi messo sotto pressioni dell'Istituto francese di sorveglianza della sanità pubblica, responsabile del monitoraggio delle malattie in Francia e nei suoi territori d'oltremare. Le nostre simulazioni suggeriscono che questa pressione potrebbe essere stata ingiustificata. In un certo senso, le previsioni epidemiche oltre alcune settimane in un ambiente stagionale sono forse incerte quanto le previsioni meteorologiche oltre alcuni giorni. L'analisi delle malattie endemiche in un ambiente stagionale, legata al caos, è una difficoltà diversa da quella qui studiata.

Per la figura 2b, abbiamo scelto $i = 10^{-6}$. In pratica, è difficile stimare la frazione iniziale i di persone infette. Il problema è che il sistema SIR suppone contatti omogenei. Se un'epidemia inizia in una città da un singolo caso iniziale, possiamo pensare che la frazione i sia semplicemente uguale all'inverso della popolazione della città. Ma se la città è grande, potrebbe non essere ragionevole assumere contatti omogenei e si può pensare di usare la popolazione del distretto della città in cui è stato introdotto il caso iniziale. Il problema è lo stesso per le epidemie su una piccola isola come La Réunion ma con circa 800.000 abitanti concentrati lungo la costa.

La Figura 3a studia la dipendenza della dimensione finale dell'epidemia dal momento in cui inizia l'epidemia. Naturalmente, la dimensione finale è sempre una funzione periodica di t_0 poiché il sistema (1) è invariante di un offset di τ nel tempo. I valori dei parametri nella Figura 3a sono $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ settimana o 3 settimane e $i = 10^{-3}$. Dipendenza da t_0 è importante se la riproducibilità è prossima a 1 e se il periodo infettivo è breve rispetto al periodo τ . In tal caso, l'epidemia non può svilupparsi durante la stagione sfavorevole.

La Figura 3b mostra per $\mathcal{R}_0 = 1$ "valore riproduttivo" $V(t_0)$ ("Il valore infettivo" sarebbe un'espressione più appropriata) di un caso iniziale presentato all'epoca t_0 , calcolato con l'equazione linearizzata vicino all'equilibrio senza malattia:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

Consideriamo qui il caso generale, non solo il caso particolare con $r = 0$ e $\gamma(t)$ costante. Ricordiamo che il tasso di crescita asintotica di (4) è $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$ e che è l'unico numero reale per il quale la seguente equazione ha una soluzione periodica diversa da zero

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t)(1 - r)J(t) - \gamma(t)J(t)$$

come possiamo vedere con $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ in (4). (Bacaër e Abdurahman, 2008, §2) hanno mostrato che il valore riproduttivo nei modelli periodici di popolazione lineare nel tempo come (4) non dipende dall'"età" (qui, il tempo trascorso dall'infezione) ed è data da qualsiasi soluzione diversa da zero dell'equazione adiacente

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0)(1 - r)V(t_0) - \gamma(t_0)V(t_0).$$

Questo da

$$V(t_0) = \exp \left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

all'interno di una costante moltiplicativa. Figura 3b rispetto alla Figura 3a dove $\mathcal{R}_0 = 1$ mostra che il valore riproduttivo dà solo una vaga idea della dipendenza della dimensione finale dell'epidemia da t_0 : ci aspettiamo solo il massimo di R^* è raggiunto vicino $t_0 = 0$ e il minimo vicino a $t_0 = 0,5$. Con $\mathcal{R}_0 = 1,5$, l'aspetto di $V(t_0)$ è simile, con un massimo in $t_0 = 0$ e un minimo di $t_0 = 0,5$ (non mostrato) ma la Figura 3a mostra che ciò è fuorviante: gli effetti non lineari diventano significativi. Con un periodo più lungo di infezione ($1/\gamma = 3$ settimane), la differenza tra un'epidemia che inizia in una stagione sfavorevole e un'altra che inizia in una stagione favorevole è meno pronunciata rispetto a quando il periodo di infezione è più breve ($1/\gamma = 1$ settimana).

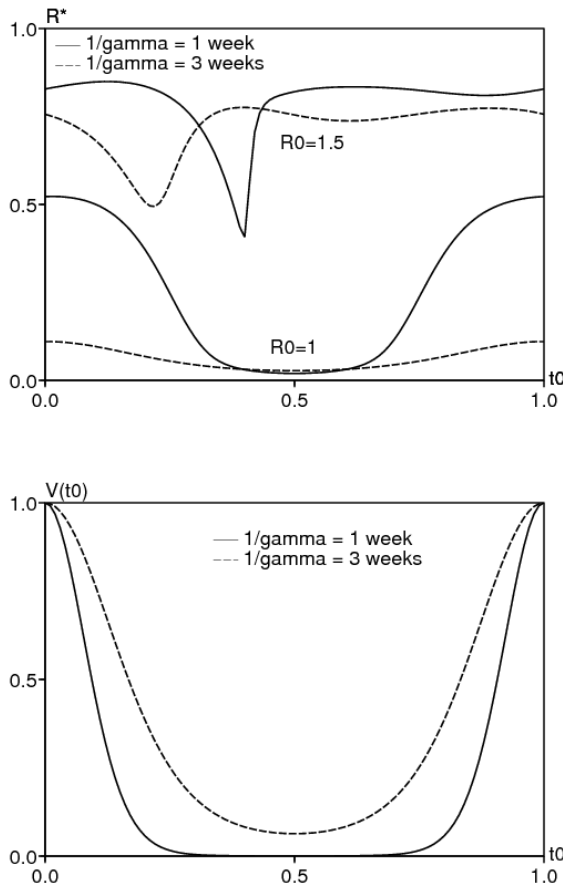


Figura 3. (a) Se \mathcal{R}_0 è vicino a 1, la dimensione finale dell'epidemia dipende fortemente t_0 se il periodo infettivo è breve rispetto alla durata della stagione. (b) "valore riproduttivo" normalizzato $V(t_0)$ dà una vaga idea della dipendenza delle dimensioni finali dell'epidemia da t_0 (qua, $\mathcal{R}_0 = 1$).

Ecco alcuni commenti su un metodo per stimare la riproducibilità dai dati senza usare la dimensione finale dell'epidemia. All'inizio di un'epidemia, $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ e $R \simeq 0$. Quindi abbiamo $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ e $I(t)$ tende a crescere esponenzialmente al ritmo $\beta(t_0) - \gamma$. Questo tasso può essere stimato con l'inizio della curva epidemica. Conoscendo la durata media dell'infezione, possiamo dedurre $\beta(t_0)$ e quindi il quoziente $\beta(t_0)/\gamma$. Ma la nostra analisi mostra che questo quoziente non è correlato alle proprietà di soglia del sistema. Non è quindi un buon candidato essere chiamato "riproducibilità". Se comunque $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$, e se $f(t)$ è noto e periodico con una media pari a 1, quindi possiamo calcolare $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Nota che $\beta(t_0)/\gamma$ sopravvaluta (o sottostima) \mathcal{R}_0 Se $f(t_0) > 1$ (o $f(t_0) < 1$), ovvero se l'epidemia inizia durante un periodo favorevole (o sfavorevole) quando $\beta(t)$ è al di sopra (o al di sotto) della sua media $\bar{\beta}$. Per le malattie sospese nell'aria, è difficile conoscere la

forma di $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ perché è difficile stimare quantitativamente l'influenza della temperatura e dell'umidità sulla trasmissibilità. Per le malattie trasmesse da vettori, è possibile misurare le variazioni stagionali nella popolazione vettoriale. Possiamo quindi stimare la riproducibilità. Vedi ad esempio (Bacaër e Guernaoui, 2006).

3. Teoremi di soglia

3.1 Il sistema periodico S-I-R

Osservazioni preliminari Ne consegue (Thieme, 2003, § A.1) che (1) - (2) ha definito una soluzione unica per tutti i t e che $S(t) > 0$ e $I(t) > 0 \forall t \geq t_0$. Inoltre, la funzione $S(t)$ sta diminuendo, $R(t)$ sta aumentando e $S + I + R = 1$. Quindi abbiamo $S(t) \rightarrow S^*$ e $R(t) \rightarrow R^*$ Se $t \rightarrow +\infty$. Perché $I = 1 - S - R$, Lo vediamo $I(t) \rightarrow I^*$. Ma $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$. Quindi questo integrale converge se $t \rightarrow +\infty$. abbiamo $\bar{\gamma} > 0$ e così $I^* = 0$.

Sotto la soglia. supporre $\mathcal{R}_0 < 1$. Con $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ e $R(t) \geq r \forall t \geq t_0$, noi abbiamo

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Con $I(t_0) = i$, otteniamo

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)] du\right).$$

Ma $dR/dt = \gamma(t)I$ e $R(t_0) = r$. Quindi abbiamo

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

abbiamo

$$\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}] u, \quad u \rightarrow +\infty.$$

Ma $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$ perché $\mathcal{R}_0 < 1$. Quindi l'integrale sul lato destro di (5) converge if $t \rightarrow +\infty$ e

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Quindi abbiamo $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ Se $i \rightarrow 0$.

Sopra la soglia. Assumiamo $\mathcal{R}_0 > 1$. La prova è fatta dall'assurdo. Assumiamo $R^* - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Abbiamo quindi $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Perché $R(t)$ è una funzione crescente, lo vediamo $R(t) \leq R^* \forall t \geq t_0$. Abbiamo quindi

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

con $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$. Più,

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Scegliamo η con $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Perché $I(t) \rightarrow 0$ Se $t \rightarrow +\infty$, possiamo trovare $t_1 > t_0$ con $0 \leq I(t) \leq \eta \forall t \geq t_1$. Ora l'equazione (6) implica questo

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I \quad \forall t \geq t_1.$$

Quindi abbiamo

$$I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du\right), \quad \forall t \geq t_1.$$

A causa della scelta di η , otteniamo $I(t) \rightarrow +\infty$ Se $t \rightarrow +\infty$, che contraddice $I(t) \leq 1$. Abbiamo così $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Un sistema SEIR periodico

Il modello e la definizione di \mathcal{R}_0 . Considera il sistema

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

con $S + E + I + R = 1$ e dove il tasso $\delta(t)$ per passare dal compartimento latente al compartimento infettivo può anche essere periodico $\bar{\delta} > 0$. Considera la condizione iniziale

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

con $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ e $e + i + r < 1$. Se $\lambda > 0$, definiamo $\Phi(t, t_0; \lambda)$ l'operatore di evoluzione associato al sistema lineare periodico del periodo τ

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Il raggio spettrale $\sigma(\lambda)$ di $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ è il moltiplicatore Floquet dominante di (7) e non dipende da t_0 . I coefficienti non diagonali di (7) sono positivi. (Aronsson e Kellogg, 1978, Lemma 2) lo implica $\Phi(t, t_0; \lambda)$ è una matrice positiva $\forall t > t_0$. Più, $\sigma(\lambda)$ è una funzione decrescente di λ (Wang e Zhao, 2008). In (Bacaër, 2007, §3.4) (vedi anche (Wang e Zhao, 2008)), la riproducibilità \mathcal{R}_0 è definito come unico $\lambda > 0$ con $\sigma(\lambda) = 1$.

Alcuni commenti Ne consegue (Thieme, 2003, § A.1) che

- il sistema SEIR periodico ha un'unica soluzione definita per tutte le t
- $S(t) > 0, E(t) > 0$ e $I(t) > 0 \forall t > t_0$.

$S(t)$ diminuisce e converge in S^* . $R(t)$ cresce e converge in R^* . Perché $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$, funzione $I + R$ cresce e converge. Quindi abbiamo $I(t) \rightarrow I^*$. Più, $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ converge se $t \rightarrow +\infty$. abbiamo $\bar{\gamma} > 0$ e così $I^* = 0$. Ma $E = 1 - S - I - R$. Quindi abbiamo $E(t) \rightarrow E^*$. Perché $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$, l'integrale $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ converge. Con $\bar{\delta} > 0$, noi abbiamo $E^* = 0$. Mostriamo $S^* > 0$. Immaginalo $S^* = 0$. Con

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

noi abbiamo $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$. Con disuguaglianze

$$\int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du \leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du,$$

$$\int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du = R(t) - r \leq 1 - r$$

noi abbiamo

$$\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du < +\infty.$$

Abbiamo così $S^* > 0$ e $R^* = 1 - S^* < 1$.

Sotto la soglia. Con $S = 1 - E - I - R$, noi abbiamo

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

dove disuguaglianza tra vettori significa disuguaglianza componente per componente. Quindi abbiamo $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, dove il segno ' indica la trasposizione. Nel caso $\mathcal{R}_0 < 1$, noi abbiamo $\sigma(1) < 1$ e

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

con $K > 0$ e $\xi > 0$ (Hale, 1980, Teorema 7.2). Quindi abbiamo $R^* - r = \int_{t_0}^{\infty} \gamma(t)I(t)dt$ converge a 0 se e e i convergono a 0.

Sopra la soglia. $\mathcal{R}_0 > 1$. Immagina che la seguente disuguaglianza sia falsa: $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. abbiamo

$$1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$$

$$\sigma((1 - r)/(1 - R^*)) > \sigma(\mathcal{R}_0) = 1.$$

Per continuità del raggio spettrale e perché $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

con $\lambda = (1 - r)/(1 - R^* - \eta)$. abbiamo $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ Se $t \rightarrow +\infty$. Quindi abbiamo

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

Perciò,

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

e $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))' \forall t \geq t_1$. In particolare,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

per qualsiasi numero intero $n \geq 1$. Gli autovalori della matrice positiva $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ siano μ_1 e μ_2 . $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ è l'autovalore dominante, secondo il teorema di Perron e Frobenius (Berman e Plemmons, 1979). Secondo la formula di Liouville

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^\tau [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Perché $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$, noi abbiamo $\mu_2 \in \mathbb{R}$ e $0 < \mu_2 < 1$. Secondo il teorema di Perron e Frobenius, si può trovare un autovettore positivo $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ con

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

Noi scegliamo $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ con

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Gli autovettori positivi possono essere associati solo all'autovalore dominante (Berman e Plemmons, 1979, Teorema 2.1.4). Quindi abbiamo $p_{1,2} p_{2,2} < 0$. Quindi possiamo supporre che $p_{2,2} > 0$ e $p_{1,2} < 0$. Definiamo

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

Abbiamo quindi $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ per qualsiasi numero intero $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$ è il determinante di P . Abbiamo quindi

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \\ \mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Perché $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ e $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$, noi abbiamo

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Ma questo contraddice il fatto che $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ se $t \rightarrow +\infty$. Quindi abbiamo $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Un sistema periodico per una malattia trasmessa da vettori

Considera il sistema per la malattia trasmessa da vettori

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S J}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S J}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

con

- $V(t)$: una popolazione periodica di vettori
- H : la popolazione umana totale, $S + I + R = H$,
- J : il numero di vettori infetti,
- δ : mortalità vettoriale,
- β (rispettivamente β'): la velocità con cui mordono i vettori moltiplicata per la probabilità di trasmissione dal vettore all'uomo (rispettivamente dall'umano al vettore).

È un modello ragionevole di epidemia per un arbovirus: dengue, febbre del Nilo occidentale, febbre gialla, chikungunya, ecc. La condizione iniziale è

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

con $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < 1$ e $0 \leq j \leq V(t_0)$. Riproducibilità \mathcal{R}_0 è tale che il seguente sistema ha un moltiplicatore Floquet dominante pari a 1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2007). Alcuni autori preferiscono usare $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. Possiamo dimostrare come in §3.2 che:

- $R^* - r \rightarrow 0$ Se $\mathcal{R}_0 < 1$, $i \rightarrow 0$ e $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ Se $\mathcal{R}_0 > 1$.

Descriviamo brevemente le prove. Nel caso $\mathcal{R}_0 < 1$, questo risulta da

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Nel caso $\mathcal{R}_0 > 1$, noi abbiamo

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

supporre $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$. Abbiamo quindi

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta' (V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Il moltiplicatore Floquet dominante sul lato destro è rigorosamente maggiore di 1. Ciò porta come in §3.2 a una contraddizione con $I(t) \leq 1$. Quindi abbiamo $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$.

4. Conclusione

La nostra analisi mostra che il teorema di soglia per sistemi con coefficienti costanti (con i due casi classici, $\mathcal{R}_0 < 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1$) si generalizza ai sistemi con coefficienti periodici che rappresentano la stagionalità, purché riproducibile \mathcal{R}_0 essere definito come nel nostro lavoro precedente (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer e Ouifki, 2007). In qualche modo inaspettatamente, i sistemi periodici possono provocare epidemie abbastanza grandi anche quando $\mathcal{R}_0 < 1$. La dimensione finale dell'epidemia potrebbe non crescere con \mathcal{R}_0 o con la frazione iniziale i di persone infette.

Queste osservazioni basate su sistemi semplici dovrebbero servire da avvertimento per l'interpretazione delle epidemie influenzate dalla stagionalità. Le epidemie emergenti di malattie trasmesse da vettori, alle quali la teoria del cambiamento climatico presta particolare attenzione, dovrebbero essere analizzate con cautela, come abbiamo visto nel caso della chikungunya in Reunion e in Italia.

Un altro caso interessante oggi è quello dell'influenza pandemica nell'uomo, a seguito di quella negli uccelli. La pandemia del 1918-1919 si verificò in diverse ondate influenzate dalla stagionalità. I tentativi di stimare la riproducibilità per questa pandemia assumevano coefficienti costanti e utilizzavano l'inizio della curva epidemica o la dimensione finale delle epidemie a onda singola. Vedi ad esempio (Vynnycky et al., 2007).

Il nostro lavoro suggerisce che potrebbe essere necessario rivedere queste analisi. La relazione tra \mathcal{R}_0 e il comportamento delle epidemie influenzate dalla stagionalità non è un'ovvia generalizzazione di ciò che è noto nel caso di un ambiente costante.

Grazie

Questo lavoro è iniziato mentre NB stava visitando l'Istituto di Scienze Gulbenkian, con finanziamenti del Consiglio di ricerca portoghese (FCT) e della Commissione europea (MEXT-CT-2004-14338). NB ringrazia anche il Centro europeo per il controllo e la prevenzione delle malattie per l'invito a un incontro sulla modellizzazione della chikungunya.

Riferimenti bibliografici

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.

- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *B. Math. Biol.* 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, *B. Math. Biol.* 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, *Math. Biosci. Eng.* 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, *J. Math. Biol.* 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, *Math. Biosci.* 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) *Ordinary Differential Equations*, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, *Int. J. Epidem.* 36, 881–889.