

Ein Reaktionsdiffusionssystem, das die Ausbreitung der Resistenz gegen ein Malariamedikament modelliert

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy Cedex, Frankreich
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

Malaria Labor, Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, Dakar, Senegal
Cheikh.Sokhna@ird.sn

Zusammenfassung

Wir entwickeln ein mathematisches Modell, das die Ausbreitung der Resistenz gegen ein Malariamedikament darstellt. Resistenzen können sich nur ausbreiten, wenn die Reproduzierbarkeit resistenter Parasiten größer ist als die Reproduzierbarkeit anfälliger Parasiten, was vom Anteil der infizierten Personen abhängt, die mit dem Malariamedikament behandelt werden. Nach einer linearisierten Studie und numerischen Simulationen vermuten wir einen Ausdruck für die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Widerstands. Dies hängt vom Verhältnis der beiden Reproduktivitäten, vom Diffusionskoeffizienten von Mücken, von der Mortalität von mit resistenten Parasiten infizierten Mücken und von der Heilungsrate von nicht immunisierten Personen ab, die mit resistenten Parasiten infiziert sind.

1. Einleitung

Malaria ist eine parasitäre Krankheit, die durch den Stich von Mücken auf den Menschen übertragen wird. Jedes Jahr gibt es mehrere hundert Millionen Fälle von Malaria, die etwa zwei Millionen Todesfälle verursachen. Der Tod kann durch den Einsatz von Malariamedikamenten verhindert werden, aber ihre Wirksamkeit hat in den letzten Jahrzehnten erheblich abgenommen. Tatsächlich überleben Parasiten mit spezifischen Arzneimittelresistenzgenen die Behandlung. Aufgrund dieses selektiven Vorteils und der Mobilität von Menschen und Mücken können sich Gene in Populationen über große Gebiete ausbreiten. (Anderson und May, 1991, S. 608) zeigt somit eine Karte der Ausbreitung der Resistenz gegen Chloroquin, das am häufigsten verwendete Malariamedikament, von den frühen 1960er bis Ende der 1980er Jahre in Südamerika, Südostasien und Afrika. Der Anstieg der Resistenz ist für einen erheblichen Anstieg der Mortalität verantwortlich (Trape et al., 1998). In einigen Gebieten mit einem hohen Prozentsatz an Resistenz gegen Chloroquin haben Gesundheitspersonal Substitutionsmedikamente wie Sulfadoxin-Pyrimethamin verwendet; Es ist aber auch eine Resistenz gegen diese neuen Medikamente aufgetreten (Bloland, 2001). Artemisinin-Derivate, die mit einem traditionellen chinesischen Kraut hergestellt werden, scheinen derzeit die einzigen Malariamedikamente zu sein, die in den nächsten Jahren wirksam sind. Öffentliche Gesundheitsbehörden müssen finden Geld, um unwirksame Medikamente durch wirksame, aber teurere Medikamente zu ersetzen. Es ist auch notwendig, das Auftreten neuer Widerstände zu vermeiden oder zumindest zu verzögern.

Aus theoretischer Sicht kann die Einführung neuer Malariamedikamente als Problem der optimalen Kontrolle eines komplexen dynamischen Systems angesehen werden. Dieses System umfasst Menschen, Mücken, anfällige Parasiten und resistente Parasiten. Es gibt auch wirtschaftliche Zwänge wie die Arzneimittelpreise und das Budget für die Bekämpfung der Malaria. Die Kontrolle kann variabel sein, beispielsweise der Prozentsatz der mit dem neuen Medikament behandelten Malariafälle. Die Modellierung dieser verschiedenen Inhaltsstoffe kann Menschen helfen, die die Gesundheitsbehörden in Ländern mit endemischer Malaria beraten. (Aneke, 2002; Koella und Antia, 2003) haben bereits epidemiologische Modelle für resistente Malaria entwickelt; (Laxminarayan, 2003) untersuchen wirtschaftliche Zwänge. Die in diesen Artikeln verwendeten Modelle enthielten jedoch keine räumliche Dimension oder nur die Form von zwei durch Migrationen verbundenen disjunkten Zonen (Koella und Antia, 2003).

Dieser Artikel stellt ein Modell für die Ausbreitung von Resistenzen in räumlich inhomogenen Populationen vor, lässt jedoch die wirtschaftlichen Aspekte außer Acht. Das Modell beginnt mit einigen resistenten Parasiten, die von Männern in ein Gebiet eingeschleppt wurden, betrachtet das Gebiet dann jedoch als für die Migration geschlossen; Es konzentriert sich auf die Ausbreitung von Widerstand aufgrund der Mobilität von Mücken, die während ihres Lebens einige Quadratkilometer erkunden können. Da die meisten Bisse nachts auftreten, die Aktivitätsperiode weiblicher Anophelinenmücken, die der Überträger von Malaria sind, und da Menschen im Allgemeinen jede Nacht am selben Ort schlafen, wird die menschliche Mobilität in erster Näherung vernachlässigt. Natürlich beinhaltet die Ausbreitung des Widerstands mehrere Phänomene. Einige sind im Modell zu finden. Andere werden weggelassen, um das Modell mathematisch zu analysieren, beispielsweise die Genetik der sexuellen Reproduktion von Parasiten (Hastings, 2001) oder die genetische Variabilität in der menschlichen Bevölkerung (Feng et al., 2004).

Das Modell ist ein System partieller Differentialgleichungen. Es wird angenommen, dass der Flug der Mücken einer Brownschen Bewegung folgt, so dass in den Gleichungen, die die Dichte der Mücken bestimmen, ein klassischer Diffusionsterm erscheint. Das Modell ist aufgrund der Begriffe "Reaktion", die die Übertragung der Krankheit darstellen, nicht linear. Das Modell gehört somit zur Familie der Reaktionsdiffusionssysteme. Diese Systeme wurden auf dem Gebiet der Biomathematik vielfach untersucht. Die ersten Arbeiten gehen auf Ronald A. Fisher (1937) zurück, der sich bereits für die Ausbreitungswelle eines vorteilhaften Gens interessierte. Das Thema entwickelte sich nach dieser Pionierarbeit mit komplexeren mathematischen Werkzeugen (Smoller, 1981), mit komplexeren Modellen und mit neuen Bereichen von Anwendung wie Morphogenese oder die geografische Ausbreitung von Epidemien wie Pest und Tollwut (Murray, 1989). Es scheint jedoch, dass diese Art von Modell noch nicht zur Ausbreitung der Resistenz gegen ein Malariamedikament verwendet wurde. (Ruan und Xiao, 2004) untersuchen ein integrodifferenzielles System zur Ausbreitung von Malaria-Epidemien ohne Resistenz.

Unser System von Reaktionsdiffusionsgleichungen weist progressive Wellen als Lösungen auf, die der geografischen Ausbreitung der Resistenz gegen ein Malariamedikament (Chloroquin, Sulfadoxin-Pyrimethamin oder andere) ähneln. Das Hauptziel dieses Artikels ist es, einen Ausdruck für die Ausbreitungsgeschwindigkeit zu finden. Wir können dann sehen, wie dieser Ausdruck von den Parametern des Modells abhängt, da einige von ihnen durch Entscheidung modifiziert werden können, wie beispielsweise der Anteil f der mit dem Malariamedikament behandelten Personen. Das Ergebnis gibt einen quantitativen Ausdruck der qualitativ bekannten Tatsache, dass die Geschwindigkeit eine zunehmende Funktion von f ist.

Es ist zu hoffen, dass dieser Ausdruck ein besseres Verständnis des komplexeren Problems der optimalen Kontrolle liefert, nämlich das Finden des Resistenzniveaus, oberhalb dessen billige, aber teilweise unwirksame Arzneimittel durch teurere, aber wirksame Arzneimittel ersetzt werden sollten. Diese Frage ist von praktischem Interesse und umstritten (Attaran et al., 2004).

Abschnitt 2 stellt das Modell vor. Wir untersuchen die Gleichgewichtszustände und ihre Stabilität in Abschnitt 3. In Abschnitt 4 linearisieren wir das System und erhalten einen Ausdruck für die Geschwindigkeit der Wanderwellen, die die Ausbreitung der Resistenz gegen Malariamedikamente darstellen. Dieser Ausdruck ist nur gültig, wenn die "lineare Vermutung" korrekt ist (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Numerische Simulationen scheinen die Gültigkeit dieser Vermutung für unser Modell zu bestätigen; Die Ergebnisse werden in Abschnitt 5 erörtert. Aus mathematischer Sicht bleibt der Stil informell und näher an dem in (Murray, 1989) verwendeten. Hoffentlich wird die zukünftige Arbeit die Lücken in den Beweisen füllen.

2. Das Modell

Es gibt zwei unabhängige Variablen: die Zeit t und eine eindimensionale räumliche Variable x . Die Reduktion auf eine Dimension bedeutet, dass man an der Ausbreitung ebener Wellen entlang einer Richtung interessiert ist. Die Unbekannten sind:

- $S(t, x)$: Anteil nicht immunisierter und nicht infizierter Personen;
- $I_1(t, x)$: Anteil der nicht immunen Personen, die mit anfälligen Parasiten infiziert sind;
- $I_2(t, x)$: Anteil nicht immunisierter Personen, die mit resistenten Parasiten infiziert sind;
- $R(t, x)$: Anteil der geimpften und nicht infizierten Personen;
- $J(t, x)$: Anteil der geimpften und infizierten Personen;
- $s(t, x)$: Anteil nicht infizierter Mücken;
- $i_1(t, x)$: Anteil der mit anfälligen Parasiten infizierten Mücken;
- $i_2(t, x)$: Anteil der mit resistenten Parasiten infizierten Mücken.

Die Dichte P von Menschen und die Dichte m von Mücken sind unabhängige Konstanten von t und x . Der Hauptparameter des Modells ist f , der Anteil der nicht immunisierten Personen, die infiziert und mit dem Malariamedikament behandelt sind. Lassen Sie uns einige der vereinfachenden Hypothesen dieses Kompartimentmodells hervorheben:

- Die Immunität ist entweder vorhanden oder nicht vorhanden (anstelle eines schrittweisen Prozesses) und bietet vollständigen Schutz gegen Malaria (anstelle eines teilweisen Schutzes).
- Nur Menschen, die an Malaria erkrankt sind (daher nicht immun und infiziert), nehmen das Malariamedikament ein. Dies ist natürlich eine ziemlich einfache Annahme, da die unspezifischen Symptome der Malaria häufig dazu führen, dass Menschen in Gebieten mit endemischer Malaria Antimalariamedikamente einnehmen, auch wenn ihre Krankheit nicht auf Malaria zurückzuführen ist.
- Menschen und Mücken können entweder mit anfälligen oder resistenten Parasiten infiziert sein, aber nicht mit beiden.

Diese Hypothesen haben zur Folge, dass es im Modell nicht erforderlich ist, die mit empfindlichen Parasiten infizierten immunisierten Personen von den mit resistenten Parasiten infizierten zu unterscheiden. In Bezug auf Menschen und ihre Wechselwirkungen mit Parasiten ist zu beachten

- c : die Rate, mit der nicht immunisierte und infizierte Menschen Immunität erlangen;
- e : die Rate, mit der geimpfte und nicht infizierte Menschen ihre Immunität verlieren;
- b : die Rate, mit der sich nicht immunisierte Menschen erholen, wenn sie kein Malariamedikament verwenden oder wenn sie dieses Medikament verwenden, während sie mit resistenten Parasiten infiziert sind;
- \hat{b} : die Rate, mit der sich nicht immunisierte Menschen, die mit anfälligen Parasiten infiziert sind, erholen, wenn sie das Medikament verwenden ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : die Geschwindigkeit, mit der sich immunisierte und infizierte Menschen erholen ($\bar{b} > b$);
- T_1 (bzw. T_2): die Latenzzeit vor der Infektion bei Personen, die mit empfindlichen (bzw. resistenten) Parasiten infiziert sind;
- μ : menschliche Sterblichkeit;
- ν : Mortalität aufgrund von Malaria bei infizierten Menschen, die nicht immunisiert sind.

Die durchschnittliche Heilungsrate für nicht immunisierte Menschen, die mit anfälligen Parasiten infiziert sind, beträgt $(1 - f)b + f\hat{b}$. Wir definieren

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

Beachten Sie in Bezug auf Mücken und ihre Wechselwirkungen mit Parasiten

- d : die Ausbreitung von Mücken;
- b'_1 : die Sterblichkeit von Mücken, die mit empfindlichen Parasiten infiziert sind;
- b'_2 : die Sterblichkeit von Mücken, die mit resistenten Parasiten infiziert sind;
- T'_1 (bzw. T'_2): die Latenzzeit vor der Anfälligkeit für anfällige (bzw. resistente) Parasiten bei Mücken.

In Bezug auf die Interaktion zwischen Menschen und Mücken ist zu beachten

- k : Die Anzahl der Bisse pro Zeiteinheit von Mücken (die Anzahl der Bisse pro Person und Zeiteinheit beträgt km/P);
- p (bzw. \bar{p}): Die Wahrscheinlichkeit, dass ein infektiöser Mückenstich bei einer nicht immunisierten (bzw. immunen) und nicht infizierten Person zu einer Infektion der Person führt ($\bar{p} < p$);
- p' : Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Stich einer nicht infizierten Mücke auf eine infektiöse Person zu einer Infektion der Mücke führt.

Wir definieren

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

Diese Parameter haben folgende Bedeutung:

- π_1 (bzw. π_2): Wahrscheinlichkeit, dass ein Mückenstich, der mit empfindlichen (bzw. resistenten) Parasiten infiziert ist, eine nicht immunisierte und nicht infizierte Person infiziert;
- $\bar{\pi}_1$ (bzw. $\bar{\pi}_2$): Wahrscheinlichkeit, dass ein Mückenstich, der mit empfindlichen (bzw. resistenten) Parasiten infiziert ist, eine immunisierte und nicht infizierte Person infiziert ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (bzw. π'_2): Wahrscheinlichkeit, dass ein nicht infizierter Mückenstich bei einer nicht immunisierten Person, die mit empfindlichen (bzw. resistenten) Parasiten infiziert ist, zu einer Infektion der Mücke führt.

Darüber hinaus wird die vereinfachende Annahme getroffen, dass immunisierte und infizierte Menschen keine Mücken infizieren können.

Das Modell ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Es ist sehr vereinfacht. Viele Details des Übertragungszyklus wurden weggelassen. Insbesondere wurden die Eier und die Larvenperiode des Mückenlebenszyklus weggelassen; Stattdessen wird angenommen, dass das Schlüpfen neuer erwachsener Mücken die Sterblichkeit kompensiert, so dass die Dichte m der erwachsenen Mücken konstant ist. Ziel ist es jedoch, das Modell so einfach zu halten, dass es mathematisch analysiert werden kann.

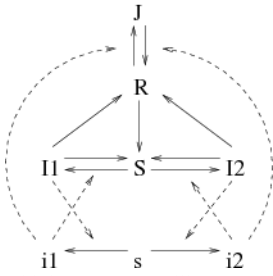


Abbildung 1. Modellkompartimente, mögliche Übergänge (durchgezogene Linien) und Parasitenübertragung (gepunktete Linien).

Um die Notationen zu vereinfachen,

$$a_1 = k \pi_1 \frac{m}{P}, \quad a'_1 = k \pi'_1, \quad \bar{a}_1 = k \pi_1 \frac{m}{P},$$

$$a_2 = k \pi_2 \frac{m}{P}, \quad a'_2 = k \pi'_2, \quad \bar{a}_2 = k \pi_2 \frac{m}{P}.$$

Die mathematische Formulierung des Modells ist ein System partieller Differentialgleichungen mit Männern auf der einen Seite.

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ \frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned} \quad (1)$$

und die Mücken des anderen

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \quad (2)$$

Erinnern wir uns daran $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ und $s = 1 - i_1 - i_2$.

3. Gleichgewichtszustände

Untersuchen wir zunächst die Gleichgewichtszustände, die nicht von x abhängen. Es gibt den trivialen Gleichgewichtszustand mit

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

Dies entspricht der Situation, in der Malaria ausgerottet wurde. Seine Stabilität hängt vom Vorzeichen der Eigenwerte der Matrix ab, die durch Linearisieren des Systems in der Nähe von $(0,0,0,0,0,0)$ erhalten werden, und zwar mit den Unbekannten in der Reihenfolge $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Die Eigenwerte sind $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ und die Eigenwerte der beiden Untermatrizen

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Definieren Sie die Reproduzierbarkeit empfindlicher und resistenter Parasiten durch

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

Der triviale Gleichgewichtszustand ist stabil (alle Eigenwerte sind negativ), wenn $\alpha_1 < 1$ und $\alpha_2 < 1$. Der triviale Gleichgewichtszustand ist instabil (mindestens ein Eigenwert ist positiv), wenn $\alpha_1 > 1$ oder wenn $\alpha_2 > 1$.

Im Falle $\alpha_1 > 1$ gibt es einen anderen Gleichgewichtszustand. Wir definieren

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

Der Gleichgewichtszustand ist

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* ist die positive Wurzel von

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

und

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

Dieser Gleichgewichtszustand entspricht der Situation, in der alle Parasiten empfindlich sind. Seine Stabilität hängt vom Vorzeichen der Eigenwerte der folgenden Matrix ab, der Linearisierung des Systems in der Nähe $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

wo für die Bequemlichkeit $s_1^* = 1 - i_1^*$ und $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. Die Eigenwerte der Submatrix 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

die auch Eigenwerte der gesamten Matrix sind, sind

$$-\frac{1}{2}(b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4[b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

Für diesen Gleichgewichtszustand können wir das leicht erkennen $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Also wenn $\alpha_1 < \alpha_2$, ein Eigenwert der Submatrix 2×2 ist positiv, so dass der stationäre Zustand instabil ist.

Ebenso wenn $\alpha_2 > 1$ gibt es einen anderen Gleichgewichtszustand, definiert durch $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*$ und $I_2 = I_2^*$. Die Formeln sind die gleichen wie oben, außer dass a'_1 wird ersetzt durch a'_2, b'_1 durch b'_2 , und \bar{a}_1 durch \bar{a}_2 . $\beta_1, \gamma_1, \delta_1$ und ε_1 werden ersetzt durch $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ und ε_2 . Dieser Gleichgewichtszustand entspricht der Situation, in der alle Parasiten resistent sind. Die Linearisierung des Systems in der Nähe dieses Gleichgewichtszustands zeigt, dass es instabil ist, wenn $\alpha_1 > \alpha_2$.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass wenn $\alpha_1 > 1$ und $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ ist stabil wenn $\alpha_1 > \alpha_2$, und $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ ist stabil wenn $\alpha_2 > \alpha_1$.

Hinweis. In dem vereinfachten Modell, in dem die Immunität nicht berücksichtigt wird ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), wir erhalten

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

Dies sind die Formeln (14.5) und (14.6) in (Anderson und Mai 1991). $1/\beta_1$ ist "Macdonalds Stabilitätsindex".

4. Progressive Wellen

Wenn irgendwo resistente Parasiten auftreten, beginnen sie sich aufgrund des selektiven Drucks des Arzneimittels zu verbreiten. Ziel dieses Abschnitts ist es, die Ausbreitungsgeschwindigkeit anhand der Parameter zu berechnen. Wir nehmen das an $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. Der triviale Gleichgewichtszustand und der Gleichgewichtszustand $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ sind instabil, während der stationäre Zustand $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ ist stabil. Wir untersuchen die Entwicklung einer kleinen Störung (mit kompakter Unterstützung) des instabilen homogenen Gleichgewichts $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, damit $I_2(0, x) > 0$ (oder $i_2(0, x) > 0$) für ein bestimmtes x .

Es wird erwartet, dass sich diese kleine Störung in alle Richtungen ausbreitet. Wenn wir nur eine Ausbreitungsrichtung betrachten, beobachten wir eine progressive Welle. Aus mathematischer Sicht lässt das System der partiellen Differentialgleichungen (1) - (2) Lösungen zu, die progressive Wellen sind, wenn es positive Funktionen einer Variablen gibt, die auch genannt wird I_1, I_2, R, J, i_1 und i_2 mit einem Missbrauch der Notation, und $v > 0$ in dem Fall, in dem sich die Welle in Richtung positives x ausbreitet, mit

$$I_1(x, t) = I_1(x - vt), \quad I_2(x, t) = I_2(x - vt), \quad R(x, t) = R(x - vt), \\ J(x, t) = J(x - vt), \quad i_1(x, t) = i_1(x - vt), \quad i_2(x, t) = i_2(x - vt),$$

mit den Bedingungen am Rande

$$I_1(z) \rightarrow 0, \quad I_2(z) \rightarrow I_2^*, \quad R(z) \rightarrow R_2^*, \\ J(z) \rightarrow J_2^*, \quad i_1(z) \rightarrow 0, \quad i_2(z) \rightarrow i_2^*$$

wenn $z \rightarrow -\infty$ und die Bedingungen am Rande

$$I_1(z) \rightarrow I_1^*, \quad I_2(z) \rightarrow 0, \quad R(z) \rightarrow R_1^*, \\ J(z) \rightarrow J_1^*, \quad i_1(z) \rightarrow i_1^*, \quad i_2(z) \rightarrow 0$$

wenn $z \rightarrow +\infty$. Ersetzen wir diese progressiven Wellenlösungen im System (1) - (2). Wir erhalten

$$-v \frac{dI_1}{dz} = a_1 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1, \\ -v \frac{dI_2}{dz} = a_2 (1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2, \\ -v \frac{dR}{dz} = c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ -v \frac{dJ}{dz} = \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J,$$

und

$$-v \frac{di_1}{dz} = a'_1 (1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} = a'_2 (1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}.$$

Dieses System wird auch als System gewöhnlicher Differentialgleichungen erster Ordnung geschrieben, wenn wir definieren $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ und $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. Die Lösungen, die progressive Wellen sind, entsprechen positiven Bahnen dieses neuen Systems, die die Gleichgewichtszustände verbinden [$i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0$] und [$i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*$]. Wir linearisieren in der Nähe dieses letzteren Gleichgewichtszustands. Wir bekommen die Matrix

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a_1' I_1^* + b_1'}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a_1' s_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a_1' I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ \frac{-a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & \frac{-\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} \\ \frac{-\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{-\bar{a}_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & \frac{-\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a_2' s_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix}.$$

Damit die Bahnen in der Nähe dieses Gleichgewichtszustands positiv sind, müssen die Eigenwerte der Matrix alle real sein. Betrachten Sie die Eigenwerte der Submatrix

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a_2' s_1^*}{d} \\ \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

Das sind auch Eigenwerte der gesamten Matrix. Sie sind die Wurzeln des Polynoms $\chi(\lambda) = 0$ mit

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b_2'}{d}\lambda + \frac{b_2 b_2'}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

Satz 1. Es gibt eine einzigartige $v^* > 0$ für die das Polynom $\chi(\lambda)$ hat eine doppelte Wurzel wenn $v = v^*$. Wir definieren

$$y = \frac{b_2}{b_2'}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

Das Polynom

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

hat eine einzige positive Wurzel X^* und

$$v^* = \sqrt{b_2' d X^*}.$$

Beweise. Wir definieren

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d} \right).$$

Wir haben dann $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$, und

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + \mathcal{P}\Lambda + \mathcal{Q},$$

mit \mathcal{P} und \mathcal{Q} die von den Parametern abhängen und v . Das Polynom $\chi_1(\Lambda)$ hat genau dann eine doppelte Wurzel, wenn $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Lassen Sie uns diesen Zustand neu ordnen. Wir finden, dass es gleichbedeutend ist mit $F\left(\frac{v^2}{b_2' d}\right) = 0$. $F(X)$ hat eine einzige positive Wurzel. Der Beweis ist im Anhang angegeben.

Im Falle $v < v^*$, das Polynom $\chi(\lambda)$ hat komplexe Eigenwerte, so dass das System keine Wanderwelle haben kann. Diese Situation im Vergleich zu Studien an Reaktionsdiffusionssystemen, bei denen die Mindestgeschwindigkeit vom System ausgewählt wird (Murray, 1989), legt Folgendes nahe:

Vermutung. Die Geschwindigkeit der Wanderwellen ist v^* .

Eine solche Vermutung wird allgemein als "lineare Vermutung" für Reaktionsdiffusionssysteme bezeichnet, da sie durch Linearisierung des nichtlinearen Systems partieller Differentialgleichungen in der Nähe eines Gleichgewichts erreicht wird. Andere Studien (Hosono, 1998) haben gezeigt, dass diese Vermutung für bestimmte Modelle nur innerhalb eines bestimmten Bereichs von Parameterwerten korrekt ist. (Weinberger et al., 2002) gaben ausreichende Bedingungen an, damit die "lineare Vermutung" für kooperative Systeme gültig ist. In (Lewis et al., 2002) werden diese Bedingungen für ein Wettbewerbssystem verwendet, das durch einen Wechsel von Unbekannten in ein kooperatives System umgewandelt werden kann.

Abbildung 2 zeigt die dimensionslose Geschwindigkeit $v^*/\sqrt{b_2' d} = \sqrt{X^*}$ bezüglich α_2/α_1 für verschiedene Werte von $y = b_2/b_2'$. Die Geschwindigkeit wird berechnet, indem numerisch nach den Wurzeln der Polynomgleichung dritten Grades gesucht wird $F(X) = 0$, um die einzig positive Wurzel zu ziehen. Beachten Sie, dass $v^*/\sqrt{b_2' d}$ scheint eine wachsende Funktion von zu sein α_2/α_1 . Mit $y \ll 1$ erhalten wir den ungefähren Ausdruck

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

Die Abbildung zeigt auch das Ergebnis numerischer Simulationen des nichtlinearen Systems partieller Differentialgleichungen. Wir kürzen den Raum $-L < x < L$. Wir gehen von einem Anfangszustand aus, der eine Treppenfunktion ist

- stabiles Gleichgewicht mit resistenten Parasiten für $x < -L/2$
- instabiles Gleichgewicht mit empfindlichen Parasiten für $x > -L/2$.

Wir warten darauf, dass sich die Wanderwelle stabilisiert. Dann wird die Geschwindigkeit numerisch geschätzt. Die Punkte in der Abbildung entsprechen $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ und $f = 100\%$. Die anderen Werte der Parameter sind die gleichen wie in Abschnitt 5 (insbesondere $y = 0,04$). Die gleiche Diskretisierung wurde mit $L = 1000$ km und $dx = 0,5$ km für die verschiedenen Simulationen verwendet. Wir mussten die Geschwindigkeit zu verschiedenen Zeiten schätzen, wenn f variierte (dh nach 50, 30, 20 und 15 Jahren). In jedem Fall betrug die Differenz zwischen der numerischen Geschwindigkeit und der Geschwindigkeit der Schätzung

weniger als 1%. Details zum Programm (geschrieben mit der Scilab-Software, www.scilab.org) finden Sie unter www.umisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture_sci.

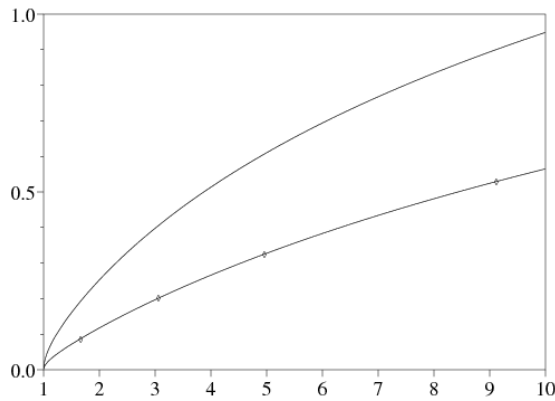


Abbildung 2. Dimensionslose Geschwindigkeit $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b'_2 d}$ bezüglich α_2/α_1 für zwei Werte von $y = b_2/b'_2$, $y = 0,04$ (unten) und $y = 0,1$ (oben). Die Punkte entsprechen numerischen Simulationen des nichtlinearen Systems partieller Differentialgleichungen.

Daher bestätigen die Simulationen tendenziell die Gültigkeit der linearen Vermutung für unser Modell oder zumindest für einen bestimmten Wertebereich der Parameter, die die in den Simulationen verwendeten Werte enthalten.

5. Diskussion

Die Hauptmerkmale des Modells sind:

- Resistenz kann sich nur ausbreiten, wenn die Reproduzierbarkeit resistenter Parasiten größer ist als die Reproduzierbarkeit empfindlicher Parasiten.
- Der Quotient

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b'_2 T'_2)}{\exp(-b'_1 T'_1)} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b'_1}{b_2 b'_2}$$

ist eine zunehmende Funktion des Anteils f von nicht immunisierten und infizierten Menschen, die Zugang zu Malariamedikamenten haben, weil $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(b - b)$. Wenn $f=0$ ist, haben wir $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ weil arzneimittelresistente Parasiten vor der Verwendung dieses Arzneimittels selten sind (das Arzneimittel wurde aus diesem Grund erfunden). Im Falle $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ für $f=100\%$ gibt es einen Schwellenwert f^* so dass sich der Widerstand ausbreitet, wenn $f > f^*$.

- Die Geschwindigkeit, mit der sich der Widerstand ausbreitet, hängt vom Verhältnis ab α_2/α_1 , die Sterblichkeit von Mücken, die mit resistenten Parasiten infiziert sind, die Heilungsrate von nicht immunisierten Menschen, die mit resistenten Parasiten infiziert sind, und der Diffusionskoeffizient von Mücken. Es ist eine zunehmende Funktion von α_2/α_1 .
- Die Geschwindigkeit hängt nicht von den Parametern der immunisierten Personen ab (\bar{a}_1, \bar{a}_2, e und \bar{b}). Dies ist zu erwarten, da kein selektiver Druck auf die Parasiten ausgeübt wird, wenn ihr Wirt eine immunisierte Person ist.
- Schließlich v^* hängt nicht von der Intensität der Übertragung ab km/P .

Das qualitative Ergebnis, das besagt, dass sich Resistenzen in Gebieten mit besserem Zugang zu Arzneimitteln schneller ausbreiten, stimmt mit Feldstudien überein. Im Senegal, einem Land mit rund zehn Millionen Einwohnern, gibt es jedes Jahr rund eine Million Malariafälle, bei denen 8000 Menschen sterben. Die Resistenz gegen Chloroquin trat 1988 in Dakar, der Hauptstadt, auf. Es hat seitdem zugenommen und sich verbreitet (Sokhna et al., 1997; Trape et al., 2003). In Mlomp, wo seit vielen Jahren ein Chloroquin-Vertriebsprogramm durchgeführt wird ($f \approx 100\%$) trat die Resistenz gegen Chloroquin besonders schnell auf: 1989 keine Resistenz, 1990 10%, 1991 51%, 1997 71%. Ohne ein solches Programm war die Resistenz langsamer in Bandafassi: erste Fälle 1993, 12% 1994, 16% 1995.

Diese Daten können zum Vergleich mit unserem Modell verwendet werden. Tabelle 1 zeigt Größenordnungen der Parameter, die zur Berechnung der Geschwindigkeit erforderlich sind (Mortalität wurde vernachlässigt). Beachten Sie, dass die Infektiosität früher auftritt ($T_2 < T_1$) bei Männern, die mit resistenten Parasiten infiziert sind, wie in den in (Koella, 1998) zusammengefassten Experimenten vorgeschlagen. Damit $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ Wenn $f=0$, müssen mit resistenten Parasiten infizierte Mücken eine höhere Mortalität aufweisen ($b'_2 > b'_1$). Die Mortalität infizierter Mücken ist ebenfalls höher als die nicht infizierter Mücken ($\approx 0,1 \text{ Tag}^{-1}$) aus (Anderson und Mai 1991). Wir schätzen den Diffusionskoeffizienten nach der Formel $d = L^2/t$, wobei $L \approx 1 \text{ km}$ der Radius des Gebiets ist, das eine Mücke für einen Tag erkunden kann.

Tabelle 1. Schätzungen für die zur Berechnung der Geschwindigkeit erforderlichen Parameter

Rahmen	Symbol	Schätzen
Mückensterblichkeit i_1	b'_1	$0,12 \text{ Tag}^{-1}$
Mückensterblichkeit i_2	b'_2	$0,2 \text{ Tag}^{-1}$
Heilungsrate von nicht immunen	b	$0,005 \text{ Tag}^{-1}$
Heilungsrate mit dem Medikament	\hat{b}	$0,1 \text{ Tag}^{-1}$
Immunitätserwerbsrate	c	$0,003 \text{ Tag}^{-1}$
Latenzzeit bei Mücken	T'_1, T'_2	10 Tage
Latenzzeit bei Männern I_1	T_1	10 Tage
Latenzzeit bei Männern I_2	T_2	8 Tage
Ausbreitung von Mücken	d	$1 \text{ km}^2/\text{Tag}$

Mit den Schätzungen in Tabelle 1 haben wir $y = b_2/b'_2 = 0,04$. Wenn $f=100\%$, dann $\alpha_2/\alpha_1 \approx 9,1$ und $v^* \approx 86 \text{ km} / \text{Jahr}$. Wenn $f=30\%$ (eine durchschnittliche Schätzung für Senegal (WHO und UNICEF, 2003)), dann $\alpha_2/\alpha_1 \approx 1,66$ und $v^* \approx 14 \text{ km} / \text{Jahr}$. Mit dieser Auswahl von Parametern breitet sich der Widerstand in einem Bereich mit $f=100\%$ sechsmal schneller aus als in einem Bereich mit $f=30\%$. Der Grenzbereich f^* , das entspricht $\alpha_1 = \alpha_2$, über dem sich der Widerstand ausbreiten kann, liegt bei 17,6%, eine vernünftige Schätzung als bei 89% (Koella und Antia, 2003, Abbildung 3).

Abschließend muss betont werden, dass unser Modell nur ein Schritt in der Entwicklung realistischer räumlicher Modelle für die Ausbreitung der Resistenz gegen Malariamedikamente ist. Man muss sich die genauen numerischen Werte ansehen, ohne die vielen vereinfachenden Hypothesen des Modells zu vergessen; Einige werden möglicherweise in zukünftigen Arbeiten veröffentlicht. Eine andere Richtung wäre, räumliche Inhomogenitäten zwischen Städten und Landschaften oder zeitliche Veränderungen der gesamten menschlichen Bevölkerung und der Mückendichte einzubeziehen. Insbesondere bei der Mückendichte wurden saisonale Schwankungen nicht berücksichtigt, ein wichtiger Faktor im Senegal, wo die Dichte der Mücken stark vom Niederschlag abhängt.

Zusätzliche Beweise

$F(X) = 0$ hat eine einzige positive Wurzel. Dies folgt aus einer Elementarberechnung mit $y > 0$ und $z > 0$ (Diese letzte Ungleichung entspricht $\alpha_2 > \alpha_1$). In der Tat, wenn

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

wir haben dann $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$, und

$$F'(X) = 3 c_3 X^2 + 2 c_2 X + c_1.$$

Dabei zeigen sich einfache Ungleichungen $y > 0$ und $z > 0$, dass der Diskriminant $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ von $F'(X)$ ist positiv. X_1 und X_2 sind die Wurzeln von $F'(X)$. Wir haben dann

$$X_1 + X_2 = -2 c_2 / (3 c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1 / (3 c_3).$$

Im Falle $c_1 \geq 0$, wir haben $X_1 X_2 \geq 0$. Also haben wir $X_1 < 0$ und $X_2 \leq 0$. In diesem Fall, $F(X)$ ist eintönig für $X > 0$ mit $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ und $F(X) \rightarrow +\infty$ wenn $X \rightarrow +\infty$. Es gibt also eine einzige positive Wurzel von $F(X)$.

Im Falle $c_1 < 0$, wir haben $X_1 X_2 < 0$. Also haben wir $X_1 < 0$ und $X_2 > 0$. $F'(X)$ wechselt das Vorzeichen nur einmal, wenn $X > 0$. Aber $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ und $F(X) \rightarrow +\infty$ wenn $X \rightarrow +\infty$. Es gibt also eine einzige positive Wurzel von $F(X)$ auch in diesem Fall.

Vielen Dank

Nicolas Bacaër dankt der mathematischen Abteilung der Cheikh Anta Diop Universität in Dakar, wo ein Teil dieser Arbeit durchgeführt wurde.

Literaturhinweise

- R. M. Anderson et R. M. May, *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, *Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations*, *Math. Methods Appl. Sci.* 25 (2002), 335–46.
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll., *WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment*, *Lancet* 363/9404 (2004), 237–40.
- P. B. Bloland, *Drug Resistance in Malaria*, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, *Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S–Gene across Time Scales*, *Math. Biosciences* 189 (2004) 1–19.
- R. A. Fisher, *The Wave of Advance of Advantageous Genes*, *Ann. Eugenics* 7 (1937), 355–69.
- I. M. Hastings, *Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies*, *Trop. Med. Intern. Health* 6 (2001), 883–90.
- Y. Hosono, *The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition Model*, *Bull. Math. Biol.* 60 (1998), 435–48.
- J. C. Koella, *Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs*, *Parasitology Today* 14 (1998), 360–64.
- J. C. Koella et R. Antia, *Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance*, *Malaria Journal* 2 (2003), 3.
- R. Laxminarayan, *ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance*, *Resources for the Future*, Washington, 2003.
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, *Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species Competition Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 219–33.
- J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, *Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model*, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A)* 134 (2004), 991–1011.
- J. Smoller, *Shock Waves and Reaction Diffusion Equations*, Springer–Verlag, New York, 1981.
- C. S. Sokhna, J.–F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.–F. Trape, *Tests in vivo de chimiosensibilité de Plasmodium Falciparum à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l'efficacité thérapeutique*, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997), 83–89.
- J.–F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll., *Impact de l'introduction de l'association artesunate – amodiaquine sur l'évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal*, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- J.–F. Trape, G. Pison, M.–P. Preziosi, et coll., *Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality*, *C. R. Acad. Sci. (Série III)* 321 (1998), 689–97.
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, *Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 183–218.
- OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*.