

Een reactiediffusiesysteem dat de verspreiding van resistentie naar een antimalariamiddel modelleert

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, Frankrijk
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

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

Overzicht

We ontwikkelen een wiskundig model dat de verspreiding van resistentie tegen een antimalariamiddel weergeeft. Resistentie kan zich alleen verspreiden als de reproduceerbaarheid van resistente parasieten groter is dan de reproduceerbaarheid van vatbare parasieten, wat afhangt van het aantal geïnfecteerde mensen dat wordt behandeld met het antimalariamiddel. Na een lineair onderzoek en numerieke simulaties, vermoeden we een uitdrukking voor de voortplantingssnelheid van de weerstand. Het hangt af van de verhouding tussen de twee reproductiviteiten, de diffusiecoëfficiënt van muggen, de sterfte van muggen die besmet zijn met resistente parasieten en het gezingspercentage van niet-geïmmuniseerde personen die besmet zijn met resistente parasieten.

1. Inleiding

Malaria is een parasitaire ziekte die door muggenbeet op de mens wordt overgedragen. Elk jaar zijn er honderden miljoenen gevallen van malaria, die ongeveer twee miljoen doden veroorzaken. De dood kan worden voorkomen door het gebruik van antimalariamiddelen, maar de effectiviteit is de afgelopen decennia aanzienlijk afgenomen. In feite overleven parasieten met specifieke genen voor resistentie tegen geneesmiddelen de behandeling. Vanwege dit selectieve voordeel en de mobiliteit van mensen en muggen, kunnen genen zich in populaties over grote gebieden verspreiden. (Anderson en May, 1991, p. 608) toont dus een kaart van de verspreiding van resistentie tegen chloroquine, het meest gebruikte antimalariamiddel, van begin jaren zestig tot eind jaren tachtig in Zuid-Amerika, Zuidoost-Azië en Afrika. De toename van resistentie is verantwoordelijk voor een aanzienlijke toename van sterfte (Trape et al., 1998). In sommige gebieden met een hoog percentage resistentie tegen chloroquine hebben gezondheidswerkers vervangende medicijnen gebruikt, zoals sulfadoxine-pyrimethamine; maar er is ook resistentie ontstaan tegen deze nieuwe medicijnen (Bloland, 2001). Artemisininederivaten, die worden geproduceerd met een traditioneel Chinees kruid, lijken momenteel de enige antimalariamiddelen te zijn die de komende jaren effectief zijn. Volksgezondheidsinstanties moeten zoeken geld om ineffectieve medicijnen te vervangen door effectieve maar duurere medicijnen. Het is ook noodzakelijk om het verschijnen van nieuwe weerstanden te vermijden of op zijn minst te vertragen.

Theoretisch gezien kan de introductie van nieuwe antimalariamiddelen worden gezien als een probleem van optimale beheersing van een complex dynamisch systeem. Dit systeem omvat mensen, muggen, gevoelige parasieten en resistente parasieten. Er zijn ook economische beperkingen zoals de prijzen van medicijnen en het budget voor de strijd tegen malaria. Controle kan variabel zijn, bijvoorbeeld het percentage malariagevallen dat met het nieuwe medicijn wordt behandeld. Modelleren van deze verschillende ingrediënten kan mensen helpen die de volksgezondheidsautoriteiten adviseren in landen waar malaria endemisch is. (Aneke, 2002; Koella en Antia, 2003) hebben al epidemiologische modellen ontwikkeld voor resistente malaria; (Laxminarayan, 2003) bestudeerde economische beperkingen. De modellen die in deze artikelen werden gebruikt, bevatten echter geen ruimtelijke dimensie, of alleen in de vorm van twee door migratie verbonden afzonderlijke zones (Koella en Antia, 2003).

Dit artikel presenteert een model voor de verspreiding van resistentie in ruimtelijk niet-homogene bevolkingsgroepen, maar laat de economische aspecten buiten beschouwing. Het model begint met enkele resistente parasieten die door mannen in een gebied zijn geïntroduceerd, maar beschouwen het gebied vervolgens als gesloten voor migratie; het richt zich op de verspreiding van resistentie door de mobiliteit van muggen, die tijdens hun leven enkele vierkante kilometers kunnen verkennen. Aangezien de meeste beten 's nachts plaatsvinden, is de periode van activiteit van vrouwelijke anopheline-muggen die de vector zijn van malaria, en aangezien mensen over het algemeen elke nacht op dezelfde plek slapen, wordt de mobiliteit van mensen als eerste benadering verwaarloosd. Natuurlijk brengt de verspreiding van weerstand verschillende fenomenen met zich mee. Sommige zijn te vinden in het model. Anderen worden weggelaten om het model wiskundig te analyseren, bijvoorbeeld de genetica van de seksuele reproductie van parasieten (Hastings, 2001) of de genetische variabiliteit in de menselijke populatie (Feng et al., 2004).

Het model is een systeem van partiële differentiaalvergelijkingen. Aangenomen wordt dat de vlucht van muggen een Brownse beweging volgt, zodat een klassieke diffusie-term voorkomt in de vergelijkingen die de dichtheid van muggen regelen. Het model is niet-lineair vanwege de termen "reactie" die de overdracht van de ziekte vertegenwoordigen. Het model behoort dus tot de familie van reactiediffusiesystemen. Deze systemen zijn veel bestudeerd op het gebied van biomathematica. De eerste werken gaan terug naar Ronald A. Fisher (1937), die al geïnteresseerd was in de voortplantingsgolf van een voordelig gen. Het onderwerp ontwikkelde zich veel na dit baanbrekende werk met meer geavanceerde wiskundige tools (Smoller, 1981), met meer complexe modellen en met nieuwe gebieden van toepassing zoals morfogenese of de geografische verspreiding van epidemieën zoals pest en hondsdolheid (Murray, 1989). Het lijkt er echter op dat dit type model nog niet is gebruikt voor de verspreiding van resistentie tegen een antimalariamiddel. (Ruan en Xiao, 2004) bestudeert een integraal differentieel systeem voor de verspreiding van malaria-epidemieën zonder resistentie.

Ons systeem van reactiediffusievergelijkingen heeft progressieve golven als oplossingen, die lijken op de geografische verspreiding van resistentie tegen een antimalariamiddel (chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine of andere). Het belangrijkste doel van dit artikel is het vinden van een uitdrukking voor de voortplantingssnelheid. We kunnen dan zien hoe deze uitdrukking afhangt van de parameters van het model, omdat sommige ervan bij besluit kunnen worden gewijzigd, zoals de fractie f van mensen die met het antimalariamiddel worden behandeld. Het resultaat geeft een kwantitatieve uitdrukking van het kwalitatief bekende feit dat snelheid een toenemende functie is van f .

We hopen dat deze uitdrukking een beter begrip zal opleveren van het complexere probleem van optimale controle, namelijk het vinden van het niveau van resistentie waarboven goedkope maar gedeeltelijk ineffectieve geneesmiddelen moeten worden vervangen door duurere maar effectieve geneesmiddelen. Deze vraag is van meer praktisch belang en staat ter discussie (Attaran et al., 2004).

Hoofdstuk 2 presenteert het model. We bestuderen de evenwichtstoestanden en hun stabiliteit in sectie 3. In sectie 4 lineariseren we het systeem en verkrijgen we een uitdrukking voor de snelheid van bewegende golven die de verspreiding van resistentie tegen antimalariamiddelen vertegenwoordigen. Deze uitdrukking is alleen geldig als het 'lineaire vermoeden' correct is (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Numerieke simulaties lijken de geldigheid van dit vermoeden voor ons model te bevestigen; de resultaten worden besproken in paragraaf 5. Vanuit wiskundig oogpunt blijft de stijl informeel en dichter bij de stijl die wordt gebruikt in (Murray, 1989). Hopelijk zal toekomstig werk de hiaten in het bewijs opvullen.

2. Het model

Er zijn twee onafhankelijke variabelen: tijd t en een eendimensionale ruimtelijke variabele x . Reductie tot één dimensie betekent dat men geïnteresseerd is in de voortplanting van vlakke golven langs een richting. De onbekenden zijn:

- $S(t, x)$: aandeel niet-geïmmuniseerde en niet-geïnfekteerde mensen;
- $I_1(t, x)$: aandeel niet-immuun personen die besmet zijn met gevoelige parasieten;
- $I_2(t, x)$: aandeel niet-geïmmuniseerde personen dat besmet is met resistente parasieten;
- $R(t, x)$: percentage mensen geïmmuniseerd en niet besmet;
- $J(t, x)$: percentage mensen geïmmuniseerd en besmet;
- $s(t, x)$: aandeel niet-geïnfekteerde muggen;
- $i_1(t, x)$: aandeel muggen besmet met gevoelige parasieten;
- $i_2(t, x)$: aandeel muggen besmet met resistente parasieten.

De dichtheid P van mensen en de dichtheid m van muggen zijn onafhankelijke constanten van t en x . De belangrijkste parameter van het model is f , het deel van de niet-geïmmuniseerde mensen die zijn geïnfekteerd en behandeld met het antimalariamiddel. Laten we enkele van de vereenvoudigende hypothesen van dit compartimentele model benadrukken:

- Immuniteit is aanwezig of afwezig (in plaats van een geleidelijk proces) en biedt volledige bescherming tegen malaria (in plaats van gedeeltelijke bescherming).
- Alleen mensen die ziek zijn door malaria (dus niet immuun en geïnfekteerd) nemen het middel tegen malaria; dit is natuurlijk een vrij eenvoudige veronderstelling, aangezien de niet-specifieke symptomen van malaria mensen in endemische malariagebieden er vaak toe brengen antimalariamiddelen te gebruiken, zelfs als hun ziekte niet te wijten is aan malaria.
- Mensen en muggen kunnen besmet zijn met gevoelige of resistente parasieten, maar niet met beide.

Deze hypothesen hebben tot gevolg dat het in het model niet nodig is om de geïmmuniseerde personen die besmet zijn met gevoelige parasieten te onderscheiden van degenen die besmet zijn met resistente parasieten. Let op met betrekking tot mensen en hun interacties met parasieten

- c : de snelheid waarmee niet-geïmmuniseerde en geïnfekteerde mensen immuniteit krijgen;
- e : de snelheid waarmee geïmmuniseerde en niet-geïnfekteerde mensen hun immuniteit verliezen;
- b : de snelheid waarmee niet-geïmmuniseerde mensen herstellen als ze geen antimalariamedicijn gebruiken of als ze dit medicijn gebruiken terwijl ze besmet zijn met resistente parasieten;
- \hat{b} : de snelheid waarmee niet-geïmmuniseerde mensen die zijn geïnfekteerd met gevoelige parasieten herstellen als ze het medicijn gebruiken ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : de snelheid waarmee geïmmuniseerde en geïnfekteerde mensen herstellen ($\bar{b} > b$);
- T_1 (resp. T_2): de latentieperiode voordat deze besmettelijk is bij mensen die besmet zijn met gevoelige (resp. resistente) parasieten;
- μ : menselijke sterfte;
- ν : sterfte door malaria bij geïnfekteerde mensen die niet zijn geïmmuniseerd.

Het gemiddelde genezingspercentage voor niet-geïmmuniseerde mensen die besmet zijn met gevoelige parasieten is $(1 - f)b + f\hat{b}$. We definiëren

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

Let op met betrekking tot muggen en hun interacties met parasieten

- d : de verspreiding van muggen;
- b'_1 : de sterfte van muggen besmet met gevoelige parasieten;
- b'_2 : de sterfte van muggen besmet met resistente parasieten;
- T'_1 (resp. T'_2): de latente periode voordat het vatbaar wordt voor vatbare (resp. resistente) parasieten bij muggen.

Let op de interactie tussen mensen en muggen

- k : het aantal beten per tijdseenheid muggen (het aantal beten per persoon per tijdseenheid is km/P);
- p (resp. \bar{p}): de kans dat een besmettelijke muggenbeet op een niet-geïmmuniseerde (resp. immuun) en niet-geïnfekteerde persoon zal leiden tot infectie van de persoon ($\bar{p} < p$);
- p' : de kans dat een beet van een niet-geïnfekteerde mug op een besmettelijk persoon leidt tot infectie van de mug.

We definiëren

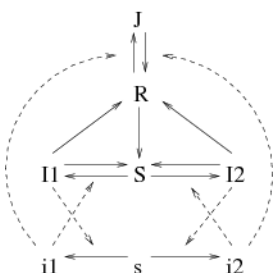
$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

Deze parameters hebben de volgende betekenis:

- π_1 (resp. π_2): waarschijnlijkheid dat een muggenbeet geïnfekteerd door gevoelige (resp. resistente) parasieten een niet-geïmmuniseerd en niet-geïnfekteerd persoon zal infecteren;
- $\bar{\pi}_1$ (resp. $\bar{\pi}_2$): waarschijnlijkheid dat een muggenbeet geïnfekteerd door gevoelige (resp. resistente) parasieten een geïmmuniseerde en niet-geïnfekteerde persoon zal infecteren ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (resp. π'_2): waarschijnlijkheid dat een niet-geïnfekteerde muggenbeet op een niet-geïmmuniseerde persoon die besmet is met gevoelige (resp. resistente) parasieten, zal leiden tot infectie van de mug.

Bovendien wordt de vereenvoudigende veronderstelling gemaakt dat geïmmuniseerde en geïnfekteerde mensen geen muggen kunnen infecteren.

Het model is schematisch weergegeven in figuur 1. Het is zeer vereenvoudigd; veel details van de transmissiecyclus zijn weggelaten. Met name de eieren en de larvale periode van de levenscyclus van de mug zijn weggelaten; in plaats daarvan wordt aangenomen dat het uitkomen van nieuwe volwassen muggen de sterfte compenseert, zodat de dichtheid m van de volwassen muggen constant is. Het doel hier is echter om het model eenvoudig genoeg te houden om wiskundig te kunnen analyseren.



Figuur 1. Modelcompartimenten, mogelijke overgangen (ononderbroken lijnen) en parasiettransmissie (stippellijnen).

Om de notaties te vereenvoudigen,

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

De wiskundige formulering van het model is een systeem van partiële differentiaalvergelijkingen met mannen aan één kant,

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

en elkaars muggen

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

laten we dat onthouden $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ en $s = 1 - i_1 - i_2$.

3. Toestand van evenwicht

Laten we eerst de evenwichtstoestanden bestuderen die niet afhankelijk zijn van x . Er is de triviale staat van evenwicht met

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

Dit komt overeen met de situatie waarin malaria is uitgeroeid. De stabiliteit hangt af van het teken van de eigenwaarden van de matrix die is verkregen door het systeem nabij $(0,0,0,0,0,0)$ te lineariseren, namelijk met de onbekenden in volgorde $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

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

De eigenwaarden zijn $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ en de eigenwaarden van de twee submatrices

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

Definieer de reproduceerbaarheid van gevoelige en resistente parasieten door

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

De triviale evenwichtstoestand is stabiel (alle eigenwaarden zijn negatief) als $\alpha_1 < 1$ en $\alpha_2 < 1$. De triviale evenwichtstoestand is instabiel (ten minste één eigenwaarde is positief) als $\alpha_1 > 1$ of als $\alpha_2 > 1$.

In het geval $\alpha_1 > 1$, is er een andere evenwichtstoestand. We definiëren

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

De toestand van evenwicht is

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

i_1^* is de positieve wortel van

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

en

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

Deze evenwichtstoestand komt overeen met de situatie waarin alle parasieten gevoelig zijn. De stabiliteit hangt af van het teken van de eigenwaarden van de volgende matrix, de linearisatie van het systeem dichtbij $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

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

waar voor het gemak $s_1^* = 1 - i_1^*$ en $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. De eigenwaarden van de submatrix 2×2

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

die ook eigenwaarden zijn van de complete matrix, zijn

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

Voor deze evenwichtstoestand kunnen we dat gemakkelijk zien $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Dus indien $\alpha_1 < \alpha_2$, een eigenwaarde van de submatrix 2×2 is positief, dus de stabiele toestand is onstabiel.

Evenzo, als $\alpha_2 > 1$, is er een andere evenwichtstoestand, gedefinieerd door $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*$ en $I_2 = I_2^*$. De formules zijn hetzelfde als hierboven, behalve dat a'_1 is vervangen door a'_2 , b'_1 door b'_2 , en \bar{a}_1 door \bar{a}_2 . $\beta_1, \gamma_1, \delta_1$ en ε_1 worden vervangen door $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ en ε_2 . Deze evenwichtstoestand komt overeen met de situatie waarin alle parasieten resistent zijn. De linearisatie van het systeem in de buurt van deze evenwichtstoestand laat zien dat het instabiel is als $\alpha_1 > \alpha_2$.

Deze resultaten suggereren dat als $\alpha_1 > 1$ en $\alpha_2 > 1$, $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ is stabiel als $\alpha_1 > \alpha_2$, en $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ is stabiel als $\alpha_2 > \alpha_1$.

Opmerking. In het vereenvoudigde model waarbij geen rekening wordt gehouden met immuniteit ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), we verkrijgen

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

Dit zijn de formules (14.5) en (14.6) in (Anderson en May, 1991). $1/\beta_1$ is "Macdonald's stabiliteitsindex".

4. Progressieve golven

Wanneer ergens resistente parasieten verschijnen, beginnen ze zich te verspreiden vanwege de selectieve druk van het medicijn. Het doel van deze sectie is het berekenen van de voortplantingssnelheid volgens de parameters. We veronderstellen dat $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. De triviale evenwichtstoestand en de evenwichtstoestand $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ zijn onstabiel, terwijl de stabiele toestand $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ is stabiel. We bestuderen de evolutie van een kleine verstoring (met compacte ondersteuning) van het onstabiele homogene evenwicht $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, zodat $I_2(0, x) > 0$ (of $i_2(0, x) > 0$) voor een bepaalde x .

Deze kleine storing zal zich naar verwachting in alle richtingen verspreiden. Als we slechts naar één voortplantingsrichting kijken, nemen we een progressieve golf waar. Wiskundig gezien laat het systeem van partiële differentiaalvergelijkingen (1) - (2) oplossingen toe die progressieve golven zijn als er positieve functies zijn van een variabele, ook wel genoemd I_1, I_2, R, J, i_1 en i_2 met misbruik van notatie, en $v > 0$ in het geval dat de golf zich voortplant naar positieve x , met

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

met de omstandigheden aan de rand

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

als $z \rightarrow -\infty$, en de omstandigheden aan de rand

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

als $z \rightarrow +\infty$. Laten we deze progressieve golfoplossingen in het systeem vervangen (1) - (2). We verkrijgen

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

en

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

Dit systeem is ook geschreven als een systeem van gewone differentiaalvergelijkingen van de eerste orde als we het definiëren $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ en $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. De oplossingen die progressieve golven zijn, komen overeen met positieve banen van dit nieuwe systeem dat de toestanden van evenwicht verbindt [$i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0$] en [$i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*$]. We lineariseren in de buurt van deze laatste evenwichtstoestand. We krijgen de matrix

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

Om ervoor te zorgen dat de banen in de buurt van deze evenwichtstoestand positief zijn, is het noodzakelijk dat de eigenwaarden van de matrix allemaal reëel zijn. Overweeg de eigenwaarden van de submatrix

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

die ook eigenwaarden zijn van de volledige matrix. Ze zijn de wortels van het polynoom $\chi(\lambda) = 0$, met

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

Stelling 1. *Er is een uniek $v^* > 0$ waarvoor de polynoom $\chi(\lambda)$ heeft een dubbele wortel wanneer $v = v^*$. We definiëren*

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

De polynoom

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

heeft een enkele positieve wortel X^* en

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

Bewijs. We definiëren

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

We hebben dan $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$, en

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

met \mathcal{P} en \mathcal{Q} die afhangen van de parameters en v . De polynoom $\chi_1(\Lambda)$ heeft een dubbele wortel als en alleen als $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Laten we deze toestand opnieuw ordenen. We vinden dat het gelijk is aan $F\left(\frac{v^2}{b_2' d}\right) = 0$. $F(X)$ heeft een enkele positieve wortel. Het bewijs wordt geleverd in de bijlage.

In het geval $v < v^*$, de veelterm $\chi(\lambda)$ heeft complexe eigenwaarden, dus het systeem kan geen bewegende golf hebben. Deze situatie, vergeleken met studies naar reactiediffusiesystemen waarin de minimumsnelheid door het systeem wordt geselecteerd (Murray, 1989), suggereert dit:

Vermoeden. De snelheid van reizende golven is v^* .

Een dergelijk vermoeden wordt in het algemeen een "lineair vermoeden" genoemd voor reactiediffusiesystemen, omdat het wordt bereikt door het niet-lineaire systeem van partiële differentiaalvergelijkingen nabij een evenwicht te lineariseren. Andere studies (Hosono, 1998) hebben aangetoond dat dit vermoeden voor bepaalde modellen alleen correct is binnen een bepaald bereik van parameterwaarden. (Weinberger et al., 2002) gaven voldoende voorwaarden om het "lineaire vermoeden" geldig te laten zijn voor coöperatieve systemen. In (Lewis et al., 2002) worden deze voorwaarden gebruikt voor een competitief systeem dat kan worden omgezet door een verandering van onbekenden in een coöperatief systeem.

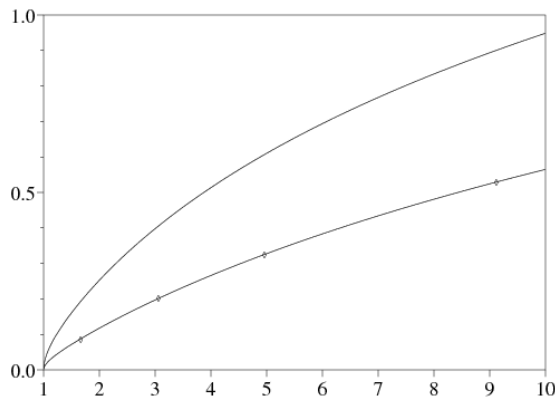
Figuur 2 toont dimensieloze snelheid $v^* / \sqrt{b_2' d} = \sqrt{X^*}$ aangaande met α_2 / α_1 voor verschillende waarden van $y = b_2 / b_2'$. Snelheid wordt berekend door numeriek te zoeken naar de wortels van de derde graads polynoomvergelijking $F(X) = 0$, om de enige positieve wortel te trekken. Let daar op $v^* / \sqrt{b_2' d}$ lijkt een groeiende functie te zijn van α_2 / α_1 . Met $y \ll 1$, krijgen we de geschatte uitdrukking

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

De figuur toont ook het resultaat van numerieke simulaties van het niet-lineaire systeem van partiële differentiaalvergelijkingen. We kappen de ruimte af $-L < x < L$. We vertrekken vanuit een beginvoorwaarde die een trapfunctie is

- stabiel evenwicht met resistente parasieten voor $x < -L/2$
- instabiel evenwicht met gevoelige parasieten voor $x > -L/2$.

We wachten tot de reizende golf zich stabiliseert. Vervolgens wordt de snelheid numeriek geschat. De punten in de figuur komen overeen met $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ en $f = 100\%$. De andere waarden van de parameters zijn hetzelfde als in sectie 5 (in het bijzonder $y = 0,04$). Dezelfde discretisatie werd gebruikt met $L = 1000$ km en $dx = 0,5$ km voor de verschillende simulaties. We moesten de snelheid op verschillende tijdstippen schatten wanneer f varieerde (dwz na 50, 30, 20 en 15 jaar). In elk geval was het verschil tussen de numerieke snelheid en de snelheid van de gok minder dan 1%. Details van het programma (geschreven met Scilab-software, www.scilab.org) zijn te vinden op www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.



Figuur 2. Dimensieloze snelheid $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b'_2 d}$ aangaande met α_2/α_1 voor twee waarden van $y = b_2/b'_2$, $y = 0,04$ (hieronder) en $y = 0,1$ (omhoog). De punten komen overeen met numerieke simulaties van het niet-lineaire systeem van partiële differentiaalvergelijkingen.

De simulaties hebben dus de neiging om de geldigheid van het lineaire vermoeden voor ons model te bevestigen, of op zijn minst voor een bepaald waardenbereik van de parameters die de waarden bevatten die in de simulaties worden gebruikt.

5. Discussie

De belangrijkste kenmerken van het model zijn:

- resistentie kan zich alleen verspreiden als de reproduceerbaarheid van resistente parasieten groter is dan de reproduceerbaarheid van gevoelige parasieten.
- Het quotiënt

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

is een toenemende functie van de fractie f van niet-geïmmuniseerde en geïnfecteerde mensen die toegang hebben tot antimalariamiddelen, omdat $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\bar{b} - b)$. Als $f=0$ hebben we $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ omdat resistente parasieten zeldzaam zijn voordat het gebruik van dit medicijn zich verspreidt (het medicijn is om deze reden uitgevonden). In het geval $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ voor $f=100\%$, dan is er een drempel f^* zodanig dat weerstand zich verspreidt als $f > f^*$.

- De snelheid waarmee resistentie zich verspreidt, is afhankelijk van de verhouding α_2/α_1 , de sterfte van muggen die besmet zijn met resistente parasieten, het genezingspercentage van niet-geïmmuniseerde mensen die besmet zijn met resistente parasieten, en de diffusiecoëfficiënt van muggen. Het is een toenemende functie van α_2/α_1 .
- De snelheid is niet afhankelijk van de parameters met betrekking tot de geïmmuniseerde personen (\bar{a}_1, \bar{a}_2, e en \bar{b}). Dit is te verwachten aangezien er geen selectieve druk wordt uitgeoefend op de parasieten wanneer hun gastheer een geïmmuniseerd persoon is.
- Tenslotte v^* hangt niet af van de intensiteit van de transmissie $k m/P$.

Het kwalitatieve resultaat, dat zegt dat resistentie zich sneller verspreidt in gebieden met betere toegang tot medicijnen, komt overeen met veldstudies. In Senegal bijvoorbeeld, een land met ongeveer tien miljoen inwoners, zijn er elk jaar ongeveer een miljoen gevallen van malaria, die 8000 doden veroorzaken. Weerstand tegen chloroquine verscheen in 1988 in Dakar, de hoofdstad. Het is sindsdien toegenomen en verspreid (Sokhna et al., 1997; Trape et al., 2003). In Mlomp, waar al jaren een distributieprogramma voor chloroquine wordt uitgevoerd ($f \approx 100\%$), de opkomst van resistentie tegen chloroquine was bijzonder snel: geen resistentie in 1989, 10% in 1990, 51% in 1991, 71% in 1997. Zonder een dergelijk programma was de opkomst langzamer in Bandafassi: eerste gevallen in 1993, 12% in 1994, 16% in 1995.

Deze gegevens kunnen worden gebruikt om te vergelijken met ons model. Tabel 1 toont de grootte van de parameters die nodig zijn om de snelheid te berekenen (sterfte is verwaarloosd). Merk op dat besmettelijkheid eerder verschijnt ($T_2 < T_1$) bij mannen geïnfecteerd met resistente parasieten, zoals gesuggereerd in de experimenten samengevat in (Koella, 1998). Zodat $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ als $f=0$, moeten muggen geïnfecteerd met resistente parasieten een hogere mortaliteit hebben ($b_2 > b'_1$). De sterfte van besmette muggen is ook hoger dan die van niet-geïnfecteerde muggen ($\approx 0,1 \text{ dag}^{-1}$) van (Anderson en May, 1991). We schatten de diffusiecoëfficiënt met de formule $d = L^2/t$, waar $L \approx 1 \text{ km}$ de straal is van het gebied dat een mug een dag kan verkennen.

Tabel 1. Schattingen voor de parameters die nodig zijn om de snelheid te berekenen

instelling	symbool	schatting
muggensterfte i_1	b'_1	$0,12 \text{ dag}^{-1}$
muggensterfte i_2	b'_2	$0,2 \text{ dag}^{-1}$
genezen tarief van niet-immuun	b	$0,005 \text{ dag}^{-1}$
genezingspercentage met het medicijn	\bar{b}	$0,1 \text{ dag}^{-1}$
acquisitiegraad van immuniteit	c	$0,003 \text{ dag}^{-1}$
latentieperiode bij muggen	T'_1, T'_2	10 dagen
latentieperiode bij mannen I_1	T_1	10 dagen
latentieperiode bij mannen I_2	T_2	8 dagen
verspreiding van muggen	d	$1 \text{ km}^2/\text{dag}$

Met de schattingen in tabel 1 hebben we $y = b_2/b'_2 = 0,04$. Als $f=100\%$, dan $\alpha_2/\alpha_1 \approx 9,1$ en $v^* \approx 86 \text{ km} / \text{jaar}$. Als $f=30\%$ (een gemiddelde schatting voor Senegal (WHO en UNICEF, 2003)), dan $\alpha_2/\alpha_1 \approx 1,66$ en $v^* \approx 14 \text{ km} / \text{jaar}$. Met deze parameterkeuzes plant de weerstand zich dus zes keer sneller voort in een gebied met $f=100\%$ dan in een gebied met $f=30\%$. De drempel f^* , dat komt overeen met $\alpha_1 = \alpha_2$, waarboven resistentie zich kan verspreiden is 17,6%, een redelijkere schatting dan de 89% van (Koella en Antia, 2003, Figuur 3).

Ten slotte moet worden benadrukt dat ons model slechts één stap is in de ontwikkeling van realistische ruimtelijke modellen voor de verspreiding van resistentie tegen antimalariamiddelen. Men moet naar de exacte numerieke waarden kijken zonder de vele vereenvoudigende hypothesen van het model te vergeten; sommige

kunnen in de toekomst worden vrijgegeven. Een andere richting zou zijn om ruimtelijke inhomogeniteiten tussen steden en platteland op te nemen, of temporele veranderingen in de totale menselijke bevolking en muggendichtheden. Met name voor de muggendichtheid werd geen rekening gehouden met seizoensvariaties, een belangrijke factor in Senegal, waar de dichtheid van muggen sterk afhangt van regenval.

Bijkomend bewijs

$F(X) = 0$ heeft een enkele positieve wortel. Dit volgt uit een elementaire berekening met $y > 0$ en $z > 0$ (deze laatste ongelijkheid is gelijk aan $\alpha_2 > \alpha_1$). Inderdaad, als

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

we hebben dan $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$, en

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

Daaruit blijken eenvoudige ongelijkheden $y > 0$ en $z > 0$, dat de discriminant $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ van $F'(X)$ is positief. X_1 en X_2 zijn de wortels van $F'(X)$. We hebben dan

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

In het geval $c_1 \geq 0$, men heeft $X_1 X_2 \geq 0$. Dus we hebben $X_1 < 0$ en $X_2 \leq 0$. In dat geval, $F(X)$ is eentonig voor $X > 0$ met $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ en $F(X) \rightarrow +\infty$ als $X \rightarrow +\infty$. Er is dus een enkele positieve wortel van $F(X)$.

In het geval $c_1 < 0$, men heeft $X_1 X_2 < 0$. Dus we hebben $X_1 < 0$ en $X_2 > 0$. $F'(X)$ verandert teken slechts één keer wanneer $X > 0$. Maar $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ en $F(X) \rightarrow +\infty$ als $X \rightarrow +\infty$. Er is dus een enkele positieve wortel van $F(X)$ ook in dit geval.

Bedankt

Nicolas Bacaër bedankt de wiskunde-afdeling van de Cheikh Anta Diop Universiteit in Dakar, waar een deel van dit werk werd uitgevoerd.

Bibliografische referenties

- 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 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*.