

Un sistema di reazione-diffusione che modella la diffusione della resistenza a un farmaco antimalarico

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, Francia
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

Laboratorio della malaria, Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, Dakar, Senegal
Cheikh.Sokhna@ird.sn

riassunto

Stiamo sviluppando un modello matematico che rappresenta la diffusione della resistenza a un farmaco antimalarico. La resistenza può diffondersi solo se la riproducibilità dei parassiti resistenti è maggiore della riproducibilità dei parassiti sensibili, che dipende dalla frazione delle persone infette che sono trattate con il farmaco antimalarico. Dopo uno studio linearizzato e simulazioni numeriche, congetturiamo un'espressione per la velocità di propagazione della resistenza. Dipende dal rapporto tra le due riproduttività, dal coefficiente di diffusione delle zanzare, dalla mortalità delle zanzare infette da parassiti resistenti e dal tasso di guarigione delle persone non immunizzate infette da parassiti resistenti.

1. Introduzione

La malaria è una malattia parassitaria trasmessa all'uomo dal morso delle zanzare. Ci sono diverse centinaia di milioni di casi di malaria ogni anno, che causano circa due milioni di morti. La morte può essere prevenuta con l'uso di farmaci antimalarici, ma la loro efficacia è diminuita in modo significativo negli ultimi decenni. In effetti, i parassiti con specifici geni di resistenza ai farmaci sopravvivono al trattamento. A causa di questo vantaggio selettivo e della mobilità di esseri umani e zanzare, i geni possono diffondersi nelle popolazioni su vaste aree. (Anderson e maggio 1991, p. 608) mostra quindi una mappa della diffusione della resistenza alla cloroquina, il farmaco antimalarico più utilizzato, dai primi anni '60 alla fine degli anni '80 in Sud America, Sud-Est asiatico e in Africa. L'aumento della resistenza è responsabile di un considerevole aumento della mortalità (Trape et al., 1998). In alcune aree con un'alta percentuale di resistenza alla cloroquina, gli operatori sanitari hanno usato farmaci sostitutivi come la sulfaxossina-pirimetamina; ma è emersa anche la resistenza a questi nuovi farmaci (Bloland, 2001). I derivati dell'artemisinina, che sono prodotti con un'erba cinese tradizionale, sembrano attualmente essere i soli farmaci antimalarici ad essere efficaci per i prossimi anni. Le autorità sanitarie pubbliche devono trovare soldi per sostituire i farmaci inefficaci con farmaci efficaci ma più costosi. È inoltre necessario evitare o almeno ritardare la comparsa di nuove resistenze.

Da un punto di vista teorico, l'introduzione di nuovi farmaci antimalarici può essere vista come un problema di controllo ottimale di un sistema dinamico complesso. Questo sistema comprende esseri umani, zanzare, parassiti sensibili e parassiti resistenti. Ci sono anche vincoli economici come i prezzi dei farmaci e il budget per la lotta contro la malaria. Il controllo può essere variabile, ad esempio la percentuale di casi di malaria trattati con il nuovo farmaco. Modellare questi diversi ingredienti può aiutare le persone a consigliare le autorità di sanità pubblica nei paesi in cui la malaria è endemica. (Aneke, 2002; Koella e Antia, 2003) hanno già sviluppato modelli epidemiologici per la malaria resistente; (Laxminarayan, 2003) ha studiato i vincoli economici. Tuttavia, i modelli utilizzati in questi articoli non contenevano una dimensione spaziale, o solo nella forma di due zone disgiunte collegate dalle migrazioni (Koella e Antia, 2003).

Questo articolo presenta un modello per la diffusione della resistenza nelle popolazioni spazialmente disomogenee ma lascia da parte gli aspetti economici. Il modello inizia con alcuni parassiti resistenti che sono stati introdotti in un'area dagli uomini ma poi considera l'area chiusa alla migrazione; si concentra sulla diffusione della resistenza dovuta alla mobilità delle zanzare, che può esplorare alcuni chilometri quadrati durante la loro vita. Poiché la maggior parte dei morsi si verificano durante la notte, il periodo di attività delle zanzare anofeline femmine che sono il vettore della malaria e poiché le persone generalmente dormono nello stesso posto ogni notte, la mobilità umana viene trascurata come prima approssimazione. Naturalmente, la diffusione della resistenza coinvolge diversi fenomeni. Alcuni si trovano nel modello. Altri sono stati omessi per analizzare matematicamente il modello, ad esempio la genetica della riproduzione sessuale dei parassiti (Hastings, 2001) o la variabilità genetica nella popolazione umana (Feng et al., 2004).

Il modello è un sistema di equazioni differenziali parziali. Si presume che il volo delle zanzare segua un moto browniano in modo che un termine classico di diffusione compaia nelle equazioni che governano la densità delle zanzare. Il modello non è lineare a causa dei termini "reazione" che rappresentano la trasmissione della malattia. Il modello appartiene quindi alla famiglia dei sistemi di reazione-diffusione. Questi sistemi sono stati molto studiati nel campo della biomatematica. I primi lavori risalgono a Ronald A. Fisher (1937), che era già interessato all'ondata di propagazione di un gene vantaggioso. L'argomento si è sviluppato molto dopo questo lavoro pionieristico con strumenti matematici più sofisticati (Smoller, 1981), con modelli più complessi e con nuovi campi di applicazione come la morfogenesi o la diffusione geografica di epidemie come la peste e la rabbia (Murray, 1989). Tuttavia, sembra che questo tipo di modello non sia stato ancora utilizzato per la diffusione della resistenza a un farmaco antimalarico. (Ruan e Xiao, 2004) studia un sistema integro-differenziale per la propagazione delle epidemie di malaria senza resistenza.

Il nostro sistema di equazioni di reazione-diffusione ha onde progressive come soluzioni, che ricordano la diffusione geografica della resistenza a un farmaco antimalarico (cloroquina, sulfossossina-pirimetamina o altri). L'obiettivo principale di questo articolo è trovare un'espressione per la velocità di propagazione. Possiamo quindi vedere come questa espressione dipenda dai parametri del modello perché alcuni di essi possono essere modificati per decisione, come la frazione f delle persone trattate con il farmaco antimalarico. Il risultato fornisce un'espressione quantitativa del fatto qualitativamente ben noto che la velocità è una funzione crescente di f .

Si spera che questa espressione fornirà una migliore comprensione del problema più complesso del controllo ottimale, vale a dire trovare il livello di resistenza al di sopra del quale i farmaci economici ma parzialmente inefficaci dovrebbero essere sostituiti da farmaci più costosi ma efficaci. Questa domanda è di interesse più pratico e soggetta a contestazione (Attaran et al., 2004).

La sezione 2 presenta il modello. Studiamo gli stati di equilibrio e la loro stabilità nella sezione 3. Nella sezione 4, linearizziamo il sistema e otteniamo un'espressione per la velocità delle onde mobili che rappresentano la propagazione della resistenza ai farmaci antimalarici. Questa espressione è valida solo se la "congettura lineare" è corretta (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Simulazioni numeriche sembrano confermare la validità di questa congettura per il nostro modello; i risultati sono discussi nella sezione 5. Da un punto di vista matematico, lo stile rimane informale e più vicino a quello usato in (Murray, 1989). Si spera che il lavoro futuro colmerà le lacune nelle prove.

2. Il modello

Ci sono due variabili indipendenti: tempo t ed un unidimensionale spaziale variabile x . La riduzione a una dimensione significa che si è interessati alla propagazione delle onde piane lungo una direzione. Le incognite sono:

- $S(t, x)$: percentuale di persone non immunizzate e non infette;
- $I_1(t, x)$: percentuale di persone non immuni che sono infettate da parassiti sensibili;
- $I_2(t, x)$: percentuale di persone non immunizzate che sono infettate da parassiti resistenti;
- $R(t, x)$: percentuale di persone immunizzate e non infette;
- $J(t, x)$: percentuale di persone immunizzate e infette;
- $s(t, x)$: percentuale di zanzare non infette;
- $i_1(t, x)$: percentuale di zanzare infette da parassiti sensibili;
- $i_2(t, x)$: percentuale di zanzare infette da parassiti resistenti.

La densità P di persone e la densità m di zanzare sono costanti indipendenti di t e x . Il parametro principale del modello è f , la frazione di persone non immunizzate che sono infette e trattate con il farmaco antimalarico. Sottolineiamo alcune delle ipotesi semplificative di questo modello compartimentale:

- L'immunità è presente o assente (invece di un processo graduale) e fornisce una protezione completa contro la malaria (invece di una protezione parziale).
- Solo le persone malate a causa della malaria (quindi non immuni e infette) assumono il farmaco antimalarico; questo è ovviamente un presupposto abbastanza semplice poiché i sintomi non specifici della malaria spesso portano le persone che vivono in aree endemiche della malaria a prendere farmaci antimalarici anche quando la loro malattia non è dovuta alla malaria.
- Le persone e le zanzare possono essere infettate da parassiti sensibili o resistenti, ma non da entrambi.

La conseguenza di queste ipotesi è che non è necessario distinguere nel modello le persone immunizzate infettate da parassiti sensibili da quelle infettate da parassiti resistenti. Per quanto riguarda gli umani e le loro interazioni con i parassiti, nota

- c : la velocità con cui le persone non immunizzate e infette acquisiscono l'immunità;
- e : la velocità con cui le persone immunizzate e non infette perdono l'immunità;
- b : la velocità con cui le persone non immunizzate si riprendono se non usano un farmaco antimalarico o se usano questo farmaco mentre sono infettati da parassiti resistenti;
- \hat{b} : la velocità con cui le persone non immunizzate infettate da parassiti sensibili si riprendono se usano il farmaco ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : il tasso di recupero delle persone immunizzate e infette ($\bar{b} > b$);
- T_1 (Resp. T_2): il periodo di latenza prima di essere infettivo nelle persone infette da parassiti sensibili (o resistenti);
- μ : mortalità umana;
- ν : mortalità per malaria nelle persone infette che non sono immunizzate.

Il tasso medio di guarigione per le persone non immunizzate infette da parassiti sensibili è $(1 - f)b + f\hat{b}$. Definiamo

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

Per quanto riguarda le zanzare e le loro interazioni con i parassiti, nota

- d : la diffusione delle zanzare;
- b'_1 : mortalità delle zanzare infette da parassiti sensibili;
- b'_2 : mortalità delle zanzare infette da parassiti resistenti;
- T'_1 (Resp. T'_2): il periodo di latenza prima di diventare suscettibile ai parassiti sensibili (o resistenti) nelle zanzare.

Per quanto riguarda l'interazione tra uomo e zanzare, nota

- k : il numero di morsi per unità di tempo di zanzare (il numero di morsi per persona per unità di tempo è $k m/P$);
- p (Resp. \bar{p}): la probabilità che una puntura di zanzara infettiva su una persona non immunizzata (risp. immune) e non infetta porterà all'infezione della persona ($\bar{p} < p$);
- p' : la probabilità che un morso di una zanzara non infetta su una persona infetta porti all'infezione della zanzara.

Definiamo

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

Questi parametri hanno il seguente significato:

- π_1 (Resp. π_2): probabilità che una puntura di zanzara infettata da parassiti sensibili (o resistenti) infetti una persona non immunizzata e non infetta;
- $\bar{\pi}_1$ (Resp. $\bar{\pi}_2$): probabilità che una puntura di zanzara infettata da parassiti sensibili (o resistenti) infetti una persona immunizzata e non infetta ($\bar{\pi}_1 < \pi_1$, $\bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (Resp. π'_2): probabilità che una puntura di zanzara non infetta su una persona non immunizzata infettata da parassiti sensibili (o resistenti) causi infezione della zanzara.

Inoltre, si ipotizza che le persone immunizzate e infette non possano infettare le zanzare.

Il modello è mostrato schematicamente nella Figura 1. È molto semplificato; molti dettagli del ciclo di trasmissione sono stati omessi. In particolare, le uova e il periodo larvale del ciclo vitale della zanzara sono stati omessi; invece, si presume che la schiusa delle nuove zanzare adulte compensi la mortalità in modo che la densità m delle zanzare adulte sia costante. Tuttavia, l'obiettivo qui è mantenere il modello abbastanza semplice da poter essere analizzato matematicamente.

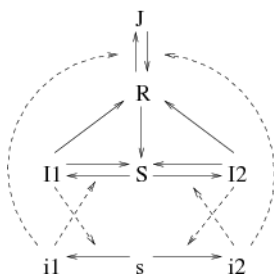


Figura 1. Scomparti di modello, possibili transizioni (linee continue) e trasmissione parassita (linee tratteggiate).

Per semplificare le notazioni,

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \bar{\pi}_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \bar{\pi}_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

La formulazione matematica del modello è un sistema di equazioni differenziali parziali con uomini su un lato,

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

e le zanzare a vicenda

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

ricordiamolo $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ e $s = 1 - i_1 - i_2$.

3. Stati di equilibrio

Studiamo prima gli stati di equilibrio che non dipendono da x . C'è il banale stato di equilibrio con

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

Ciò corrisponde alla situazione in cui la malaria è stata sradicata. La sua stabilità dipende dal segno degli autovalori della matrice ottenuti linearizzando il sistema vicino $(0,0,0,0,0,0)$, cioè con gli incogniti in ordine $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

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

Gli autovalori sono $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ e gli autovalori delle due sotto-matrici

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

Definire la riproducibilità di parassiti sensibili e resistenti di

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

Il banale stato di equilibrio è stabile (tutti gli autovalori sono negativi) se $\alpha_1 < 1$ e $\alpha_2 < 1$. Il banale stato di equilibrio è instabile (almeno un autovalore è positivo) se $\alpha_1 > 1$ o se $\alpha_2 > 1$.

Nel caso $\alpha_1 > 1$, c'è un altro stato di equilibrio. Definiamo

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

Lo stato di equilibrio è

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

i_1^* è la radice positiva di

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

e

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

Questo stato di equilibrio corrisponde alla situazione in cui tutti i parassiti sono sensibili. La sua stabilità dipende dal segno degli autovalori della matrice seguente, dalla linearizzazione del sistema vicino $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

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

dove per comodità $s_1^* = 1 - i_1^*$ e $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. Gli autovalori della sotto matrice 2×2

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

che sono anche autovalori della matrice completa, lo sono

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

Per questo stato di equilibrio, possiamo facilmente vederlo $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Quindi se $\alpha_1 < \alpha_2$, un autovalore della sotto matrice 2×2 è positivo, quindi lo stato stazionario è instabile.

Allo stesso modo, se $\alpha_2 > 1$, c'è un altro stato di equilibrio, definito da $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^* e I_2 = I_2^*$. Le formule sono le stesse di cui sopra, tranne che a'_1 è sostituito da a'_2, b'_1 di b'_2 , e \bar{a}_1 di \bar{a}_2 . $\beta_1, \gamma_1, \delta_1$ e ε_1 sono sostituiti da $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ e ε_2 . Questo stato di equilibrio corrisponde alla situazione in cui tutti i parassiti sono resistenti. La linearizzazione del sistema vicino a questo stato di equilibrio mostra che è instabile se $\alpha_1 > \alpha_2$.

Questi risultati suggeriscono che se $\alpha_1 > 1$ e $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ è stabile se $\alpha_1 > \alpha_2$, e $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ è stabile se $\alpha_2 > \alpha_1$.

Nota. Nel modello semplificato in cui l'immunità non viene presa in considerazione ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), otteniamo

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

Queste sono le formule (14.5) e (14.6) di (Anderson e maggio 1991). $1/\beta_1$ è "indice di stabilità di Macdonald".

4. Onde progressive

Quando i parassiti resistenti compaiono da qualche parte, iniziano a diffondersi a causa della pressione selettiva del farmaco. L'obiettivo di questa sezione è calcolare la velocità di propagazione in base ai parametri. Supponiamo che $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. Il banale stato di equilibrio e lo stato di equilibrio $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ sono instabili, mentre lo stato stazionario $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ è stabile. Studiamo l'evoluzione di una piccola perturbazione (con supporto compatto) dell'equilibrio omogeneo instabile $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, così che $I_2(0, x) > 0$ (o $i_2(0, x) > 0$) per una determinata x .

Si prevede che questo piccolo disturbo si diffonderà in tutte le direzioni. Se osserviamo solo una direzione di propagazione, osserviamo un'onda progressiva. Da un punto di vista matematico, il sistema di equazioni differenziali parziali (1) - (2) ammette soluzioni che sono onde progressive se ci sono funzioni positive di una variabile, chiamate anche I_1, I_2, R, J, i_1 e i_2 con un abuso di notazione, e $v > 0$ nel caso in cui l'onda si propaga verso x positiva, con

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), \quad I_2(x, t) = I_2(x - vt), \quad R(x, t) = R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), \quad i_1(x, t) = i_1(x - vt), \quad i_2(x, t) = i_2(x - vt), \end{aligned}$$

con le condizioni al limite

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, \quad I_2(z) \rightarrow I_2^*, \quad R(z) \rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, \quad i_1(z) \rightarrow 0, \quad i_2(z) \rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

Se $z \rightarrow -\infty$ e le condizioni al limite

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, \quad I_2(z) \rightarrow 0, \quad R(z) \rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, \quad i_1(z) \rightarrow i_1^*, \quad i_2(z) \rightarrow 0 \end{aligned}$$

Se $z \rightarrow +\infty$. Sostituiamo queste soluzioni a onda progressiva nel sistema (1) - (2). Otteniamo

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

e

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

Questo sistema è anche scritto come un sistema di equazioni differenziali ordinarie del primo ordine se lo definiamo $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ e $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. Le soluzioni che sono onde progressive corrispondono alle orbite positive di questo nuovo sistema che collegano gli stati di equilibrio $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ e $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$. Ci linearizziamo vicino a quest'ultimo stato di equilibrio. Otteniamo la matrice

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

Affinché le orbite siano positive vicino a questo stato di equilibrio, è necessario che gli autovalori della matrice siano tutti reali. Considera gli autovalori della sotto-matrice

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

che sono anche autovalori della matrice completa. Sono le radici del polinomio $\chi(\lambda) = 0$, con

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

Proposizione 1. *C'è un unico $v^* > 0$ per cui il polinomio $\chi(\lambda)$ ha una doppia radice quando $v = v^*$. Definiamo*

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

Il polinomio

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

ha una sola radice positiva X^* e

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

Prova. Definiamo

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

Abbiamo quindi $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$, e

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

con \mathcal{P} e \mathcal{Q} che dipendono dai parametri e v . Il polinomio $\chi_1(\Lambda)$ ha una doppia radice se e solo se $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Riordiniamo questa condizione. Scopriamo che è equivalente a $F\left(\frac{v^2}{b_2' d}\right) = 0$. $F(X)$ ha una sola radice positiva. La prova è fornita in appendice.

Nel caso $v < v^*$, il polinomio $\chi(\lambda)$ ha autovalori complessi, quindi il sistema non può avere un'onda mobile. Questa situazione, rispetto agli studi sui sistemi di reazione-diffusione in cui la velocità minima è selezionata dal sistema (Murray, 1989), suggerisce questo:

Congetturare. La velocità delle onde che viaggiano è v^* .

Una congettura di questo tipo viene generalmente chiamata "congettura lineare" per i sistemi di reazione-diffusione, poiché si ottiene linearizzando il sistema non lineare di equazioni differenziali parziali vicino ad un equilibrio. Altri studi (Hosono, 1998) hanno dimostrato che per alcuni modelli, questa congettura è corretta solo all'interno di un certo intervallo di valori dei parametri. (Weinberger et al., 2002) hanno fornito le condizioni sufficienti affinché la "congettura lineare" fosse valida per i sistemi cooperativi. In (Lewis et al., 2002), queste condizioni sono utilizzate per un sistema competitivo che può essere trasformato da un cambiamento di incognite in un sistema cooperativo.

La Figura 2 mostra la velocità senza dimensioni $v^* / \sqrt{b_2' d} = \sqrt{X^*}$ in termini di α_2 / α_1 per diversi valori di $y = b_2 / b_2'$. La velocità viene calcolata cercando numericamente le radici dell'equazione polinomiale di terzo grado $F(X) = 0$, per disegnare l'unica radice positiva. Nota che $v^* / \sqrt{b_2' d}$ sembra essere una funzione crescente di α_2 / α_1 . Con $y \ll 1$, otteniamo l'espressione approssimativa

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

La figura mostra anche il risultato di simulazioni numeriche del sistema non lineare di equazioni differenziali parziali. Tronchiamo lo spazio $-L < x < L$. Partiamo da una condizione iniziale che è una funzione di scala

- equilibrio stabile con parassiti resistenti per $x < -L/2$
- equilibrio instabile con parassiti sensibili per $x > -L/2$.

Stiamo aspettando che l'onda viaggiante si stabilizzi. Quindi la velocità viene stimata numericamente. I punti nella figura corrispondono a $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ e $f = 100\%$. Gli altri valori dei parametri sono gli stessi della sezione 5 (in particolare, $y = 0,04$). La stessa discretizzazione è stata utilizzata con $L = 1000$ km e $dx = 0,5$ km per le diverse simulazioni. Abbiamo dovuto stimare la velocità in momenti diversi quando f variava (cioè dopo 50, 30, 20 e 15 anni). In ogni caso, la differenza tra la velocità numerica e la velocità dell'ipotesi era inferiore all'1%. I dettagli del programma (scritto con il software Scilab, www.scilab.org) sono disponibili all'indirizzo www.umisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.

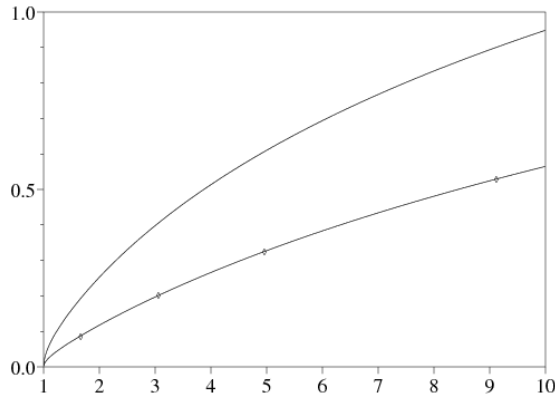


Figura 2. Velocità senza dimensioni $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b_2 d}$ in termini di α_2/α_1 per due valori di $y = b_2/b_2'$, $y = 0,04$ (sotto) e $y = 0,1$ (su). I punti corrispondono a simulazioni numeriche del sistema non lineare di equazioni differenziali parziali.

Pertanto le simulazioni tendono a confermare la validità della congettura lineare per il nostro modello o almeno per un certo intervallo di valori dei parametri contenenti i valori utilizzati nelle simulazioni.

5. Discussione

Le caratteristiche principali del modello sono:

- la resistenza può diffondersi solo se la riproducibilità dei parassiti resistenti è maggiore della riproducibilità dei parassiti sensibili.
- Il quoziente

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

è una funzione crescente della frazione f di persone non immunizzate e infette che hanno accesso a farmaci antimalarici, perché $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$. Se $f = 0$, abbiamo $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ perché i parassiti resistenti ai farmaci sono rari prima che l'uso di questo farmaco si diffonda (il farmaco è stato inventato per questo motivo). Nel caso $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ per $f = 100\%$, quindi c'è una soglia f^* tale che la resistenza si diffonde se $f > f^*$.

- La velocità con cui si diffonde la resistenza dipende dal rapporto α_2/α_1 , la mortalità delle zanzare infette da parassiti resistenti, il tasso di guarigione delle persone non immunizzate infette da parassiti resistenti e il coefficiente di diffusione delle zanzare. È una funzione crescente di α_2/α_1 .
- La velocità non dipende dai parametri riguardanti le persone immunizzate (\bar{a}_1, \bar{a}_2, e e \bar{b}). Ciò è prevedibile poiché non viene esercitata alcuna pressione selettiva sui parassiti quando il loro ospite è una persona immunizzata.
- Finalmente v^* non dipende dall'intensità della trasmissione $k m/P$.

Il risultato qualitativo, che afferma che la resistenza si diffonde più rapidamente nelle aree con un migliore accesso ai farmaci, è coerente con gli studi sul campo. In Senegal, ad esempio, un paese con una popolazione di circa dieci milioni di persone, ci sono circa un milione di casi di malaria ogni anno, che causano 8000 morti. La resistenza alla cloroquina è apparsa nel 1988 a Dakar, la capitale. Da allora è aumentato e diffuso (Sokhna et al., 1997; Trape et al., 2003). A Mlomp, dove è stato condotto per molti anni un programma di distribuzione della cloroquina ($f \simeq 100\%$), la comparsa di resistenza alla cloroquina è stata particolarmente rapida: nessuna resistenza nel 1989, 10% nel 1990, 51% nel 1991, 71% nel 1997. Senza tale programma, la comparsa è stata più lenta a Bandafassi: primi casi nel 1993, 12% nel 1994, 16% nel 1995.

Questi dati possono essere utilizzati per confrontare con il nostro modello. La tabella 1 mostra gli ordini di grandezza dei parametri necessari per calcolare la velocità (la mortalità è stata trascurata). Si noti che l'infettività appare prima ($T_2 < T_1$) negli uomini infetti da parassiti resistenti, come suggerito negli esperimenti riassunti in (Koella, 1998). Così che $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ se $f = 0$, le zanzare infette da parassiti resistenti devono avere una mortalità più elevata ($b_2' > b_1'$). Anche la mortalità delle zanzare infette è superiore a quella delle zanzare non infette ($\simeq 0,1$ giorno⁻¹) da (Anderson e maggio 1991). Stimiamo il coefficiente di diffusione con la formula $d = L^2/t$, dove $L \simeq 1$ km è il raggio dell'area che una zanzara può esplorare per un giorno.

Tabella 1. Stime per i parametri richiesti per calcolare la velocità

ambientazione	simbolo	stima
mortalità delle zanzare i_1	b_1'	0,12 giorno ⁻¹
mortalità delle zanzare i_2	b_2'	0,2 giorno ⁻¹
tasso di guarigione dei non immuni	b	0,005 giorno ⁻¹
tasso di guarigione con il farmaco	\hat{b}	0,1 giorno ⁻¹
tasso di acquisizione dell'immunità	c	0,003 giorno ⁻¹
periodo di latenza nelle zanzare	T_1', T_2'	10 giorni
periodo di latenza negli uomini I_1	T_1	10 giorni
periodo di latenza negli uomini I_2	T_2	8 giorni
diffusione delle zanzare	d	1 km ² /giorno

Con le stime nella Tabella 1, abbiamo $y = b_2/b_2' = 0,04$. Se $f = 100\%$, quindi $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 9,1$ e $v^* \simeq 86$ km / anno. Se $f = 30\%$ (una stima media per il Senegal (OMS e UNICEF, 2003)), allora $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 1,66$ e $v^* \simeq 14$ km / anno. Pertanto, con queste scelte di parametri, la resistenza si propaga sei volte più veloce in un'area con $f = 100\%$ rispetto a un'area con $f = 30\%$. La soglia f^* , che corrisponde a $\alpha_1 = \alpha_2$, al di sopra del quale la resistenza può diffondersi è del 17,6%, una stima più ragionevole dell'89% di (Koella e Antia, 2003, Figura 3).

Infine, va sottolineato che il nostro modello è solo un passo nello sviluppo di modelli spaziali realistici della diffusione della resistenza ai farmaci antimalarici. Bisogna guardare i valori numerici precisi senza dimenticare le molte ipotesi semplificative del modello; alcuni potrebbero essere rilasciati in lavori futuri. Un'altra direzione sarebbe quella di includere disomogeneità spaziali tra città e campagna, o cambiamenti temporali nella popolazione umana totale e densità di zanzare. Per

la densità delle zanzare, in particolare, le variazioni stagionali non sono state prese in considerazione, un fattore importante in Senegal, dove la densità delle zanzare dipende molto dalle precipitazioni.

Ulteriori prove

$F(X) = 0$ ha una sola radice positiva. Questo segue da un calcolo elementare, usando $y > 0$ e $z > 0$ (quest'ultima disuguaglianza è equivalente a $\alpha_2 > \alpha_1$). Anzi, se

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

abbiamo quindi $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$, e

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

Le disuguaglianze semplici mostrano, usando quello $y > 0$ e $z > 0$, che il discriminante $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ di $F'(X)$ è positivo. X_1 e X_2 sono le radici di $F'(X)$. Abbiamo quindi

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

Nel caso $c_1 \geq 0$, noi abbiamo $X_1 X_2 \geq 0$. Quindi abbiamo $X_1 < 0$ e $X_2 \leq 0$. In quel caso, $F(X)$ è monotono per $X > 0$ con $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ e $F(X) \rightarrow +\infty$ Se $X \rightarrow +\infty$. Quindi c'è una sola radice positiva di $F(X)$.

Nel caso $c_1 < 0$, noi abbiamo $X_1 X_2 < 0$. Quindi abbiamo $X_1 < 0$ e $X_2 > 0$. $F'(X)$ le modifiche firmano una sola volta quando $X > 0$. Ma $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ e $F(X) \rightarrow +\infty$ Se $X \rightarrow +\infty$. Quindi c'è una sola radice positiva di $F(X)$ anche in questo caso.

Grazie

Nicolas Bacaër ringrazia il dipartimento di matematica della Cheikh Anta Diop University di Dakar, dove è stata svolta parte di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

- 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. Boland, *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*.