

Nicolas Bacaër

cu

Daniel Maxin, Florian Munteanu,  
Florin Avram, Paul Georgescu,  
Iulian Stoleriu, Andrei Halanay

# Matematică și epidemii





# **Matematică și epidemii**

Nicolas Bacaër

cu colaborarea lui

Daniel Maxin, Florian Munteanu, Florin Avram,  
Paul Georgescu, Iulian Stoleriu, Andrei Halanay

pentru traducere

Nicolas Bacaër (*Institut de recherche pour le développement*)  
nicolas.bacaer@ird.fr

Daniel Maxin (*Valparaiso University, S.U.A.*)  
daniel.maxin@valpo.edu

Florian Munteanu (*Universitatea din Craiova*)  
florian.munteanu@edu.ucv.ro

Florin Avram (*Universitatea din Pau, Franța*)  
florin.avram@univ-pau.fr

Paul Georgescu (*Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași*)  
vpgeo@tuiasi.ro

Iulian Stoleriu (*Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași*)  
iulian.stoleriu@uaic.ro

Andrei Halanay (*Universitatea Politehnica din București*)  
andrei.halanay@upb.ro

Cititorii care doresc să achiziționeze versiunea tipărită a acestei cărți pot trimite un e-mail la nicolas.bacaer@ird.fr.

Poza de pe copertă : Mihail Simonidi (n. 1870, București; d. 1933, Paris)  
*La Lecture* (înainte de 1912) © Muzeul d'Orsay.

*Titre original : Mathématiques et épidémies*  
© Cassini, Paris, 2021

*Pour l'édition roumaine :*  
© Nicolas Bacaër, Paris, 2022  
ISBN : 979-10-343-0320-5  
Dépôt légal : avril 2022

## Prefață

„De aceea acești oameni, care pînă de curînd disprețuiau limba romanilor, începeau să se pasioneze acum pentru elocvența acestora. [...] Astfel, acești oameni, în lipsa lor de experiență, considerau aceasta drept civilizație, deși nu era decît o parte din robie.”

Tacitus,

*Despre viața și caracterul lui I. Agricola* [72]

Modelarea epidemiilor a devenit o problemă de actualitate odată cu debutul pandemiei din 2020 cauzate de noul coronavirus, noțiuni tehnice precum parametrul  $R_0$  apărînd atunci în discursul factorilor de decizie politică. Problema sezonality a fost pusă începînd cu cel de-al doilea val epidemic, dificultatea de a obține previziuni fiabile nescăpînd nimănui.

Există, în esență, două abordări în ceea ce privește modelarea epidemiilor. Cea dintîi se bazează pe modele matematice relativ simple, acestea avînd două avantaje. Primul este că modelele respective pot fi analizate matematic, astfel încît poate fi înțeles ceea ce se petrece indiferent de valorile parametrilor. Al doilea este că parametrii, care sunt foarte puțin numeroși, pot fi estimați cu precizie rezonabilă plecînd de la date epidemice reale. Acest lucru poate fi folosit pentru a face predicții sau pentru a estima consecințele diferitelor politici de sănătate publică dintre care se dorește să se aleagă. Această abordare este cea mai veche: a se vedea, de exemplu, capitolele 5, 14 și 18 din [10] care prezintă, respectiv, modelul lui Daniel Bernoulli pentru variolă, modelul lui Ross pentru malarie și modelul general al lui Kermack și McKendrick. Ea poate fi însoțită de simulări pe calculator, ceea ce evident nu a fost cazul pentru aceste exemple istorice.

A doua abordare se bazează pe modele „complexe”, care pot fi simulate dar despre care nu se poate afirma nimic cu certitudine, doar apariția calculatoarelor rapide făcînd posibilă această abordare. Unele dintre aceste modele

au un număr mare de ecuații și parametri, fapt care le face din ce în ce mai realiste. Totuși, din acest motiv, este nevoie să fie fixați a priori mulți parametri, adesea cunoscuți doar într-un mod foarte aproximativ, înainte de a se încerca să se estimeze alți parametri cu ajutorul datelor epidemice. Ecuațiile în sine au uneori o formă „matematică”, cum ar fi ecuațiile diferențiale, alteori o formă „informatică”, cum ar fi regulile urmate de „agenți”. Această distincție nu este însă esențială, deoarece ecuațiile matematice sunt, de asemenea, codificate într-un program de calculator. De reținut că, în general, rezultatele modelului nu pot fi reproduse dacă programul de calculator nu este disponibil în mod gratuit. Unele dintre aceste modele au doar un număr mic de parametri, dar caracterul lor stocastic și spațial le face foarte dificil de analizat: trebuie să ne mulțumim cu simulări.

Această carte este o introducere în modelarea matematică a epidemiilor în sensul primei abordări. Accentul este pus în principal pe analiza matematică, dar există și câteva estimări ale parametrilor pentru epidemii reale cu transmitere directă (coronavirus, rujeolă...) sau cu transmitere prin intermediul unui vector insectă (ciumă, leishmanioză, chikungunya, ...). Puține cărți în limba franceză au fost dedicate modelării epidemiilor. Există doar câteva capitole izolate, de exemplu în [1, 2, 10, 17, 22, 31, 32, 35, 44, 64, 75], prima lucrare de modelare matematică a unei epidemii, cea a lui Daniel Bernoulli, fiind totuși publicată în limba franceză. Pentru abordarea modelelor „complexe”, se poate consulta, de exemplu, [66].

Un concept relativ central este cel de „reproductivitate”, notat cu  $\mathcal{R}_0$ . Pentru a simplifica, acesta este numărul mediu de cazuri secundare infectate de fiecare dintre primele cazuri la începutul unei epidemii. De exemplu, în cazul  $\mathcal{R}_0 = 2$ , o persoană infectează alte două persoane, care apoi infectează fiecare alte două persoane și așa mai departe, ceea ce duce la o progresie geometrică, adică exponențială, a numărului de cazuri. Deoarece este vorba de o medie, numărul  $\mathcal{R}_0$  nu este de obicei un număr întreg. Epidemia se poate dezvolta numai dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

Există o noțiune similară în demografie: nașterile sunt analogii ale infecțiilor, iar decesele sunt analogii ale tratamentelor. Numărul  $\mathcal{R}_0$  reprezintă deci raportul dintre nașterile din două generații succesive. Analogia între acest  $\mathcal{R}_0$  demografic, care este mai vechi (lucrarea lui Böckh din anii 1880 [16]), și corespondentul său epidemiologic a fost făcută abia mai târziu. Din punct de vedere matematic, acestea pot fi comparate și cu parametrul critic al procesului de ramificare sau al procesului Bienaymé-Galton-Watson, de asemenea cu o istorie complicată [10].

Notăția  $\mathcal{R}_0$ , devenită clasică, se datorează lui Lotka (1880–1949), care o numește reproductivitate (mai exact reproductivitate netă, „*reproductivité*”).

nette”) în cartea sa de demografie matematică publicată în limba franceză la Paris în 1939 [46]. Acest termen rar, derivat din cuvântul reproducție, a apărut în jurul anului 1832, desemnând „proprietatea de a produce alte corpuri asemănătoare cu sine însuși, inerentă corpurilor vii” [62]. Prin urmare, Lotka<sup>1</sup> schimbă puțin sensul, luând ca definiție numărul care măsoară cantitativ această proprietate. De reținut că la Congresul internațional al populației de la Paris din 1937, Lotka vorbea încă de „indicele lui Böckh  $\mathcal{R}_0$ ” [45]. Termenul „reproductivitate” apare în dicționarul Littré și în *Trésor de la langue française*, dar nu și în majoritatea dicționarelor actuale. Am considerat că este oportun să folosim acest termen în locul „ratei reproductive de bază” utilizate în epidemiologie sau a „ratei nete de reproducere” utilizate în demografie. Cuvântul „rată” este într-adevăr ambiguu. În majoritatea cazurilor, acesta se referă la una dintre următoarele posibilități:

- o mărime a cărei dimensiune este inversa unui timp, cum ar fi ratele de creștere, de natalitate sau de dobândă, care sunt date pe an; aceste rate capătă o valoare diferită dacă se schimbă unitatea de timp;
- un procent, între 0 și 1, fără dimensiune, ca în cazul ratei șomajului sau al ratei de abținere.

Confuzia dintre cele două provine din faptul că unitatea de timp „pe an” este adesea implicită în primul caz. Numărul  $\mathcal{R}_0$  nu corespunde însă nici unuia dintre aceste două cazuri: este un număr adimensional, care poate fi mai mare sau mai mic decât 1. De aceea, unii autori preferă expresia „număr reproductiv”. Cu toate acestea, expresia „rată de reproducere” s-a răspândit, în special în Franța, întrucât înstrăinarea lingvistică pervazivă nu favorizează reflecția terminologică. Această carte oferă o oportunitate de a încerca să corectăm această situație, mai ales că există un termen bine formulat care este și termenul original. Prin urmare, în cele ce urmează, vom folosi „rată” doar pentru a desemna un parametru a cărui dimensiune este inversul unui timp, în timp ce  $\mathcal{R}_0$  va fi „reproductivitate”.

Interesul asupra acestei noțiuni de reproductivitate este dublu. Pe de o parte, va fi arătat că, pentru mai multe modele relativ simple cu coeficienți constanți, mărimea finală a unei epidemii, adică numărul total de persoane afectate de boală, depinde în mod esențial doar de doi parametri: mărimea populației și reproductivitatea acesteia. Cum reproductivitatea poate fi estimată de la începutul unei epidemii, acest lucru dă impresia că, teoretic vorbind, ar fi posibil să se prevadă mărimea unei epidemii, cel puțin în cazul cel

---

<sup>1</sup>Lotka era cetățean american, dar a crescut în Franța. Limba sa maternă era franceza, mama sa fiind de origine alsaciană. În ceea ce privește viața lui Lotka, pot fi consultate [73, 77, 78] sau [10, capitolele 17 și 24].

mai defavorabil în care nu se face nimic ca epidemia să fie oprită. În practică este evident mult mai complicat [38], principala problemă fiind faptul că trebuie presupus că populația se amestecă omogen.

Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este de asemenea legată de efortul necesar pentru a preveni o epidemie sau a eradica o endemie, adică o boală care este prezentă pe termen lung. În multe modele, acest lucru necesită împărțirea contactelor cel puțin cu  $\mathcal{R}_0$  sau împărțirea populației susceptibile de a contracta boala cu  $\mathcal{R}_0$ , ceea ce se poate face prin vaccinarea unei fracțiuni  $1 - 1/\mathcal{R}_0$  din populație. De exemplu, cu  $\mathcal{R}_0 = 2,5$ , găsim  $1 - 1/\mathcal{R}_0 = 60\%$ . Cunoașterea lui  $\mathcal{R}_0$  ne permite astfel să estimăm numărul minim de doze de vaccin necesare pentru a obține imunitatea colectivă. Reproductivitatea ajută astfel la explicarea motivelor pentru care unele boli sunt mai greu de eradicat decât altele, chiar și prin vaccinare: reproductivitatea lor este deosebit de ridicată. Acesta este cazul rujeolei, pentru care estimările plasează  $\mathcal{R}_0$  între 15 și 20, ceea ce duce la o acoperire vaccinală minimă necesară de aproximativ 95 %, o cifră greu de atins.

Din punct de vedere matematic, ne dăm seama rapid că reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , dincolo de lipsa de complexitate aparentă a definiției sale pentru modelele cele mai simple, nu poate fi definită în mod rezonabil pentru modele cu o structură mai realistă decât ca valoare proprie a unei anumite matrice sau a unui anumit operator. Instabilitatea populației după introducerea câtorva cazuri infectate este într-adevăr, în mod obișnuit, o problemă de valori proprii. Punctul de plecare al activității noastre în domeniul epidemiologiei matematice a fost constatarea confuziei care exista în ceea ce privește definiția reproductivității în cazul foarte comun în care sezonalitatea juca un rol în transmiterea bolii, în special în cazul bolilor de iarnă din Europa și al bolilor transmise de insecte din Africa. În acest sens, specialiștii puteau fi împărțiți, în linii mari, în două grupuri.

În primul dintre acestea se aflau cei înclinați spre matematică, familiarizați cu ideea că, într-un model cu coeficienți periodici, stabilitatea depinde de un singur număr, de exemplu multiplicatorul Floquet dominant [15, capitolul 9] în cazul sistemelor de ecuații diferențiale. Cu toate acestea, „numărul mediu de cazuri secundare” depindea, în mod evident, de sezon. Sfatul acestora a fost, prin urmare, să se renunțe la noțiunea de  $\mathcal{R}_0$  în cadrul periodic.

În celălalt grup se aflau cei înclinați spre statistică și aplicații în epidemiologie. Aceștia nu au ezitat să vorbească de un  $\mathcal{R}_0$  sau  $\mathcal{R}$  care variază zilnic, săptămânal sau lunar, pentru a-l calcula prin înghețarea valorilor parametrilor (astfel încât tehnica să poate fi aplicată și sistemelor ai căror coeficienți variază în timp fără a fi periodici), și a-l reprezenta grafic în funcție de timp (de exemplu, pentru epidemia de coronavirus din 2020) sau pentru a alcătui



hărți lunare de risc, în special pentru bolile transmise prin vectori și legate de schimbările climatice. Cu toate acestea, vom prezenta în secțiunea 18.2.4 un exemplu în care sistemul ar părea să se îndrepte spre stingerea epidemiei în fiecare moment dacă i-am înghețat coeficienții, dar în care epidemia continuă să apară.

Prin urmare, am încercat să-i convingem pe acești colegi că reproductivitatea poate fi într-adevăr definită pentru modelele periodice cu păstrarea rigorii matematice:

- $\mathcal{R}_0$  este valoarea proprie a unui anumit operator pe un spațiu de funcții periodice;
- Este un număr care nu depinde de timp;
- Dacă este dorit un indice al riscului epidemic care să varieze în funcție de anotimpuri, atunci probabilitatea de extincție este mai potrivită decât cea propusă până acum.

Dacă primul grup menționat mai sus pare acum a fi în mare parte convins, majoritatea specialiștilor din cel de-al doilea grup continuă să folosească „ $\mathcal{R}_0$ ” în mod defectuos din punct de vedere matematic. Această utilizare pare să aibă și un caracter oarecum tautologic: nu este mai bine să spunem că numărul săptămânal de cazuri a crescut cu atâtea procente față de săptămâna precedentă, un lucru adevărat pe care toată lumea îl poate înțelege, decât să spunem că  $\mathcal{R}_0$  sau  $\mathcal{R}$  are ca valoare un anume număr mai mare decât 1, în ziua cutare sau cutare? Această a doua afirmație nu numai că are o bază matematică îndoielnică, dar este adesea însoțită de o precizie exagerată de două cifre după virgulă, o greșeală care a fost descrisă ca fiind „pseudo-științifică” [42, p. 234].

Diversele capitole ale acestei cărți corespund unor articole publicate în ultimii cincisprezece ani, ale căror referințe exacte pot fi găsite pe site-ul [www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer). De asemenea, au fost incluse unele recapitulări, în special în primele capitole. Un rezumat aflat la începutul fiecărui capitol oferă o idee despre scopul principal al capitolului respectiv. Cu excepția primei părți, cartea a fost în principal o oportunitate de a reveni asupra unor întrebări clasice din epidemiologia matematică, dar într-un cadru periodic și în lumina noii definiții propuse pentru reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ . Prin urmare, acesta nu este un curs în sensul tradițional. Există o oarecare repetiție între capitole. Cu toate acestea, avantajul este că fiecare capitol poate fi citit relativ independent de celelalte. Materialul este, de asemenea, destul de nou și nu va fi găsit în nicio altă carte. Bibliografia a fost revizuită pentru a păstra doar ceea ce este cu adevărat util pentru înțelegerea textului. Un efort

deosebit a fost făcut pentru a indica sursele în limba franceză. Progresele în domeniul traducerii automate au făcut deja posibilă renunțarea la uniformitatea lingvistică actuală [8]. Capitolele au fost grupate în funcție de temă și nu în ordine cronologică. Unele capitole sunt scrise într-un stil matematic, cu propoziții și demonstrații bine definite, altele sunt mai puțin riguroase.

Prima parte se referă la modelele cu coeficienți constanți sau constanți pe porțiuni. Această parte poate fi utilizată ca o introducere în modelarea epidemiilor, deoarece include, de exemplu, modelul S-I-R al lui Kermack și McKendrick, studiul mărimii finale a epidemiei și modelul S-E-I-R. Primele două capitole se concentrează asupra problemei neglijate a estimării datei vârfului epidemic. Capitolul 3 propune o definiție a reproductivității  $\mathcal{R}_0$  ca o rată asimptotică de creștere pe generație. Capitolul 4 se concentrează asupra începutului epidemiei de coronavirus din Franța, încercând în același timp să obțină formule generale pentru situația în care rata de contact suferă un salt brusc în urma unei izolări. Capitolul 5 servește ca o introducere în modelele epidemiologice stocastice.

Pornind de la aceste elemente de bază, pot fi construite un număr mare de modele, al căror grad de rafinare depinde de întrebarea practică adresată, de disponibilitatea datelor și de caracteristicile biologice și sociale ale bolii infecțioase. De exemplu, populația poate fi stratificată în funcție de vârstă, de sex (pentru bolile cu transmitere sexuală), de grupurile de risc sau de regiune. În cele ce urmează, va fi acordată o atenție specială rolului caracterului sezonier.

A doua parte se ocupă de modelele deterministe cu coeficienți periodici. Caracterul sezonier este într-adevăr evident pentru multe epidemii. Este realizat un studiu detaliat al parametrului  $\mathcal{R}_0$  în cazul periodic. Sunt prezentate, de asemenea, studii privind chikungunya în Réunion, leishmanioza în Maroc și o epidemie istorică de ciumă în India. Ultimele trei capitole ale acestei părți se ocupă de mărimea finală a unei epidemii, din nou în cazul periodic.

A treia și ultima parte se ocupă de modelele stocastice cu coeficienți periodici. Discuția se învârtă în principal în jurul calculării probabilității de extincție a unei epidemii. Este prezentată o aplicație la cazul rujeolei în Franța. Ultimul capitol se referă la timpul necesar pentru ca o epidemie să se stingă. Trebuie remarcat faptul că aceste două teme au fost studiate și în cazul în care mediul nu este periodic, ci aleatoriu [4, 5, 6, 7, 9].

Le mulțumesc colegilor fără de care multe dintre aceste capitole nu ar fi fost posibile: Souad Guernaoui și El Hadi Ait Dads în Marrakech, Rachid Ouifki în Stellenbosch, Africa de Sud, Xamxinur Abdurahman în Ürümqi, China, Gabriela Gomes, Carlota Rebelo și Alessandro Margheri în Lisabona, Hisashi Inaba în Tokyo, Claude Lobry în Nisa, Tewfik Sari în Montpellier și

---

Frederic Hamelin în Rennes. Unele dintre aceste colaborări au fost posibile datorită finanțării din partea Institutului de cercetare pentru dezvoltare (*Institut de recherche pour le développement*). Unele părți ale cărții au fost predate în Marrakech, Tlemcen în Algeria și Tokyo, pentru care le mulțumesc, de asemenea, lui Ali Moussaoui, Hiroshi Nishiura și, din nou, lui Hisashi Inaba. Programul informatic „gtexfix”, scris de Dmitri R. Gulevici din Sankt Petersburg, a facilitat traducerea acestei cărți.



## **Partea I**

# **Modele epidemiologice cu coeficienți constanți**

# Capitolul 1

## Modelul S-I-R

*Studiem comportamentul asimptotic, atunci când mărimea populației este mare, al timpului necesar pentru ca o epidemie moderată de un sistem diferențial de tip S-I-R să atingă vârful.*

### 1.1 Ecuții

Să considerăm o populație de mărimea  $N$  supusă unei boli contagioase:

- notăm  $S(t)$  numărul de persoane susceptibile de a fi infectate la momentul  $t$ ; în general, se vorbește despre „persoane susceptibile”, deși adjectivul poate fi confundat cu celălalt sens, „ușor de ofensat”;
- notăm  $I(t)$  numărul de persoane infectate;
- $R(t)$  este numărul de persoane eliminate din calea transmiterii prin izolare, recuperare sau deces; se presupune că persoanele recuperate sunt imune și că își păstrează imunitatea fără limită de timp.

Astfel,

$$N = S(t) + I(t) + R(t)$$

reprezintă populația totală. Diferitele clase de indivizi se mai numesc și compartimente (fig. 1.1), dar aceasta nu înseamnă că sunt separate fizic: ele rămân în contact în cadrul aceleiași populații.

Se presupune că populația totală este constantă și suficient de mare pentru a fi rezonabil să se modeleze epidemia ca un sistem diferențial mai degrabă decât ca un proces stocastic. Într-adevăr, atunci când numărul de indivizi este suficient de mare, se poate uita cumva că acest număr trebuie să fie un număr întreg și se poate pretinde că acesta variază continuu. De asemenea, putem

uita pentru moment de efectele întâmplării la începutul epidemiei, când numărul persoanelor infectate este încă mic. Vom reveni asupra acestor aspecte în capitolul 5 și în a treia parte a cărții.

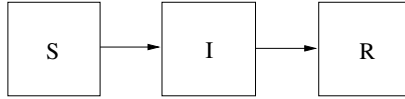


Figura 1.1: Compartimentele modelului S-I-R.

Rata efectivă de contact este notată ca  $a$  ( $a > 0$ ). Este produsul a două numere: numărul de contacte pe unitate de timp și probabilitatea de transmitere în timpul unui contact între o persoană neinfectată și o persoană infectată. Unitatea de măsură a ratei  $a$  este, prin urmare, inversul unui timp, în conformitate cu regula aleasă pentru utilizarea cuvântului „rată”.

Rata la care indivizii părăsesc compartimentul I și intră în compartimentul R este notată ca  $b$  ( $b > 0$ ). Cu alte cuvinte, fiecare individ din compartimentul I are o probabilitate  $b dt$  de a se muta în compartimentul R în timpul fiecărui mic interval de timp  $dt$ . Aceasta implică faptul că timpul petrecut în compartimentul I este o variabilă aleatoare distribuită conform unei distribuții exponențiale cu parametrul  $b$ , media

$$\int_0^{+\infty} e^{-bx} dx = \frac{1}{b}.$$

Acest lucru poate părea nerealist, dar simplifică prezentarea. Cazul distribuțiilor generale va fi discutat în mai multe rânduri, începând cu secțiunea 3.2.

Se presupune că toate contactele sunt aleatorii, astfel încât, atunci când o persoană neinfectată întâlnește o altă persoană, probabilitatea ca acea persoană să fie infectată este egală cu  $I/N$ , proporția de persoane infectate din populație. Prin urmare, fiecare persoană din compartimentul S are o probabilitate  $a \times (I/N) \times dt$  de a fi infectată pe parcursul unui mic interval de timp  $dt$ .

Toate aceste ipoteze conduc la faimosul model S-I-R al lui Kermack și

McKendrick (1927) [10, capitolul 18] pentru o epidemie:

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = aS \frac{I}{N} - bI, \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI. \quad (1.3)$$

Acest model este de fapt o versiune simplificată a modelului original. Iar modelul original permitea orice distribuție pentru timpul petrecut în compartimentul I.

Se consideră condițiile inițiale

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0, \quad (1.4)$$

cu  $0 < I_0 < N$ . Numărul  $I_0$  este în general foarte mic în fața numărului  $N$ , care este notat ca  $I_0 \ll N$ .

Un exemplu este detaliat în figura 1.2. S-a utilizat software-ul Scilab și funcția sa pentru soluționarea numerică a sistemelor diferențiale cu  $N = 65 \times 10^6$  (populația Franței),  $I_0 = 1$ ,  $a = 1/2$  pe zi și  $b = 1/4$  pe zi. La începutul epidemiei, o persoană infectată infectează în medie o persoană la două zile ( $1/a$ ). Durata medie a infecției  $1/b$  este de 4 zile. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este, în acest caz foarte simplu, numărul mediu de cazuri secundare pe care o persoană infectată le infectează la începutul epidemiei, adică produsul  $a \times (1/b)$ . Astfel,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b},$$

ceea ce dă  $\mathcal{R}_0 = 2$ .

De notat că  $\lambda = a - b$  este rata de creștere a epidemiei în primele sale etape, deoarece atunci avem  $S(t) \approx N$  și

$$\frac{dI}{dt} \approx (a - b)I.$$

Prin urmare, numerele  $I(t)$  și  $R(t)$  cresc la început ca  $e^{\lambda t}$ . Rata  $\lambda$  poate fi estimată pe baza datelor epidemiologice, de exemplu prin reprezentarea  $\zeta$  pe o scară logaritmică și măsurarea pantei. În cazul în care durata medie a infecției  $1/b$  este cunoscută, fie pentru că este vorba de o boală înregistrată anterior, fie, în cazul unei boli noi, prin observarea atentă a unui număr de cazuri pentru care a putut fi identificată data infecției, se poate deduce rata efectivă de contact  $a = \lambda + b$  și reproductivitatea  $\mathcal{R}_0 = a/b = 1 + \lambda/b$ .



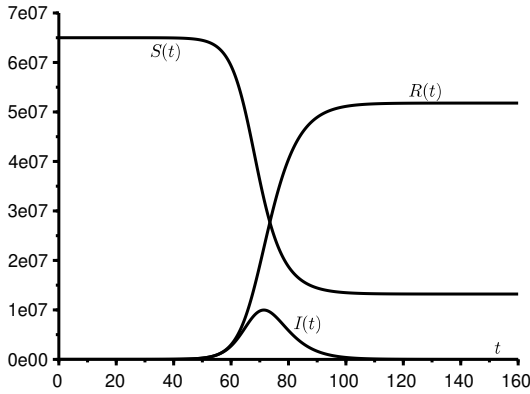


Figura 1.2: O simulare a modelului S-I-R cu timpul  $t$  în zile pe axa  $x$ .

*Observația 1.1.* Proporțiile

$$x(t) = S(t)/N, \quad y(t) = I(t)/N, \quad z(t) = R(t)/N$$

sunt soluții ale sistemului

$$\frac{dx}{dt} = -axy, \quad \frac{dy}{dt} = axy - by, \quad \frac{dz}{dt} = by,$$

cu  $x(0) = S(0)/N = 1 - I_0/N$ ,  $y(0) = I_0/N$  și  $z(0) = 0$ . Acest lucru arată, de exemplu, că unele proprietăți ale modelului, cum ar fi data vârfului epidemic, depind doar de parametrii  $I_0$  și  $N$  prin relația  $I_0/N$ .

## 1.2 Mărimea finală a epidemiei

**Propoziția 1.2.** *Sistemul (1.1)–(1.4) are o soluție unică definită pentru orice  $t > 0$ . În plus,  $S(t) > 0$ ,  $I(t) > 0$  și  $R(t) > 0$  pentru orice  $t > 0$ .*

*Demonstrație.* Teorema Cauchy-Lipschitz [52, teorema 16.5.5] asigură existența și unicitatea unei soluții a sistemului (1.1)–(1.4) pe un interval maximal  $[0; T[$ . Din ecuația (1.1), avem pentru orice  $0 < t < T$ ,

$$S(t) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{N} \int_0^t I(u) du\right) > 0,$$

deoarece  $S(0) > 0$ . Deoarece ecuația (1.2) se scrie

$$\frac{dI}{dt} = (aS/N - b)I,$$

avem, de asemenea

$$I(t) = I(0) \exp\left(\frac{a}{N} \int_0^t S(u) du - bt\right) > 0,$$

deoarece  $I(0) > 0$ . În sfârșit

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du > 0$$

pentru  $0 < t < T$ . În plus,

$$\frac{d}{dt}(S + I + R) = 0,$$

deci  $S(t) + I(t) + R(t) = S(0) + I(0) + R(0) = N$ . Avem astfel  $0 < S(t) < N$ ,  $0 < I(t) < N$  și  $0 < R(t) < N$  pentru orice  $0 < t < T$ . Deoarece soluțiile rămân mărginite pe intervalul maxim  $[0; T]$ , rezultă că  $T = +\infty$  [15, corolarul 3.34]. Sistemul (1.1)–(1.4) are astfel o soluție unică definită pentru orice  $t > 0$ .  $\square$

Să notăm  $\log(\cdot)$  logaritmul neperian.

**Propoziția 1.3.** *Funcția  $S(t)$  este strict descrescătoare și converge spre o limită  $S_\infty$ . Funcția  $R(t)$  este strict crescătoare și converge spre o limită  $R_\infty$ . Funcția  $I(t)$  tinde spre 0 atunci când  $t \rightarrow +\infty$ . Avem  $S_\infty + R_\infty = N$ . Să presupunem  $x_0 = S(0)/N$ . Mărimea finală a epidemiei este astfel încât  $x_\infty = S_\infty/N$  este singura soluție în intervalul  $]0; 1[$  a ecuației*

$$\phi(x) \stackrel{\text{def}}{=} 1 - x + \frac{b}{a} \log \frac{x}{x_0} = 0. \quad (1.5)$$

Dacă  $a > b$ , atunci această soluție se află în subintervalul  $]0; b/a[$ .

*Demonstrație.* Din propoziția 1.2, rezultă  $S(t) > 0$  și  $I(t) > 0$ . Prin urmare,

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} < 0.$$

Funcția  $S(t)$  este, prin urmare, strict descrescătoare și minorată de 0. Ea converge la o limită  $S_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . În mod similar,

$$\frac{dR}{dt} = bI > 0.$$

Prin urmare, funcția  $R(t)$  este strict crescătoare și majorată de  $N$ . Ea converge la o limită  $R_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Cu ecuațiile (1.1) și (1.3), observăm că

$$\frac{dR}{dt} = bI = -\frac{bN}{aS} \frac{dS}{dt}.$$

Prin urmare,

$$R(t) = -\frac{bN}{a} \log \frac{S(t)}{S(0)}. \quad (1.6)$$

La limită, deducem  $S_\infty > 0$  și

$$R_\infty = -\frac{bN}{a} \log \frac{S_\infty}{S(0)}.$$

Ca și  $I(t) = N - S(t) - R(t)$ , funcția  $I(t)$  converge și ea spre o limită  $I_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Dar dacă am avea  $I_\infty > 0$ , am putea deduce

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} +\infty,$$

ceea ce este imposibil din  $R(t) < N$ . Prin urmare,  $I_\infty = 0$  și  $S_\infty + R_\infty = N$ . Astfel,

$$S_\infty = N - R_\infty = N + \frac{bN}{a} \log \frac{S_\infty}{S(0)}.$$

Această ecuație determină  $S_\infty$  și, prin urmare, și mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$ . Împărțind cu  $N$ , obținem cu definiția (1.5) a funcției  $\phi(x)$ :  $\phi(x_\infty) = 0$  și  $0 < x_\infty < 1$ . Acum

$$\phi'(x) = -1 + \frac{b}{ax}.$$

Să distingem două cazuri. În primul rând, să presupunem  $a \leq b$ . Apoi  $\phi'(x) > 0$  pe intervalul  $]0; 1[$ . Funcția  $\phi(x)$  este strict crescătoare pe acest interval. În plus,  $\phi(x) \rightarrow -\infty$  dacă  $x \rightarrow 0^+$  și

$$\phi(1) = \frac{b}{a} \log \frac{1}{x_0} > 0$$

din  $0 < x_0 < 1$ . Prin urmare, există o singură  $x^* \in ]0; 1[$  astfel încât  $\phi(x^*) = 0$ . Astfel  $x_\infty = x^*$ .

Presupunem acum  $a > b$ . Atunci  $\phi'(x) > 0$  dacă  $0 < x < b/a$ , iar  $\phi'(x) < 0$  dacă  $b/a < x < 1$ . Funcția  $\phi$  este strict crescătoare pe intervalul  $]0; b/a[$  și strict descrescătoare pe intervalul  $]b/a; 1[$ . Avem

$$\phi(b/a) = 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b/a}{x_0} > 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b}{a}.$$

Fie  $\chi(x) = 1 - x + x \log x$ . Avem  $\chi'(x) = \log x < 0$  dacă  $x \in ]0; 1[$  și  $\chi(1) = 0$ . Astfel  $\chi(x) > 0$  dacă  $x \in ]0; 1[$ . Astfel  $\phi(b/a) > \chi(b/a) > 0$ . Avem  $\phi(x) \rightarrow -\infty$  dacă  $x \rightarrow 0^+$  și  $\phi(1) > 0$ . Deci, există un singur  $x^* \in ]0; 1[$  astfel încât  $\phi(x^*) = 0$ . În plus,  $x^* \in ]0; b/a[$  și  $x_\infty = x^*$ .  $\square$

*Observația 1.4.* Ecuația (1.5) poate fi scrisă și sub forma

$$x = x_0 \exp\left(-\frac{a}{b}(1-x)\right),$$

sau, cu  $z = 1 - x$ ,

$$1 - z = x_0 \exp\left(-\frac{a}{b}z\right).$$

Dacă  $a > b$ , atunci  $z_\infty = R_\infty/N = 1 - x_\infty > 1 - b/a$ .

*Observația 1.5.* Soluția  $x_\infty$  depinde de parametrii  $a$  și  $b$  doar prin raportul adimensional  $\mathcal{R}_0 = a/b$ . Derivând ecuația (1.5), găsim

$$-\frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} - \frac{1}{(\mathcal{R}_0)^2} \log \frac{x_\infty}{x_0} + \frac{1}{\mathcal{R}_0 x_\infty} \frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} = 0.$$

Astfel,

$$\frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} = \frac{\log \frac{x_\infty}{x_0}}{\mathcal{R}_0(1/x_\infty - \mathcal{R}_0)} < 0.$$

Ca și în cazul  $z_\infty = R_\infty/N = 1 - x_\infty$ , vedem că fracțiunea finală care a suferit o infecție este o funcție strict crescătoare de  $\mathcal{R}_0$ . Cu cât este mai mare reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , cu atât este mai mare mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$ .

**Propoziția 1.6.** Dacă  $a < b$ , atunci

$$R_\infty \leq \frac{I_0}{1 - a/b}$$

și  $R_\infty/N \rightarrow 0$  când  $I_0/N \rightarrow 0$ .

*Demonstrație.* Ca și  $S(t)/N < 1$ , avem din ecuația (1.2)

$$\frac{dI}{dt} \leq (a - b)I < 0.$$

Prin urmare,  $I(t) \leq I(0)e^{(a-b)t}$  și

$$R_\infty = b \int_0^{+\infty} I(u) du \leq \frac{bI(0)}{b-a}. \quad \square$$

*Observația 1.7.* Să presupunem  $I_0 \ll N$ .

Dacă  $a < b$ , atunci  $z_\infty = R_\infty/N \approx 0$ , din propoziția anterioară.

Dacă  $a > b$ , atunci observația 1.4 împreună cu  $x_0 \approx 1$  ne conduc la

$$1 - z_\infty \approx \exp\left(-\frac{a}{b} z_\infty\right)$$

și  $z_\infty \neq 0$ . Figura 1.3 ilustrează aceste formule, arătând cum variază  $z_\infty$  în funcție de  $\mathcal{R}_0 = a/b$ . Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , nu există o epidemie ca atare.

Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$  și  $\mathcal{R}_0 \approx 1$ , atunci o dezvoltare trunchiată la ordinul doi a funcției exponențiale ne conduce la

$$1 - z_\infty \approx 1 - \mathcal{R}_0 z_\infty + \frac{(\mathcal{R}_0 z_\infty)^2}{2},$$

din care

$$z_\infty \approx 2(\mathcal{R}_0 - 1). \quad (1.7)$$

De exemplu, o reproductivitate  $\mathcal{R}_0 = 1,05$  conduce la o mărime finală a epidemiei  $R_\infty/N$  apropiată de 10 % (mai precis 9,4 %).

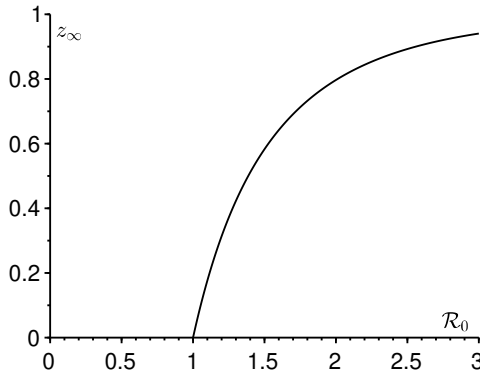


Figura 1.3: Frațiunea finală a populației afectate de epidemie,  $z_\infty = R_\infty/N$ , în funcție de reproductivitatea  $\mathcal{R}_0 = a/b$ , atunci când  $I_0 \ll N$ .

### 1.3 Vârf epidemic

Am văzut în demonstrația propoziției 1.6 că funcția  $I(t)$  este descrescătoare dacă  $a < b$ . În acest caz, nu există un vârf epidemic, iar mărimea finală a

epidemiei este foarte mică în comparație cu populația totală  $N$  dacă condiția inițială  $I(0)$  este la rândul ei foarte mică în comparație cu  $N$ , care este în general cazul în practică.

În această secțiune, ne limităm la cazul în care  $a > b$  sau, mai precis, la cazul în care  $a(1 - I_0/N) > b$ , ceea ce este aproape același lucru dacă  $I_0/N \ll 1$ . Să notăm în treacăt că

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b} > \frac{1}{1 - I_0/N} > 1.$$

Atunci avem

$$\frac{dI}{dt}(0) = [a(1 - I_0/N) - b]I_0 > 0.$$

Funcția  $S(t)$  este strict descrescătoare. Acesta scade de la  $S(0) = N - I_0 = N(1 - I_0/N) > Nb/a$  la  $S_\infty$  pe intervalul  $[0; +\infty[$ . Sau  $S_\infty < Nb/a$  în conformitate cu propoziția 1.3. Prin urmare, există o singură  $\tau > 0$  astfel încât

$$S(\tau) = Nb/a.$$

Ca

$$\frac{dI}{dt} = (aS/N - b)I. \quad (1.8)$$

și ca  $I(t) > 0$  pentru orice  $t > 0$ , vedem că  $dI/dt > 0$  și funcția  $I(t)$  sunt strict crescânde pe intervalul  $]0; \tau[$ . Atunci  $dI/dt < 0$  și funcția  $I(t)$  este strict descrescătoare pe intervalul  $]\tau; +\infty[$ . Numim  $\tau$  vârful epidemic:

$$I(\tau) = \max_{t>0} I(t).$$

Înălțimea vârfului  $I(\tau)$  este ușor de determinat. Într-adevăr, cu relația (1.6), avem

$$S(\tau) = \frac{Nb}{a}, \quad R(\tau) = -\frac{Nb}{a} \log \frac{S(\tau)}{S(0)}, \quad N = S(\tau) + I(\tau) + R(\tau).$$

Se obține

$$\frac{I(\tau)}{N} = 1 - \frac{S(\tau)}{N} - \frac{R(\tau)}{N} = 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \left( \frac{N}{N - I_0} \frac{b}{a} \right).$$

Dacă  $I_0/N \ll 1$ , atunci

$$\frac{I(\tau)}{N} \approx 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b}{a} = 1 - \frac{1 + \log \mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0}.$$

Dacă în plus  $\mathcal{R}_0 \approx 1$ , atunci o dezvoltare limitată la ordinul 2 a logaritmului dă

$$\frac{I(\tau)}{N} \approx 1 - \frac{1 + (\mathcal{R}_0 - 1) - (\mathcal{R}_0 - 1)^2/2}{\mathcal{R}_0} \approx \frac{(\mathcal{R}_0 - 1)^2}{2}.$$

### 1.3.1 Data vârfului epidemic

Data vârfului este mai greu de studiat. Din relația (1.6)

$$\frac{dS}{dt} = -a \frac{S}{N} (N - S - R) = -a \frac{S}{N} \left( N - S + \frac{Nb}{a} \log[S(t)/S(0)] \right).$$

Deoarece  $S(t)$  este strict monotonă, avem

$$\tau = \int_0^\tau dt = \int_{S(0)}^{Nb/a} \frac{dS}{-a \frac{S}{N} \left( N - S + \frac{Nb}{a} \log[S/S(0)] \right)}.$$

Fie  $s = S/N$ . Apoi

$$\tau = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{ds}{s \left( 1 - s + \frac{b}{a} \log[s/(1 - I_0/N)] \right)}. \quad (1.9)$$

Vom studia comportamentul asimptotic al acestei integrale atunci când  $N \rightarrow +\infty$  în timp ce toți ceilalți parametri sunt fixați, inclusiv  $I_0$ .

**Propoziția 1.8.** *Data  $\tau$  a vârfului epidemic este dată, când  $N \rightarrow +\infty$ , de formula*

$$\tau = \frac{1}{a-b} \left\{ \log \frac{N}{I_0} + \log \left[ \left( 1 - \frac{b}{a} \right) \log \frac{a}{b} \right] + \int_0^{\log \frac{a}{b}} \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - \frac{b}{a}u)} du \right\} + o(1)$$

care poate fi rescrisă sub forma

$$\tau = \frac{1}{a-b} \left\{ \log \frac{N}{I_0} + f(\mathcal{R}_0) \right\} + o(1) \quad (1.10)$$

unde  $\mathcal{R}_0 = a/b > 1$ .

*Demonstrație.* Să punem

$$\varepsilon = -\frac{b}{a} \log(1 - I_0/N).$$

Avem  $\varepsilon > 0$ . Atunci  $\tau = \tau_1 + \tau_2$  cu

$$\tau_1 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \left( \frac{1}{1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s} - \frac{1}{\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s} \right) \frac{ds}{s},$$

$$\tau_2 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{ds}{s [\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s]}.$$

Prin aducerea la același numitor obținem

$$\tau_1 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{-1 + s - \log s}{[\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s] (1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s)} \frac{ds}{s}.$$

Avem

$$\varepsilon \sim \frac{b I_0}{a N} \rightarrow 0$$

când  $N \rightarrow +\infty$ . Să observăm că integrala care intervine atunci când trecem formal la limita  $N \rightarrow +\infty$

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \frac{-1 + s - \log s}{-(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s)} \frac{ds}{s}$$

este a priori o integrală generalizată în  $s = 1$ . Dar funcția integrată se extinde prin continuitate pentru că

$$\log s = s - 1 - \frac{(s-1)^2}{2} + o((s-1)^2)$$

în vecinătatea lui  $s = 1$ , astfel încât

$$\frac{-1 + s - \log s}{-(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s)} \xrightarrow{s \rightarrow 1} \frac{1}{2(1 - b/a)}.$$

În special, această integrală este convergentă. Pentru  $b/a < s < 1$ , fie

$$\begin{aligned} \psi(s) &= \frac{-1 + s - \log s}{-(a-b)(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s)} s, \\ \psi_N(s) &= \frac{1}{a} \frac{-1 + s - \log s}{[\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s] (1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s)} s. \end{aligned}$$

Avem :  $0 < \psi_N(s) < \psi(s)$  și  $\psi_N(s) \rightarrow \psi(s)$  când  $N \rightarrow +\infty$ . Ca

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds$$

este o integrală convergentă, teorema convergenței dominate [52, teorema 10.1.34] arată că

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \psi_N(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds.$$



În plus,

$$0 \leq \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi_N(s) ds \leq \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} 0.$$

Astfel,

$$\tau_1 = \int_{\frac{b}{a}}^{1-\frac{I_0}{N}} \psi_N(s) ds = \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi_N(s) ds - \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi_N(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds.$$

și

$$\tau_1 = \frac{1}{a-b} \int_{\frac{b}{a}}^1 \frac{-1+s-\log s}{-(\log s)(1-s+\frac{b}{a}\log s)} \frac{ds}{s} + o(1), \quad N \rightarrow +\infty.$$

Prin schimbarea de variabilă  $s = e^{-u}$ , obținem

$$\tau_1 = \frac{1}{a-b} \int_0^{\log \frac{a}{b}} \frac{-1+e^{-u}+u}{u(1-e^{-u}-\frac{b}{a}u)} du + o(1).$$

În plus, integrala  $\tau_2$  poate fi calculată explicit:

$$\begin{aligned} \tau_2 &= \frac{1}{a} \left[ \frac{\log \left\{ \varepsilon - \left(1 - \frac{b}{a}\right) \log s \right\}}{-\left(1 - \frac{b}{a}\right)} \right]_{\frac{b}{a}}^{1-\frac{I_0}{N}} \\ &= \frac{1}{a-b} \left[ \log \left\{ \varepsilon - \left(1 - \frac{b}{a}\right) \log \frac{b}{a} \right\} - \log \left\{ -\log \left(1 - \frac{I_0}{N}\right) \right\} \right] \\ &= \frac{\log \frac{N}{I_0} + \log \left[ \left(1 - \frac{b}{a}\right) \log \frac{a}{b} \right]}{a-b} + o(1). \end{aligned}$$

Adăugând cele două rezultate, obținem formula propunerii. □

Figura 1.4 arată cât de bine se apropie această formulă de data  $\tau$  a vârfului epidemic dat de model. Pentru calculul numeric al integralelor a fost utilizat programul gratuit Scilab. Parametrul  $b$  a fost ales astfel încât perioada de infecție să dureze în medie  $1/b = 4$  zile.

*Observația 1.9.* Formula (1.10) rămâne neschimbată dacă pornim de la condiția inițială  $S(0) = N - i - r$ ,  $I(0) = i$  și  $R(0) = r$ , cu  $i > 0$ ,  $r \geq 0$ ,  $i + r < N$  și  $a(1 - \frac{i+r}{N}) > b$ . Într-adevăr, fie  $\hat{N} = N - r = N(1 - r/N)$ ,  $\hat{R}(t) = R(t) - r$  și  $\hat{a} = a\hat{N}/N = a(1 - r/N)$ . Apoi

$$\frac{dS}{dt} = -\hat{a}S \frac{I}{\hat{N}}, \quad \frac{dI}{dt} = \hat{a}S \frac{I}{\hat{N}} - bI, \quad \frac{d\hat{R}}{dt} = bI,$$

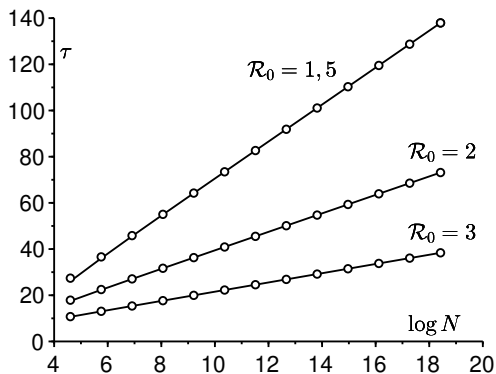


Figura 1.4: Data  $\tau$  a vârfului epidemic al modelului S-I-R, în zile de la începutul epidemiei, în funcție de  $\log N$  conform formulei exacte (1.9) [linii continue] și conform formulei aproximative (1.10) [cercuri mici]. Valorile parametrilor:  $I_0 = 1$ ,  $b = 1/4$  pe zi,  $\mathcal{R}_0 = a/b \in \{1,5; 2; 3\}$ .

cu  $S(0) = \widehat{N} - i$ ,  $I(0) = i$  și  $\widehat{R}(0) = 0$ . Ne întoarcem la cazul tratat mai sus. Prin urmare,

$$\tau = \frac{1}{\widehat{a} - b} \left\{ \log \frac{\widehat{N}}{i} + f(\widehat{a}/b) \right\} + o(1), \quad \widehat{N} \rightarrow +\infty.$$

Dar cum  $\widehat{N} \rightarrow +\infty$  este echivalent cu  $N \rightarrow +\infty$ , ca și  $\log \widehat{N} = \log N + O(1/N)$  și ca și  $\widehat{a} = a + O(1/N)$ , se cade să revenim la

$$\tau = \frac{1}{a - b} \left\{ \log \frac{N}{i} + f(a/b) \right\} + o(1), \quad N \rightarrow +\infty.$$

### 1.3.2 Studiul funcției $f(\mathcal{R}_0)$

Figura 1.5 arată cum variază funcția  $f(\mathcal{R}_0)$  a propoziției 1.8 în funcție de  $\mathcal{R}_0$ :

- funcția  $f(\mathcal{R}_0)$  pare să fie crescătoare; acest lucru nu este evident, nici măcar atunci când se calculează derivata;
- avem  $f(\mathcal{R}_0) = 0$  pentru  $\mathcal{R}_0 \approx 2,1$ .

- pentru valori ale lui  $\mathcal{R}_0$  nu prea apropiate de 1, de exemplu între 1,5 și 10, ceea ce reprezintă un interval rezonabil pentru multe boli infecțioase, termenul  $f(\mathcal{R}_0)$  pare destul de mic în comparație cu primul termen  $\log(N/I_0)$  din formulă (1.10). Cu  $I_0 = 1$  și, de exemplu, o populație  $N = 10^5$ , avem  $\log(N/I_0) \approx 11,5$ , în timp ce  $|f(\mathcal{R}_0)|$  rămâne mai mic decât 2.

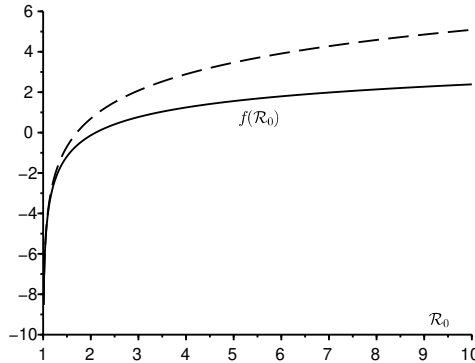


Figura 1.5:  $f(\mathcal{R}_0)$  în funcție de  $\mathcal{R}_0$  [linie continuă] și aproximarea (1.11) în vecinătatea lui  $\mathcal{R}_0 = 1$  [linie punctată].

**Propoziția 1.10.**

$$f(\mathcal{R}_0) = \log \left[ 2(\mathcal{R}_0 - 1)^2 \right] + o(1), \quad \mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+. \quad (1.11)$$

*Demonstrație.* Când  $\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+$ ,  $\log \mathcal{R}_0 = (\mathcal{R}_0 - 1)(1 + o(1))$  și

$$\log \left[ \left( 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) \log \mathcal{R}_0 \right] = \log \left[ (\mathcal{R}_0 - 1)^2 \right] + o(1) = 2 \log(\mathcal{R}_0 - 1) + o(1).$$

În vecinătatea lui  $u = 0^+$ ,

$$\begin{aligned} \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)} &= \frac{u^2/2 + o(u^2)}{u(u - u^2/2 + o(u^2) - u/\mathcal{R}_0)} \\ &= \frac{1 + o(1)}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u + o(u)}. \end{aligned}$$

Sau

$$\begin{aligned}
 \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \frac{du}{2(1-1/\mathcal{R}_0)-u} &= \left[ -\log \{ 2(1-1/\mathcal{R}_0) - u \} \right]_0^{\log \mathcal{R}_0} \\
 &= -\log \frac{2(1-1/\mathcal{R}_0) - \log \mathcal{R}_0}{2(1-1/\mathcal{R}_0)} \\
 &= -\log \left[ 1 - \frac{\log \mathcal{R}_0}{2(1-1/\mathcal{R}_0)} \right] \\
 &\xrightarrow{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+} -\log(1/2) = \log 2
 \end{aligned}$$

Fie

$$\zeta(u) = \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)} - \frac{1}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u}.$$

Rămâne să arătăm că

$$\int_0^{\log \mathcal{R}_0} \zeta(u) du \xrightarrow{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+} 0.$$

Aducând la același numitor, observăm că

$$\zeta(u) = (1 - 1/\mathcal{R}_0) \frac{e^{-u} - 1 + u - u^2/2}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)(1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2)}.$$

Conform formulei Taylor-Lagrange, pentru orice  $u > 0$ , există  $\theta \in ]0; 1[$  astfel încât

$$e^{-u} = 1 - u + \frac{u^2}{2} - \frac{u^3}{6} e^{-\theta u}.$$

Deci, pentru orice  $u > 0$ ,

$$\begin{aligned}
 \left| e^{-u} - 1 + u - \frac{u^2}{2} \right| &\leq \frac{u^3}{6}, \\
 1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0 &= u - \frac{u^2}{2} + \frac{u^3}{6} e^{-\theta u} - u/\mathcal{R}_0 \\
 &> u - \frac{u^2}{2} - u/\mathcal{R}_0 = u(1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2).
 \end{aligned}$$

Observăm că pentru  $0 < u < \log \mathcal{R}_0$ ,

$$1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2 > 1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2 \underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\sim} (\mathcal{R}_0 - 1)/2 > 0.$$

Pentru  $\mathcal{R}_0$  aproape de 1, avem  $1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2 > 0$ . Astfel,

$$\begin{aligned} \left| \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \zeta(u) du \right| &\leq \frac{1 - 1/\mathcal{R}_0}{[1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2]^2} \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \frac{u}{6} du \\ &= \frac{1 - 1/\mathcal{R}_0}{[1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2]^2} \frac{(\log \mathcal{R}_0)^2}{12} \\ &\underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\sim} \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{3} \underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\rightarrow} 0. \end{aligned} \quad \square$$

### 1.3.3 Notă

Data vârfului nu este o funcție monoton descrescătoare a ratei efective de contact  $a$ , așa cum s-ar putea crede a priori. Figura 1.6 ilustrează acest lucru cu câteva exemple numerice.

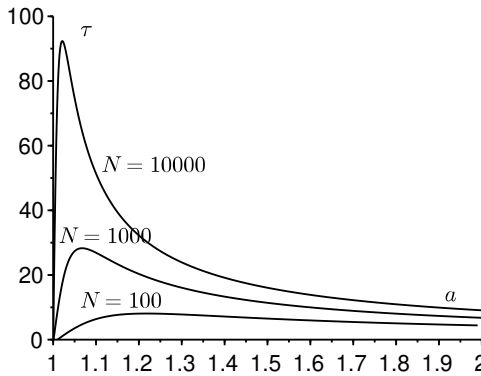


Figura 1.6: Data vârfului epidemic conform formulei exacte (1.9) în funcție de rata efectivă de contact  $a$  pentru  $a > b/(1 - \frac{I_0}{N})$  dacă  $I_0 = 1$  și  $N \in \{100; 1.000; 10.000\}$ . Unitatea de timp a fost aleasă astfel încât  $b = 1$ .

Pentru a înțelege această cifră fără a fi foarte riguroși, să presupunem că  $N$  este mare și  $\mathcal{R}_0$  este aproape de 1, dar cu  $N(\mathcal{R}_0 - 1)^2$  nu prea mic. Combinând formulele aproximative (1.10) și (1.11), găsim

$$\tau \approx \frac{\log \left[ \frac{N}{I_0} 2(a/b - 1)^2 \right]}{a - b}.$$

Deci

$$\frac{\partial \tau}{\partial a} \approx \frac{2 - \log \left[ \frac{N}{I_0} 2(a/b - 1)^2 \right]}{(a - b)^2}.$$

Rețineți că  $\frac{\partial \tau}{\partial a} \approx 0$  dacă

$$\frac{a}{b} \approx 1 + e \sqrt{\frac{I_0}{2N}},$$

unde  $e$  este baza logaritmilor neperieni. Cu această valoare a lui  $a$ , să notăm că  $a^*$ , valoarea corespunzătoare a maximumului lui  $\tau$  este

$$\tau_{\max} \approx \frac{2}{a^* - b} = \frac{2}{be} \sqrt{\frac{2N}{I_0}}.$$

Prin urmare, data vârfului epidemic nu este întotdeauna o funcție descrescătoare a ratei de contact, dar acest lucru se observă numai pentru valori ale  $\mathcal{R}_0$  apropiate de 1.

## 1.4 Aproximație atunci când reproductivitatea este apropiată de 1

Să luăm din nou în considerare cazul în care  $\mathcal{R}_0 = a/b \approx 1$  cu  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Să presupunem că condiția inițială  $I_0/N$  este mică. Conform aproximației (1.7), mărimea finală a epidemiei  $R_\infty/N$  este, de asemenea, mică. Deoarece funcția  $R(t)$  este crescătoare, aceasta înseamnă că funcția  $R(t)/N$  rămâne mică pe toată durata  $t \geq 0$ . Ecuația (1.6) arată că  $S(t) = S(0)e^{-aR(t)/(Nb)}$ . Prin urmare,

$$\frac{dR}{dt} = bI = b(N - S - R) = b \left[ N - S(0)e^{-aR/(Nb)} - R \right].$$

O dezvoltare trunchiată la ordinul doi a funcției exponențiale  $e^{-x} = 1 - x + x^2/2 + o(x^2)$  ne conduce la

$$\frac{dR}{dt} \approx b \left[ N - S(0) \left( 1 - \frac{aR}{Nb} + \frac{a^2 R^2}{2N^2 b^2} \right) - R \right].$$

Ca  $S(0) = N - I_0$ ,

$$\frac{dR}{dt} \approx bI_0 + \left( \frac{aS(0)}{N} - b \right) R - \frac{S(0)a^2}{2bN^2} R^2. \quad (1.12)$$

Reamintim că  $\text{ch}(\cdot)$  și  $\text{th}(\cdot)$  desemnează cosinusul hiperbolic și tangenta hiperbolică.

**Lema 1.11.** Fie  $\alpha < 0$ ,  $\beta > 0$  și  $\gamma > 0$ . Fie

$$\Delta = \beta^2 - 4\alpha\gamma, \quad \tau = \frac{2}{\sqrt{\Delta}} \operatorname{Arg th} \left( \frac{\beta}{\sqrt{\Delta}} \right).$$

Atunci soluția ecuației Riccati

$$\frac{dR}{dt} = \alpha R^2 + \beta R + \gamma$$

cu condiția inițială  $R(0) = 0$  este

$$R(t) = \frac{-\beta - \sqrt{\Delta} \operatorname{th} \left( \sqrt{\Delta}(t - \tau)/2 \right)}{2\alpha},$$

astfel încât

$$\frac{dR}{dt} = \frac{-\Delta/(4\alpha)}{\operatorname{ch}^2 \left( \sqrt{\Delta}(t - \tau)/2 \right)}.$$

*Demonstrație.* Ipotezele implică  $\Delta > 0$ . Să presupunem

$$R_{\pm} = \frac{-\beta \pm \sqrt{\Delta}}{2\alpha}, \quad R(t) = R_- + r(t).$$

Apoi

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \frac{dR}{dt} = \alpha(R_- + r)^2 + \beta(R_- + r) + \gamma \\ &= \alpha R_-^2 + \beta R_- + \gamma + (\beta + 2\alpha R_-)r + \alpha r^2 \\ &= (\beta + 2\alpha R_-)r + \alpha r^2 = -\sqrt{\Delta}r + \alpha r^2. \end{aligned}$$

Să presupunem  $\delta = \sqrt{\Delta}$ . Fie ca  $\rho = 1/r$  să fie valabil. Apoi

$$\frac{d\rho}{dt} = -\frac{1}{r^2} \frac{dr}{dt} = \frac{\delta}{r} - \alpha = \delta \rho - \alpha.$$

Acest lucru duce la

$$\rho(t) = \rho(0)e^{\delta t} + \frac{\alpha}{\delta} \left( 1 - e^{\delta t} \right).$$

Revenind la variabilele  $r(t)$  și  $R(t)$  și ținând cont de  $R(0) = 0$ , obținem

$$R(t) = R_- + \frac{1}{-\frac{e^{\delta t}}{R_-} + \frac{\alpha}{\delta} (1 - e^{\delta t})}.$$

Înlocuind  $R_0$  cu expresia sa, obținem

$$R(t) = \frac{-\beta - \delta}{2\alpha} + \frac{\delta/\alpha}{1 + \frac{\delta - \beta}{\delta + \beta} e^{\delta t}}.$$

Acum, o formulă de trigonometrie hiperbolică [52, secțiunea 8.5.3] dă

$$\tau = \frac{2}{\delta} \operatorname{Arg} \operatorname{th} \left( \frac{\beta}{\delta} \right) = \frac{1}{\delta} \log \left( \frac{1 + \beta/\delta}{1 - \beta/\delta} \right) = \frac{1}{\delta} \log \left( \frac{\delta + \beta}{\delta - \beta} \right).$$

Astfel,

$$\begin{aligned} R(t) &= \frac{-\beta - \delta}{2\alpha} + \frac{\delta/\alpha}{1 + e^{\delta(t-\tau)}} = -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \left( 1 - \frac{2}{1 + e^{\delta(t-\tau)}} \right) \\ &= -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \frac{e^{\delta(t-\tau)} - 1}{e^{\delta(t-\tau)} + 1} = -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \operatorname{th}[\delta(t-\tau)/2]. \end{aligned}$$

Derivata din  $R(t)$  se deduce imediat. □

Să ne întoarcem la ecuația aproximativă (1.12). Avem

$$\alpha = -\frac{S(0)a^2}{2bN^2} < 0, \quad \beta = \frac{aS(0)}{N} - b > 0, \quad \gamma = bI_0 > 0.$$

Deci

$$I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{N}{2} \frac{[N/S(0)](\Delta/a^2)}{\operatorname{ch}^2(\sqrt{\Delta}(t-\tau)/2)},$$

cu

$$\Delta = \left( \frac{aS(0)}{N} - b \right)^2 + 2a^2 \frac{S(0)I(0)}{N^2}, \quad \tau = \frac{2}{\sqrt{\Delta}} \operatorname{Arg} \operatorname{th} \left( \frac{\frac{aS(0)}{N} - b}{\sqrt{\Delta}} \right).$$

Observați că această aproximare a  $I(t)$  este o curbă de tip clopot, simetrică, cu un maxim pentru  $t = \tau$ , ceea ce justifică a posteriori utilizarea lui  $\tau$  în lema 1.11. Kermack și McKendrick au obținut această aproximare în 1927 [10, capitolul 18].

Să presupunem mai precis  $\mathcal{R}_0 = a/b \approx 1$ ,  $\mathcal{R}_0 > 1$  și  $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$ .



Deoarece avem și  $I_0/N \ll \mathcal{R}_0 - 1$ , găsim

$$\begin{aligned}\alpha &= -\frac{a^2}{2bN}(1 - I_0/N) \approx -\frac{a}{2N}, \\ \beta &= (a - b) \left(1 - \frac{I_0/N}{1 - b/a}\right) \approx a - b, \\ \Delta &= [a(1 - I_0/N) - b]^2 + 2a^2(I_0/N)(1 - I_0/N) \\ &\approx (a - b)^2 + 2ab(I_0/N) \approx (a - b)^2.\end{aligned}$$

Astfel,

$$I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{N}{2} \frac{(a/b - 1)^2}{\text{ch}^2[(a - b)(t - \tau)/2]}. \quad (1.13)$$

Constatăm, ca și în secțiunea 1.3, că  $I(\tau)/N \approx (\mathcal{R}_0 - 1)^2/2$ . În plus,

$$\text{th}(\sqrt{\Delta} \tau/2) = \frac{\beta}{\sqrt{\Delta}} \approx \frac{1 - \frac{I_0/N}{1 - b/a}}{1 + ab \frac{I_0/N}{(a - b)^2}} \approx 1 - ab \frac{I_0/N}{(a - b)^2} \approx 1 - \frac{I_0/N}{(a/b - 1)^2}.$$

Deducem că tangenta hiperbolică este apropiată de 1, astfel încât

$$\text{th}(\sqrt{\Delta} \tau/2) \approx 1 - 2e^{-\sqrt{\Delta} \tau}.$$

Astfel,

$$\tau \approx \frac{1}{a - b} \log \left( \frac{2N}{I_0} (a/b - 1)^2 \right).$$

Aceasta este aceeași expresie ca în secțiunea 1.3.3, așa cum ar trebui să fie.

## Capitolul 2

### Modelul S-E-I-R

*Studiem o epidemie modelată de un sistem diferențial de tip S-E-I-R. Atunci când populația  $N$  este mare, conjecturăm că vârful epidemiei are loc la momentul  $\tau$  cu  $\tau \sim (\log N)/\lambda_+$ , unde  $\lambda_+$  este cea mai mare valoare proprie a sistemului liniarizat.*

#### 2.1 Ecuții

Modelul S-E-I-R include în plus față de capitolul anterior o fază latentă, cuprinzând persoanele infectate, înainte de a deveni infecțioase. Notând numărul de persoane aflate în faza latentă prin  $E$  ( $E$  pentru „expuse”), ajungem la sistemul diferențial

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (2.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = aS \frac{I}{N} - cE, \quad (2.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad (2.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI, \quad (2.4)$$

unde parametrii  $a$  și  $b$  sunt aceiași ca pentru modelul S-I-R din capitolul 1, iar parametrul  $c$  este rata la care cei infectați în faza latentă devin infecțioși ( $c > 0$ ). Condițiile inițiale sunt

$$S(0) = N - n_E - n_I, \quad E(0) = n_E \geq 0, \quad I(0) = n_I \geq 0, \quad R(0) = 0, \quad (2.5)$$

cu  $n_E \geq 0$ ,  $n_I \geq 0$  și  $0 < n_E + n_I < N$ .

Observând că

$$\frac{d}{dt}(S + E + I + R) = 0,$$

deducem constanța populației totale

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = S(0) + E(0) + I(0) + R(0) = N. \quad (2.6)$$

**Propoziția 2.1.** *Sistemul (2.1)–(2.4) are o soluție unică definită pentru orice  $t > 0$ . În plus,  $S(t) > 0$ ,  $E(t) > 0$ ,  $I(t) > 0$  și  $R(t) > 0$ , pentru orice  $t > 0$ .*

*Demonstrație.* Ca și în cazul modelului S-I-R, teorema Cauchy-Lipschitz asigură existența și unicitatea unei soluții a sistemului (2.1)–(2.4) cu condiții inițiale (2.5) pe un interval maximal  $[0; T[$ . De asemenea, avem

$$S(t) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{N} \int_0^t I(u) du\right) > 0$$

pentru orice  $0 < t < T$ . Fie

$$X(t) = \begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix}, \quad F(t) = \begin{pmatrix} -c & aS(t)/N \\ c & -b \end{pmatrix}.$$

Avem

$$\frac{dX}{dt} = F(t)X(t).$$

În cele ce urmează, inegalitățile  $\leq$  și  $\geq$  între vectori sau matrici vor însemna că există inegalitate pentru orice componentele respective.  $n_E + n_I > 0$  implică  $X(0) \geq 0$  și  $X(0) \neq 0$ . Deoarece termenii non-diagonali ai matricii  $F(t)$  sunt strict pozitivi, se poate aplica propoziția 2.8 din anexă de mai jos și deduce că pentru orice  $t \in ]0; T[$ ,  $E(t) > 0$  și  $I(t) > 0$ . De asemeni

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du > 0, \forall t \in ]0; T[$$

și deci

$$0 < S(t) < N, \quad 0 < E(t) < N, \quad 0 < I(t) < N, \quad 0 < R(t) < N$$

pentru orice  $0 < t < T$ . Rezultă, ca și în demonstrația propoziției 1.2, că  $T = +\infty$ : sistemul are o soluție unică definită pentru orice  $t > 0$ .  $\square$

**Propoziția 2.2.** *Funcția  $S(t)$  este strict descrescătoare și converge la o limită  $S_\infty$  care este aceeași cu cea din propoziția 1.3. Funcția  $R(t)$  este strict crescătoare și converge la o limită  $R_\infty$  cu  $S_\infty + R_\infty = N$ . În plus,  $E(t) \rightarrow 0$  și  $I(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$ .*

*Demonstrație.* Ca și în cazul modelului S-I-R, avem

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} < 0.$$

Funcția  $S(t)$  este prin urmare strict descrescătoare și minorată de 0, și converge la o limită  $S_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . În mod similar,

$$\frac{dR}{dt} = bI > 0.$$

Funcția  $R(t)$  este deci strict crescătoare și majorată de  $N$  și converge la o limită  $R_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Cum

$$\frac{d}{dt}(I + R) = cE > 0$$

funcția  $I(t) + R(t)$  este de asemenea crescătoare; fiind de asemenea majorată de  $N$ , converge către o limită. Prin urmare,  $I(t)$  converge, de asemenea, la o limită  $I_\infty$ . Dar

$$b \int_0^t I(u) du = R(t) \leq N.$$

Prin urmare  $I_\infty = 0$ . Funcția  $E(t) = N - S(t) - I(t) - R(t)$  converge, de asemenea, către o limită  $E_\infty$ . Cum

$$c \int_0^t E(u) du = I(t) + R(t) - I(0) \leq N,$$

avem  $E_\infty = 0$ . Cu ecuația (2.6), obținem la limită

$$S_\infty + R_\infty = N.$$

Din ecuațiile (2.1) și (2.4),

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{bN}{aS} \frac{dS}{dt}.$$

Ca și în cazul modelului S-I-R, concludem că

$$R(t) = -\frac{bN}{a} \log \frac{S(t)}{S(0)} \tag{2.7}$$

și mărimea epidemiei  $R_\infty$  este dată de propoziția 1.3. □

## 2.2 Vârful epidemic

Să clarificăm definiția vârfului epidemic pe care o vom adopta. Avem

$$\frac{d}{dt}(E + I) = (aS/N - b)I. \quad (2.8)$$

Să presupunem că

$$S(0)/N = 1 - (n_E + n_I)/N > b/a.$$

Dacă  $a > b$ , această inegalitate este adevărată de îndată ce  $N$  este suficient de mare. Avem  $I(t) > 0$  pentru orice  $t > 0$ . Funcția  $S(t)$  este strict descrescătoare de la  $S(0) > Nb/a$  până la  $S_\infty < Nb/a$ , prin propoziția 1.3. Astfel, există un singur  $\tau > 0$  astfel încât

$$S(\tau) = Nb/a.$$

Conform ecuației (2.8), funcția  $E(t) + I(t)$  este strict crescătoare pe intervalul  $[0; \tau]$  și apoi strict descrescătoare pe intervalul  $[\tau; +\infty[$ . Numim  $\tau$  vârful epidemic. De obicei, nu corespunde maximului din  $I(t)$  sau  $E(t)$ .

În conformitate cu ecuația (2.7), avem de asemenea

$$E(\tau) + I(\tau) = N - S(\tau) - R(\tau) = N - S(\tau) + \frac{bN}{a} \log \frac{S(\tau)}{S(0)}.$$

Din  $S(\tau) = Nb/a$ , avem

$$E(\tau) + I(\tau) = N \left( 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{Nb}{aS(0)} \right), \quad (2.9)$$

care dă înălțimea vârfului epidemic.

Ideea acestui capitol este că deoarece numărul inițial de persoane infectate  $n_E + n_I$  este de obicei foarte mic în comparație cu populația totală  $N$  la începutul unei epidemii, avem  $S(t) \approx N$ , astfel încât

$$\frac{dE}{dt} \approx aI - cE, \quad \frac{dI}{dt} \approx cE - bI.$$

Funcțiile  $E(t)$  și  $I(t)$  cresc sau scad deci ca  $e^{\lambda_+ t}$ , unde  $\lambda_+$  este cea mai mare valoare proprie a matricei

$$M = \begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}.$$

**Lema 2.3.** Fie  $M$  o matrice pătrată de ordin 2 cu coeficienți reali. Să presupunem că cele două valori proprii  $\lambda_1$  și  $\lambda_2$  ale acestei matrice sunt distincte. Apoi

$$\exp(M) = \frac{\lambda_1 e^{\lambda_2} - \lambda_2 e^{\lambda_1}}{\lambda_1 - \lambda_2} \mathcal{I} + \frac{e^{\lambda_1} - e^{\lambda_2}}{\lambda_1 - \lambda_2} M,$$

unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate de ordinul 2.

*Demonstrație.* Să presupunem

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}.$$

Conform teoremei Cayley-Hamilton [52, teorema 3.2.7], matricea  $D^2$  și prin urmare și puterile superioare ale lui  $D$  pot fi scrise ca o combinație liniară a matricei identitate  $\mathcal{I}$  și a matricei  $D$ . Același lucru este valabil și pentru  $\exp(D)$ . Să căutăm numerele  $x$  și  $y$  astfel încât  $\exp(D) = x\mathcal{I} + yD$ . Aceasta conduce la sistemul

$$e^{\lambda_1} = x + y\lambda_1, \quad e^{\lambda_2} = x + y\lambda_2,$$

a cărei soluție este

$$x = \frac{\lambda_1 e^{\lambda_2} - \lambda_2 e^{\lambda_1}}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad y = \frac{e^{\lambda_1} - e^{\lambda_2}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Există o matrice inversabilă  $P$  astfel încât  $M = P^{-1}DP$ . Prin urmare,

$$\exp(M) = \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{M^n}{n!} = P^{-1} \exp(D) P = P^{-1} (x\mathcal{I} + yD) P = x\mathcal{I} + yM. \quad \square$$

Următoarea propunere oferă o limită inferioară pentru data vârfului epidemic.

**Propoziția 2.4.** Există o constantă  $K \in \mathbb{R}$ , care depinde de  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $n_E$  și  $n_I$  (dar nu de  $N$ ), astfel încât

$$\tau \geq \frac{\log N}{\lambda_+} + K.$$

*Demonstrație.* Cum  $S/N \leq 1$ , avem

$$\frac{dE}{dt} \leq -cE + aI, \quad \frac{dI}{dt} = cE - bI.$$

Fie

$$X(t) = \begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix}, \quad M = \begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}, \quad Y(t) = e^{tM} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix}.$$

Reamintim că inegalitățile  $\leq$  și  $\geq$  între vectori sau matrici înseamnă că există inegalitate pentru orice componentele respective. Avem

$$\frac{dX}{dt} \leq MX(t), \quad \frac{dY}{dt} = MY(t), \quad X(0) = Y(0).$$

Termenii non-diagonali ai matricei  $M$  sunt pozitivi. Prin corolarul 2.6 din anexă,  $X(t) \leq Y(t)$  pentru orice  $t \geq 0$ , adică

$$\begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix} \leq e^{tM} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix}.$$

Prin lema 2.3, exponențiala matricei  $\exp(tM)$  se calculează explicit cu valorile proprii ale matricei  $M$ , care sunt

$$\lambda_{\pm} = \frac{-b - c \pm \sqrt{(b-c)^2 + 4ac}}{2}.$$

Am găsit pentru  $\exp(tM)$

$$\begin{pmatrix} \frac{e^{\lambda_+ t} + e^{\lambda_- t}}{2} + \frac{b-c}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t}}{2} & \frac{a(e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t})}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \\ \frac{c(e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t})}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} & \frac{e^{\lambda_+ t} + e^{\lambda_- t}}{2} + \frac{c-b}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t}}{2} \end{pmatrix}$$

pentru orice  $t \geq 0$ . Deducem

$$\begin{aligned} E(\tau) + I(\tau) &\leq (1 \quad 1) e^{\tau M} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix} \\ &\leq \left( \frac{e^{\lambda_+ \tau} + e^{\lambda_- \tau}}{2} + \frac{b+c}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ \tau} - e^{\lambda_- \tau}}{2} \right) n_E \\ &\quad + \left( \frac{e^{\lambda_+ \tau} + e^{\lambda_- \tau}}{2} + \frac{2a+c-b}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ \tau} - e^{\lambda_- \tau}}{2} \right) n_I. \end{aligned}$$

Din  $\lambda_- < \lambda_+$ , există o constantă  $k > 0$ , care depinde de  $a, b, c, n_E$  și  $n_I$  (dar nu și de  $N$ ), astfel încât

$$E(\tau) + I(\tau) \leq k e^{\lambda_+ \tau}.$$

Dar ecuația (2.9) pentru înălțimea vârfului epidemic cu  $S(0)/N < 1$  arată că

$$N \left( 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log(b/a) \right) \leq E(\tau) + I(\tau) \leq ke^{\lambda_+ \tau}.$$

Rezultă limita inferioară din propoziție. □

Această limită inferioară sugerează conjectura

$$\tau \sim \frac{\log N}{\lambda_+}, \quad N \rightarrow +\infty.$$

Ca exemplu, am ales  $c = 1/3$  pe zi,  $b = 1/4$  pe zi,  $n_E = 1$ ,  $n_I = 0$ , și trei valori ale ratei efective de contact  $a$  astfel încât  $a/b \in \{1,5 ; 2 ; 3\}$ . O perioadă infecțioasă care durează în medie 4 zile urmează astfel unei faze latente care durează în medie 3 zile. S-au luat diferite valori pentru populația totală  $N$  între  $10^2$  și  $10^8$ . Sistemul S-E-I-R a fost rezolvat cu ajutorul programului gratuit Scilab și a fost găsit vârful  $\tau$  care corespunde maximului din  $E + I$ . Figura 2.1 arată cum variază  $\tau$  în funcție de  $\log N$ . De asemenea, este reprezentată figura  $(\log N)/\lambda_+$ . Pantele par să coincidă, ceea ce ar trebui să se întâmple în cazul în care conjectura ar fi adevărată. Figura sugerează, de asemenea, că următorul termen din expansiunea asimptotică a  $\tau$  este încă o constantă, care este negativă atunci când  $\mathcal{R}_0 = a/b$  este aproape de 1 și devine pozitivă atunci când  $\mathcal{R}_0$  crește. Pare dificil de determinat această constantă în funcție de parametrii modelului.

Terminăm acest capitol remarcând ca expresia  $\frac{a}{b}$ , care a apărut în numeroase calcule, are o interpretare importantă. La începutul unei epidemii, o persoană nou infectată va mai infecta în medie  $\mathcal{R}_0$  cazuri secundare înainte de a intra în compartimentul R, unde

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b}$$

pentru modelul S-E-I-R (vedeți demonstrația de la pagina 41 din capitolul următor).

### 2.3 Anexă: sisteme diferențiale liniare cooperative

Inegalitățile  $\leq$  și  $\geq$  între vectori înseamnă că există inegalitate pentru orice componentele respective.



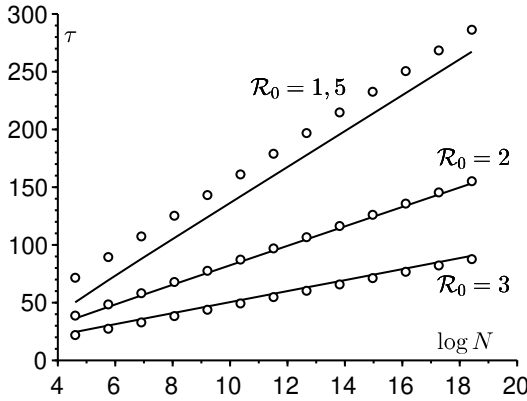


Figura 2.1: Data  $\tau$  a vârfului epidemic al modelului S-E-I-R în funcție de  $\log N$  din simulările numerice [linii continue] și  $(\log N)/\lambda_+$  [cercuri mici].

**Propoziția 2.5.** Fie  $m \geq 2$  un număr întreg,  $J$  un interval din  $\mathbb{R}$ ,  $M : J \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$  o funcție continuă astfel încât

$$\forall i \neq j, \forall t \in J, \quad M_{i,j}(t) \geq 0,$$

și  $G : J \rightarrow \mathbb{R}^m$  o funcție continuă astfel încât

$$\forall t \in J, \quad G(t) \geq 0.$$

Fie  $t_0 \in J$  și  $X_0 \in \mathbb{R}^m$  astfel încât  $X_0 \geq 0$ . Fie  $X : J \rightarrow \mathbb{R}^m$  soluția sistemului diferențial liniar

$$\forall t \in J, \quad \frac{dX}{dt} = M(t)X + G(t)$$

cu  $X(t_0) = X_0$ . Atunci  $X(t) \geq 0$  pentru orice  $t \in J$  cu  $t \geq t_0$ .

*Demonstrație.* Reamintim că soluția  $X(t) = (X_1(t), \dots, X_m(t))$  este bine definită pentru orice  $t \in J$  [15, teorema 2.3]. Să presupunem mai întâi că toate componentele condiției inițiale  $X_0$  sunt strict pozitive. Componentele soluției  $X(t)$  rămân toate strict pozitive cel puțin pe un mic interval de timp care conține  $t_0$ . Să raționăm prin absurd. Să presupunem că setul

$$\mathcal{E} = \{t \in J \mid t > t_0, \exists i, 1 \leq i \leq m, X_i(t) = 0\}$$

nu este gol. Fie  $t_+ = \inf \mathcal{E}$ . Atunci  $t_+ > t_0$  și există  $i$  astfel încât  $X_i(t_+) = 0$ . În plus, pentru  $1 \leq j \leq m$  și  $t \in ]t_0; t_+[$ ,  $X_j(t) > 0$ . Deci, pentru  $t \in ]t_0; t_+[$ ,

$$\begin{aligned} \frac{dX_i}{dt} &= M_{i,i}(t)X_i(t) + \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t) + G_i(t) \geq M_{i,i}(t)X_i(t), \\ \frac{d}{dt} \left[ \exp \left( - \int_{t_0}^t M_{i,i}(s) ds \right) X_i(t) \right] &\geq 0, \\ \exp \left( - \int_{t_0}^t M_{i,i}(s) ds \right) X_i(t) &\geq X_i(t_0). \end{aligned}$$

Făcând ca  $t$  să tindă spre  $t_+$ , obținem  $0 \geq X_i(t_0)$ , ceea ce este imposibil din moment ce  $X_i(t_0) > 0$ . Prin urmare,  $X_j(t) > 0$  pentru  $1 \leq j \leq m$  și pentru orice  $t \in J$  astfel încât  $t > t_0$ .

Dacă avem doar  $X_0 \geq 0$ , atunci considerăm, de exemplu, secvența de soluții  $X^{(n)}(t)$  a aceluiași sistem diferențial, dar cu condiția inițială  $X_i^{(n)}(t_0) = X_{0,i} + 1/n$  pentru  $1 \leq i \leq m$ . Din cele de mai sus,  $X_i^{(n)}(t) > 0$  pentru orice  $i$  și toate  $t \in J \cap ]t_0; +\infty[$ . Continuitatea unei soluții în raport cu condiția inițială [15, teorema 3.39] arată că pentru orice  $i$  și toate  $t \in J \cap ]t_0; +\infty[$ ,

$$X_i(t) = \lim_{n \rightarrow +\infty} X_i^{(n)}(t) \geq 0. \quad \square$$

**Corolarul 2.6.** Fie  $m \geq 2$  un număr întreg,  $J$  un interval din  $\mathbb{R}$ ,  $M : J \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$  o funcție continuă astfel încât

$$\forall i \neq j, \forall t \in J, \quad M_{i,j}(t) \geq 0,$$

și  $H : J \rightarrow \mathbb{R}^m$  o funcție continuă. Să presupunem că  $X : J \rightarrow \mathbb{R}^m$  și  $Y : J \rightarrow \mathbb{R}^m$  sunt funcții continue și diferențiabile astfel încât

$$\forall t \in J, \quad \frac{dX}{dt} \leq M(t)X(t) + H(t), \quad \frac{dY}{dt} \geq M(t)Y(t) + H(t)$$

și  $X(t_0) \leq Y(t_0)$ . Atunci  $X(t) \leq Y(t)$  pentru orice  $t \in J$  cu  $t \geq t_0$ .

*Demonstrație.* Fie  $Z(t) = Y(t) - X(t)$  și

$$G(t) = M(t)X(t) + H(t) - \frac{dX}{dt} + \frac{dY}{dt} - M(t)Y(t) - H(t).$$

. Atunci  $Z(t_0) \geq 0$ ,  $G(t) \geq 0$  și

$$\frac{dZ}{dt} = \frac{dY}{dt} - \frac{dX}{dt} = M(t)Z(t) + G(t).$$

Prin propoziția 2.5,  $Z(t) \geq 0$  și deci  $X(t) \leq Y(t)$  pentru orice  $t \in J$  cu  $t \geq t_0$ . □

**Definiția 2.7.** O matrice pătrată  $M$  astfel încât  $M_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $i \neq j$  se spune că este ireductibilă dacă pentru orice  $i \neq j$  există un număr întreg  $p \geq 1$  și o succesiune  $k_0, k_1, \dots, k_p$  astfel încât  $k_0 = i, k_p = j, k_\ell \neq k_{\ell+1}$  pentru orice  $0 \leq \ell \leq p-1$  și

$$M_{k_0, k_1} \times M_{k_1, k_2} \times \dots \times M_{k_{p-1}, k_p} > 0.$$

**Propoziția 2.8.** Aceleași ipoteze ca în 2.5. Să presupunem în continuare că  $X_0 \neq 0$  și matricea  $M(t_0)$  sunt ireductibile. Atunci  $X_i(t) > 0$  pentru orice  $t \in J$  astfel încât  $t > t_0$  și pentru  $1 \leq i \leq m$ .

*Demonstrație.* Conform propoziției 2.5,  $X(t) \geq 0$  pentru orice  $t \in J$  cu  $t \geq t_0$ . Avem pentru orice  $i$  și toate  $t \in J$  astfel încât  $t > t_0$ ,

$$\frac{dX_i}{dt} - M_{i,i}(t)X_i(t) = \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t) + G_i(t) \geq \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t).$$

Prin urmare,

$$\begin{aligned} & \frac{d}{dt} \left[ \exp \left( - \int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) X_i(t) \right] \\ & \geq \exp \left( - \int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t) X_j(t) \end{aligned}$$

și

$$\begin{aligned} X_i(t) & \geq \exp \left( \int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) X_i(0) \\ & \quad + \sum_{j \neq i} \int_{t_0}^t \exp \left( \int_s^t M_{i,i}(u) du \right) M_{i,j}(s) X_j(s) ds. \end{aligned}$$

Prin ipoteză, există  $j_0$  astfel încât  $X_{j_0}(t_0) > 0$ . Prin urmare,

$$X_{j_0}(t) \geq \exp \left( \int_{t_0}^t M_{j_0, j_0}(u) du \right) X_{j_0}(0) > 0$$

pentru orice  $t \in J$  astfel încât  $t > t_0$ .

Fie  $i \neq j_0$ . Deoarece matricea  $M(t_0)$  este ireductibilă, există un număr întreg  $p \geq 1$  și o succesiune  $k_0, k_1, \dots, k_p$  astfel încât  $k_0 = i, k_p = j_0, k_\ell \neq k_{\ell+1}$  pentru orice  $0 \leq \ell \leq p-1$  și

$$M_{k_0, k_1}(t_0) \times M_{k_1, k_2}(t_0) \times \dots \times M_{k_{p-1}, k_p}(t_0) > 0.$$

Fiecare dintre factorii acestui produs este strict pozitiv. Deoarece funcția  $t \mapsto M(t)$  este continuă, există  $\varepsilon > 0$  astfel încât pentru orice  $t \in ]t_0; t_0 + \varepsilon[$ ,

$$M_{k_0, k_1}(t) > 0, \quad M_{k_1, k_2}(t) > 0, \quad \dots \quad M_{k_{p-1}, k_p}(t) > 0.$$

Prin urmare,

$$X_{k_{p-1}}(t) \geq \int_{t_0}^t \exp\left(\int_s^t M_{k_{p-1}, k_{p-1}}(u) du\right) M_{k_{p-1}, j_0}(s) X_{j_0}(s) ds > 0$$

pentru orice  $t \in J$  cu  $t > t_0$ . Deducem în același mod pentru orice  $t \in I$  cu  $t > t_0$  că  $X_{k_{p-2}}(t) > 0, \dots, X_{k_1}(t) > 0$  și în final  $X_{k_0}(t) = X_i(t) > 0$ .  $\square$

## Capitolul 3

### Reproductivitate

*Pentru modelele epidemiologice cu compartimente multiple și un mediu constant, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  apare adesea ca raza spectrală a unei așa-numite matrice de generație următoare. Această noțiune se extinde, de asemenea, la modelele structurate în funcție de timpul scurs de la infectare.*

#### 3.1 Sisteme de ecuații diferențiale

Multe modele matematice ale epidemiilor sunt sub forma unui sistem de ecuații diferențiale ordinare neliniare, așa cum se arată în capitolele 1 și 2. La începutul epidemiei, indivizii infectați, care pot fi de  $m$  tipuri diferite ( $m \geq 1$ ), de exemplu E și I în modelul S-E-I-R, reprezintă o fracțiune neglijabilă din populație, astfel încât modelul poate fi liniarizat pentru a obține un sistem liniar numai pentru compartimentele infectate. Acest sistem este de obicei de forma:

$$\frac{dI}{dt} = (A - B - C)I, \quad (3.1)$$

unde

- componenta  $I_k(t)$  a vectorului  $I = (I_1, \dots, I_m)$  reprezintă numărul de persoane infectate, de tipul  $k$ ;
- coeficientul

$$A_{i,j} \geq 0$$

al matricei de infecție  $A$  reprezintă rata la care o persoană infectată de tip  $j$  produce noi persoane infectate de tip  $i$ ;

- matricea B este o matrice diagonală și

$$B_{j,j} \geq 0$$

este rata la care o persoană infectată de tipul  $j$  încetează să mai fie infectată;

- matricea de transfer C este astfel încât

$$\forall i \neq j, -C_{i,j} \geq 0,$$

unde  $C_{i,j}$  este rata cu care o persoană infectată de tipul  $j$  devine o persoană infectată de tipul  $i$  și

$$C_{j,j} = -\sum_{i \neq j} C_{i,j} \geq 0;$$

- valorile proprii ale matricei

$$D = B + C$$

au toate partea reală strict pozitivă.

Pentru orice matrice M, notăm cu  $\text{Sp}(M)$  spectrul său, adică mulțimea tuturor valorilor proprii. Vom nota cu

$$\rho(M) = \max \{|\lambda| : \lambda \in \text{Sp}(M)\}$$

raza sa spectrală, iar cu

$$\sigma(M) = \max \{\text{Re}(\lambda) : \lambda \in \text{Sp}(M)\}$$

notăm modulul său de stabilitate.

Comportamentul asimptotic al sistemului diferențial liniar (3.1) depinde de spectrul matricei

$$M = A - D.$$

Soluția  $I = 0$  este stabilă asimptotic dacă și numai dacă

$$\sigma(M) < 0$$

[15, teorema 6.13]. De exemplu, în absența infecției ( $A = 0$ ), sistemul se reduce la

$$\frac{dI}{dt} = -DI.$$

Ca și în  $\sigma(-D) < 0$ , soluțiile acestui din urmă sistem converg la 0.

Epidemiologii preferă adesea să folosească un alt indice ca prag decât modulul de stabilitate, și anume reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , pe care vom încerca să o explicăm în cadrul modelului liniarizat (3.1).

Să presupunem că populația infectată la momentul inițial  $t = 0$  aparține generației 0. Fie  $I^{(n)}(t)$  populația infectată care aparține generației  $n$  la momentul  $t$ . Ea este dată pentru orice  $t > 0$  și toate  $n \geq 0$  de

$$I^{(0)}(0) = I(0), \quad \frac{dI^{(0)}}{dt} = -DI^{(0)}(t), \quad (3.2)$$

$$I^{(n+1)}(0) = 0, \quad \frac{dI^{(n+1)}}{dt} = AI^{(n)}(t) - DI^{(n+1)}(t). \quad (3.3)$$

Această ultimă ecuație înseamnă că persoanele infectate aparținând generației  $n + 1$  au fost infectate de persoane din generația  $n$ .

**Propoziția 3.1.** Pentru orice  $n \geq 0$  și toate  $t \geq 0$ ,

$$I^{(n+1)}(t) = \int_0^t e^{-xD} AI^{(n)}(t-x) dx.$$

*Demonstrație.* Cu ecuația (3.3), avem

$$\frac{d}{dt} \left( e^{tD} I^{(n+1)}(t) \right) = e^{tD} \left[ DI^{(n+1)}(t) + \frac{dI^{(n+1)}}{dt} \right] = e^{tD} AI^{(n)}(t).$$

Ca și în  $I^{(n+1)}(0) = 0$ , o integrare dă

$$I^{(n+1)}(t) = \int_0^t e^{-(t-s)D} AI^{(n)}(s) ds. \quad \square$$

Fie  $\|\cdot\|$  o normă matriceală subordonată unei norme vectoriale notate în același mod.

**Propoziția 3.2.** Există  $\alpha > 0$  și  $\beta > 0$  astfel încât pentru orice  $n \geq 0$  și toate  $t \geq 0$ ,

$$\|I^{(n)}(t)\| \leq \alpha^{n+1} \|A\|^n \frac{t^n}{n!} e^{-\beta t} \|I(0)\|.$$

*Demonstrație.* Deoarece  $\sigma(-D) < 0$ , [15, lema 6.15] arată că există  $\alpha > 0$  și  $\beta > 0$  astfel încât pentru orice  $x \geq 0$ ,

$$\|e^{-xD}\| \leq \alpha e^{-\beta x}.$$

Avem

$$\|\mathbf{I}^{(0)}(t)\| = \|\mathbf{e}^{-tD}\mathbf{I}(0)\| \leq \|\mathbf{e}^{-tD}\| \|\mathbf{I}(0)\| \leq \alpha e^{-\beta t} \|\mathbf{I}(0)\|$$

iar inegalitatea din propoziție este adevărată pentru  $n = 0$ . Prin recurență, să presupunem că este adevărat la rangul  $n - 1$  cu  $n \geq 1$ . Apoi

$$\begin{aligned} \|\mathbf{I}^{(n)}(t)\| &\leq \int_0^t \|\mathbf{e}^{-xD}\mathbf{A}\mathbf{I}^{(n-1)}(t-x)\| dx \\ &\leq \int_0^t \|\mathbf{e}^{-xD}\| \|\mathbf{A}\| \|\mathbf{I}^{(n-1)}(t-x)\| dx \\ &\leq \|\mathbf{A}\| \int_0^t \alpha e^{-\beta x} \alpha^n \|\mathbf{A}\|^{n-1} \frac{(t-x)^{n-1}}{(n-1)!} e^{-\beta(t-x)} \|\mathbf{I}(0)\| dx \\ &\leq \alpha^n \|\mathbf{A}\|^{n+1} e^{-\beta t} \int_0^t \frac{(t-x)^{n-1}}{(n-1)!} dx \|\mathbf{I}(0)\| \\ &= \alpha^n \|\mathbf{A}\|^{n+1} e^{-\beta t} \frac{t^n}{n!} \|\mathbf{I}(0)\|. \quad \square \end{aligned}$$

Din această propoziție rezultă că seria

$$\sum_{n \geq 0} \mathbf{I}^{(n)}(t)$$

este într-adevăr convergentă, iar suma sa  $\mathbf{I}(t)$  este o soluție a sistemului (3.1) cu condiția inițială  $\mathbf{I}(0)$ .

**Propoziția 3.3.** *Să presupunem*

$$\begin{aligned} h^{(n)}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{I}^{(n)}(t), \\ \mathbf{K}(x) &= \mathbf{A}\mathbf{e}^{-xD}. \end{aligned}$$

Atunci pentru orice  $n \geq 0$  și orice  $t \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} h^{(n+1)}(t) &= \int_0^t \mathbf{K}(x)h^{(n)}(t-x) dx, \\ \|h^{(n)}(t)\| &\leq \alpha^{n+1} \|\mathbf{A}\|^{n+1} \frac{t^n}{n!} e^{-\beta t} \|\mathbf{I}(0)\| \end{aligned}$$

și  $h^{(0)}(t) = \mathbf{K}(t)\mathbf{I}(0)$ .

Vectorul  $h^{(n)}(t)$  este vectorul de noi infecții pe unitate de timp datorate generației  $n$  la momentul  $t$ , adică incidența.



*Demonstrație.* Avem

$$\begin{aligned} h^{(n+1)}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \mathbf{A} \int_0^t e^{-x\mathbf{D}} \mathbf{A}\mathbf{I}^{(n)}(t-x) dx \\ &= \int_0^t \mathbf{A} e^{-x\mathbf{D}} h^{(n)}(t-x) dx. \end{aligned}$$

În plus,

$$h^{(0)}(t) = \mathbf{A}\mathbf{I}^{(0)}(t) = \mathbf{A}e^{-t\mathbf{D}}\mathbf{I}(0). \quad \square$$

Noțiunile de matrice pozitivă și vector pozitiv sunt amintite în anexa 3.3. Presupunem  $\mathbf{I}(0) \geq 0$ .

**Propoziția 3.4.** Pentru orice  $x \geq 0$ , matricile  $e^{-x\mathbf{D}}$ ,  $\mathbf{K}(x) = \mathbf{A}e^{-x\mathbf{D}}$ ,  $\mathbf{D}^{-1}$  și  $\mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}$  sunt pozitive și

$$\int_0^{+\infty} e^{-x\mathbf{D}} dx = \mathbf{D}^{-1}.$$

În plus,  $h^{(n)}(t) \geq 0$  pentru orice  $n \geq 0$  și orice  $t \geq 0$ .

*Demonstrație.* Fie  $x \geq 0$ . Să se aplice  $\mathbf{Q}(x) = e^{-x\mathbf{D}}$ . Apoi

$$\frac{d\mathbf{Q}}{dx} = -\mathbf{D}\mathbf{Q}(x)$$

și  $\mathbf{Q}(0) = \mathcal{I}$  (matricea identitate). Din moment ce  $-\mathbf{D}_{i,j} = -\mathbf{C}_{i,j} \geq 0$  dacă  $i \neq j$ , propoziția 2.5 aplicată la fiecare dintre vectorii unitate arată că  $\mathbf{Q}(x) \geq 0$  pentru orice  $x \geq 0$ . Cum  $\mathbf{A} \geq 0$ , matricea  $\mathbf{K}(x) = \mathbf{A}\mathbf{Q}(x)$  este de asemenea pozitivă.

Prin integrare, găsim

$$\mathbf{Q}(x) - \mathbf{Q}(0) = \mathbf{Q}(x) - \mathcal{I} = -\mathbf{D} \int_0^x \mathbf{Q}(y) dy.$$

Din  $\sigma(-\mathbf{D}) < 0$ , avem  $\mathbf{Q}(x) \rightarrow 0$  când  $x \rightarrow +\infty$  [15, lema 6.15]. Deci integrala este convergentă și

$$\mathcal{I} = \mathbf{D} \int_0^{+\infty} \mathbf{Q}(y) dy.$$

Din  $\mathbf{Q}(x) \geq 0$ , avem

$$\mathbf{D}^{-1} = \int_0^{+\infty} \mathbf{Q}(x) dx \geq 0.$$

Pozitivitatea vectorului  $h^{(n)}(t)$  rezultă din propoziția 3.3. □

**Propoziția 3.5.** *Să presupunem*

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(n) &= \int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt, \\ \mathcal{K} &= \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx = \mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}. \end{aligned}$$

Atunci, pentru orice  $n \geq 0$ ,

$$\mathbf{H}(n) = \mathcal{K}^{n+1} \mathbf{I}(0).$$

Vectorul  $\mathbf{H}(n)$  este vectorul incidențelor datorate generației  $n$ . Matricea pozitivă  $\mathcal{K}$  se numește „matrice de generație următoare”.

*Demonstrație.* Conform propoziției 3.3,

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(n+1) &= \int_0^{+\infty} h^{(n+1)}(t) dt \\ &= \int_0^{+\infty} \int_0^t \mathbf{K}(x) h^{(n)}(t-x) dx dt \\ &= \int_0^{+\infty} \int_x^{+\infty} \mathbf{K}(x) h^{(n)}(t-x) dt dx \\ &= \left( \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx \right) \left( \int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt \right) = \mathcal{K} \mathbf{H}(n). \end{aligned}$$

În plus,

$$\mathbf{H}(0) = \int_0^{+\infty} h^{(0)}(t) dt = \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t) \mathbf{I}(0) dt = \mathcal{K} \mathbf{I}(0). \quad \square$$

**Definiția 3.6.** Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a matricei  $\mathcal{K}$  :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K}) = \rho(\mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}).$$

**Propoziția 3.7.** *Să presupunem că matricea  $\mathbf{M} = \mathbf{A} - \mathbf{D}$  este ireductibilă și că  $\mathbf{A} \neq 0$ . Atunci funcția  $r : ]0; +\infty[ \rightarrow \mathbb{R}$  definită prin*

$$r(\lambda) = \sigma(\mathbf{A}/\lambda - \mathbf{D})$$

*este continuă și strict descrescătoare. Dacă  $\mathcal{R}_0 > 0$ , atunci  $\mathcal{R}_0$  este soluția unică a ecuației  $r(\lambda) = 0$ .*

*Demonstrație.* Există  $k \in \mathbb{R}$  astfel încât matricea  $-D + k\mathcal{J}$  să fie pozitivă. Atunci matricea  $A/\lambda - D + k\mathcal{J}$  este pozitivă pentru orice  $\lambda > 0$ . Prin urmare,

$$r(\lambda) + k = \sigma(A/\lambda - D + k\mathcal{J}) = \rho(A/\lambda - D + k\mathcal{J})$$

(corolarul 3.18). Continuitatea razei spectrale [63, teorema 3.16] implică, prin urmare, continuitatea funcției  $r(\lambda)$ .

Fie  $0 < \lambda_1 < \lambda_2$ . Deoarece matricea  $A$  este pozitivă, avem  $A/\lambda_1 \geq A/\lambda_2$ . Prin urmare,  $A/\lambda_1 - D \geq A/\lambda_2 - D$  și  $r(\lambda_1) \geq r(\lambda_2)$  dau propoziția 3.26. Matricea  $A - D$  este ireductibilă. Prin urmare, matricea  $A/\lambda_1 - D$  este de asemenea ireductibilă, deoarece pentru orice  $i \neq j$ ,

$$A_{i,j}/\lambda - D_{i,j} > 0 \Leftrightarrow [A_{i,j} > 0 \text{ sau } -D_{i,j} > 0] \Leftrightarrow A_{i,j} - D_{i,j} > 0.$$

Având în vedere propoziția 3.27,  $r(\lambda_1) = r(\lambda_2)$  ar implica  $A/\lambda_1 - D = A/\lambda_2 - D$ , ceea ce este imposibil din moment ce  $A \neq 0$ . Prin urmare  $r(\lambda_1) > r(\lambda_2)$ .

Să presupunem  $\mathcal{R}_0 > 0$ . Matricea  $\mathcal{K} = AD^{-1}$  este pozitivă. Dată fiind propoziția 3.17, există un vector  $u \neq 0$  astfel încât  $AD^{-1}u = \mathcal{R}_0u$  și  $u \geq 0$ . Să punem  $v = D^{-1}u$ . Apoi  $v \neq 0$  și  $Av = \mathcal{R}_0Dv$ . Mai mult,  $v \geq 0$  deoarece  $D^{-1} \geq 0$  și  $u \geq 0$ . Din  $\mathcal{R}_0 > 0$ , avem :  $(A/\mathcal{R}_0 - D)v = 0$ . Matricea  $A/\mathcal{R}_0 - D$  este ireductibilă. Prin urmare  $\sigma(A/\mathcal{R}_0 - D) = 0$  (propoziția 3.25). □

**Corolarul 3.8.** *Să presupunem că matricea  $M = A - D$  este ireductibilă și că  $\mathcal{R}_0 > 0$ . Apoi*

$$\sigma(A - D) < 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = \rho(AD^{-1}) < 1,$$

$$\sigma(A - D) = 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = 1,$$

$$\sigma(A - D) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0 > 1.$$

*Demonstrație.* Avem  $r(1) = \sigma(A - D)$  și  $r(\mathcal{R}_0) = 0$ . Funcția  $r(\lambda)$  este strict descrescătoare. Prin urmare,

$$r(1) < 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 > \mathcal{R}_0,$$

$$r(1) = 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 = \mathcal{R}_0,$$

$$r(1) > 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 < \mathcal{R}_0. \quad \square$$

*Observația 3.9.* Dacă  $H(n) = (H_1(n), \dots, H_m(n))$ , să zicem

$$g(n) = \sum_{i=1}^m H_i(n).$$

Aceasta este incidența totală la generația  $n$ . Dacă matricea  $\mathcal{K}$  este primitivă (definiția 3.23), atunci propoziția 3.24 arată că  $\mathbf{H}(n)/(\mathcal{R}_0)^n$  converge atunci când  $n \rightarrow +\infty$  către un vector propriu cu componente strict pozitive al matricei  $\mathcal{K}$ . Astfel,  $\mathcal{R}_0$  este rata asimptotică de creștere pe generații:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{g(n)} = \mathcal{R}_0.$$

Mai precis, avem

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{g(n+1)}{g(n)} = \mathcal{R}_0.$$

*Observația 3.10.* Dacă matricea de infecție  $A$  este împărțită la un număr  $k > 0$ , atunci reproductivitatea  $\mathcal{R}_0 = \rho(AD^{-1})$  este, de asemenea, împărțită la acest număr  $k$ . În special, noua reproductivitate va fi strict mai mică decât 1 dacă și numai dacă  $k > \mathcal{R}_0$ . Prin urmare, reproductivitatea este factorul minim cu care trebuie împărțită matricea de infecție  $A$ , adică ratele de contact, pentru ca echilibrul fără boală să devină stabil, adică pentru a evita o epidemie.

*Observația 3.11.* Dacă există un singur tip de persoană infectată ( $m = 1$ ), atunci

$$\mathbf{H}(n+1) = \mathcal{R}_0 \mathbf{H}(n).$$

În acest caz particular,  $\mathcal{R}_0$  nu este doar rata asimptotică de creștere pe generație. Este, de asemenea, numărul mediu de cazuri secundare infectate de un prim caz. Aceasta este definiția obișnuită a reproductivității.

*Observația 3.12.* Dacă structura populației infectate nu este reprezentată de setul  $\{1, \dots, m\}$ , ci, de exemplu, de intervalul  $[0; +\infty)$ , ca în unele modele epidemiologice structurate pe vârste, atunci teoria este foarte asemănătoare:  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a unui operator integral de generație următoare cu un nucleu pozitiv  $\mathcal{K}(x, y)$  și

$$\mathbf{H}(n+1, x) = \int_0^{+\infty} \mathcal{K}(x, y) \mathbf{H}(n, y) dy.$$

În anumite condiții, teorema Krein-Rutman 7.26 arată că secvența

$$\mathbf{H}(n, \cdot) / (\mathcal{R}_0)^n$$

converge la o funcție proprie pozitivă a operatorului integral. Din nou,  $\mathcal{R}_0$  este rata asimptotică de creștere pe generații.

**Exemple.**

1. Pentru modelul S-I-R din capitolul 1, avem  $m = 1$ ,  $A = a$ ,  $B = b$  și  $C = 0$ . Prin urmare  $\mathcal{R}_0 = a/b$ .
2. Pentru modelul S-E-I-R din capitolul 2, avem  $m = 2$ ,

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}.$$

Astfel,

$$\begin{aligned} AD^{-1} &= \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & b \end{pmatrix}^{-1} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1/c & 0 \\ 1/b & 1/b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a/b & a/b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

și avem  $\mathcal{R}_0 = a/b$ .

**3.2 O ecuație cu derivate parțiale**

Să presupunem că există un singur tip de persoană infectată, dar că acest tip este structurat în funcție de timpul scurs de la infectare. Fie  $I(t, x)$  densitatea de persoane infectate de la  $x$  unități de timp la momentul  $t$ . Fie  $a(x)$  rata reală de contact și  $b(x)$  rata la care persoanele infectate încetează să mai transmită infecția. Se presupune că funcțiile  $a(x)$  și  $b(x)$  sunt continue, mărginite și pozitive. Se presupune, de asemenea, că există  $\beta > 0$  astfel încât  $b(x) \geq \beta$  pentru orice  $x$  suficient de mari. În aproximația liniară la începutul unei epidemii, avem pentru orice  $x > 0$  și  $t > 0$ ,

$$I(0, x) = I_0(x), \quad (3.4)$$

$$I(t, 0) = \int_0^{+\infty} a(x) I(t, x) dx, \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -b(x) I(t, x). \quad (3.6)$$

Această ecuație cu derivate parțiale se numește uneori ecuația McKendrick-von Foerster [10, capitolul 18].

Să presupunem că populația infectată la momentul inițial  $t = 0$  aparține generației 0. Fie  $I^{(n)}(t, x)$  populația infectată aparținând generației  $n$  la mo-

mentul  $t$ . Ea este dată pentru  $t > 0$  și  $x > 0$  prin

$$\begin{aligned} I^{(0)}(0, x) &= I_0(x), \\ I^{(0)}(t, 0) &= 0, \\ \frac{\partial I^{(0)}}{\partial t} + \frac{\partial I^{(0)}}{\partial x} &= -b(x)I^{(0)}(t, x) \end{aligned}$$

și pentru orice  $n \geq 0$  prin

$$\begin{aligned} I^{(n+1)}(0, x) &= 0, \\ I^{(n+1)}(t, 0) &= \int_0^{+\infty} a(x)I^{(n)}(t, x) dx, \\ \frac{\partial I^{(n+1)}}{\partial t} + \frac{\partial I^{(n+1)}}{\partial x} &= -b(x)I^{(n+1)}(t, x). \end{aligned}$$

Persoanele infectate din generația  $n + 1$  au fost infectate de persoane din generația  $n$ . Cu aceste definiții,

$$I(t, x) = \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t, x)$$

este într-adevăr o soluție a sistemului (3.4)-(3.6) cu condiția inițială  $I(0, x)$ .

**Propoziția 3.13.** *Să presupunem*

$$h^{(n)}(t) = I^{(n+1)}(t, 0), \quad K(x) = a(x) \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right).$$

Atunci, pentru orice  $n \geq 0$ ,

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^t K(x) h^{(n)}(t-x) dx$$

și

$$h^{(0)}(t) = \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) I_0(x-t) dx$$

Vectorul  $h^{(n)}(t)$  este incidența datorată generației  $n$  la momentul  $t$ .

*Demonstrație.* Avem

$$\begin{aligned}
 h^{(n)}(t) &= I^{(n+1)}(t, 0) \\
 &= \int_0^{+\infty} a(x) I^{(n)}(t, x) dx \\
 &= \int_0^t a(x) I^{(n)}(t, x) dx + \int_t^{+\infty} a(x) I^{(n)}(t, x) dx \\
 &= \int_0^t a(x) \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right) I^{(n)}(t-x, 0) dx \\
 &\quad + \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) I^{(n)}(0, x-t) dx.
 \end{aligned}$$

Prin urmare,

$$h^{(0)}(t) = \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) I_0(x-t) dx$$

și pentru orice  $n \geq 1$ ,

$$h^{(n)}(t) = \int_0^t K(x) h^{(n-1)}(t-x) dx. \quad \square$$

Termenul

$$\exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right)$$

este probabilitatea de a fi încă infectat după  $x$  unități de timp. Astfel, se poate modela o mare varietate de distribuții pentru perioada de infecție.

**Propoziția 3.14.** *Să presupunem că*

$$H(n) = \int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt, \quad \mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} K(x) dx.$$

Atunci, pentru orice  $n \geq 0$ ,

$$H(n+1) = \mathcal{R}_0 H(n).$$

*Demonstrație.* Exact ca în demonstrația propoziției 3.5, găsim

$$H(n+1) = \left(\int_0^{+\infty} K(x) dx\right) H(n). \quad \square$$

*Observația 3.15.* Dacă funcțiile  $a(x)$  și  $b(x)$  sunt constante (să le notăm  $a$  și  $b$ ), atunci

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} a e^{-bx} dx = \frac{a}{b}$$

și

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) dx$$

este o soluție a

$$\frac{dI}{dt} = (a - b)I.$$

Într-adevăr,

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \int_0^{+\infty} \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) dx = - \int_0^{+\infty} \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) dx - b \int_0^{+\infty} I(t, x) dx \\ &= I(t, 0) - bI(t) = aI(t) - bI(t). \end{aligned}$$

### 3.3 Anexă : matrici pozitive

**Definiția 3.16.** Se spune că o matrice  $M$  este pozitivă dacă  $M_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $i$  și  $j$ . În mod similar, se spune că un vector  $v$  este pozitiv dacă  $v_i \geq 0$  pentru orice  $i$ .

Reamintim un anumit număr de proprietăți ale matricelor pozitive. Pentru demonstrații, se va consulta, de exemplu, [63, capitolul 4] și, de asemenea, [71, capitolul 5] pentru propozițiile 3.17 și 3.22.

**Propoziția 3.17.** Fie  $M$  o matrice pătrată pozitivă. Atunci raza spectrală  $\rho(M)$  este o valoare proprie a matricei  $M$  și există un vector propriu pozitiv asociat. Cu alte cuvinte,

$$\exists v \geq 0, v \neq 0, Mv = \rho(M)v.$$

**Corolarul 3.18.** Fie  $M$  o matrice pătrată pozitivă. Atunci  $\rho(M) = \sigma(M)$ .

**Teorema 3.19.** (Perron-Frobenius). Fie  $M$  o matrice pătrată pozitivă ireducibilă. Atunci  $\rho(M) > 0$  și  $\rho(M)$  este o valoare proprie simplă a matricei  $M$ . În plus, există un vector propriu asociat ale cărui elemente sunt strict pozitive.

**Propoziția 3.20.** O matrice pătrată ireducibilă pozitivă nu poate avea doi vectori proprii pozitivi liniar independenți.



Pentru două matrici  $M$  și  $N$ , notăm  $M \leq N$  dacă  $M_{i,j} \leq N_{i,j}$  pentru orice  $i, j$ .

**Propoziția 3.21.** Fie  $M$  și  $N$  două matrici pătrate pozitive. Dacă  $M \leq N$ , atunci  $\rho(M) \leq \rho(N)$ .

**Propoziția 3.22.** Fie  $M$  și  $N$  două matrici pătrate pozitive. Să presupunem că matricea  $N$  este ireductibilă. Dacă  $M \leq N$  și  $\rho(M) = \rho(N)$ , atunci  $M = N$ .

**Definiția 3.23.** Dacă  $M$  este o matrice pătrată pozitivă, se spune că  $M$  este primitivă dacă există un număr întreg  $p \geq 1$  astfel încât toate elementele matricei  $M^p$  să fie strict pozitive.

**Propoziția 3.24.** Fie  $M$  o matrice pătrată primitivă pozitivă. Există vectorii  $v$  și  $w$  ale căror elemente sunt strict pozitive și astfel încât

$$Mv = \rho(M)v, \quad {}^tMw = \rho(M)w, \quad {}^t_v w = 1.$$

În plus,

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \left( \frac{M}{\rho(M)} \right)^n = v {}^t w.$$

Din aceste propoziții, putem deduce cu ușurință unele proprietăți ale matricelor pătrate în care numai coeficienții din afara diagonalei sunt pozitivi.

**Propoziția 3.25.** Fie  $M$  o matrice pătrată astfel încât  $M_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $i \neq j$ . Să presupunem că  $M$  este ireductibil. Atunci următoarele afirmații sunt echivalente:

- există un vector  $v \neq 0$  astfel încât  $Mv = 0$  și  $v \geq 0$ ;
- $\sigma(M) = 0$ .

*Demonstrație.* Există  $k \in \mathbb{R}$  astfel încât  $M + k\mathcal{I}$  să fie o matrice pozitivă. Cu propoziția 3.20 și corolarul 3.18, avem echivalențele:

- există un vector  $v \neq 0$  astfel încât  $Mv = 0$  și  $v \geq 0$ ;
- există un vector  $v \neq 0$  astfel încât  $(M + k\mathcal{I})v = kv$  și  $v \geq 0$ ;
- $\rho(M + k\mathcal{I}) = k$ ;
- $\sigma(M + k\mathcal{I}) = k$ ;
- $\sigma(M) = 0$ . □

**Propoziția 3.26.** Fie  $M$  și  $N$  matrici pătrate de același ordin, astfel încât  $M_{i,j} \geq 0$  și  $N_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $i \neq j$ . Dacă  $M \leq N$ , atunci  $\sigma(M) \leq \sigma(N)$ .

*Demonstrație.* Există  $k \in \mathbb{R}$  astfel încât  $M + k\mathcal{I}$  să fie o matrice pozitivă. Avem  $M + k\mathcal{I} \leq N + k\mathcal{I}$ . Conform propoziției 3.21, rezultă  $\rho(M + k\mathcal{I}) \leq \rho(N + k\mathcal{I})$ . Folosind corolarul 3.18, avem că  $\sigma(M + k\mathcal{I}) \leq \sigma(N + k\mathcal{I})$ . Prin urmare,  $\sigma(M) \leq \sigma(N)$ .  $\square$

**Propoziția 3.27.** *Fie  $M$  și  $N$  două matrici pătrate de același ordin, astfel încât  $M_{i,j} \geq 0$  și  $N_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $i \neq j$ . Să presupunem că matricea  $N$  este ireductibilă. Dacă  $M \leq N$  și  $\sigma(M) = \sigma(N)$ , atunci  $M = N$ .*

*Demonstrație.* Există  $k \in \mathbb{R}$  astfel încât  $M + k\mathcal{I}$  să fie o matrice pozitivă. Avem  $M + k\mathcal{I} \leq N + k\mathcal{I}$ . În conformitate cu corolarul 3.18, avem

$$\begin{aligned}\rho(M + k\mathcal{I}) &= \sigma(M + k\mathcal{I}) \\ &= \sigma(M) + k = \sigma(N) + k = \sigma(N + k\mathcal{I}) = \rho(N + k\mathcal{I}).\end{aligned}$$

Conform propoziției 3.22, avem  $M + k\mathcal{I} = N + k\mathcal{I}$ . Prin urmare,  $M = N$ .  $\square$

## Capitolul 4

### Începutul epidemiei de coronavirus în Franța

*Este studiat un model matematic S-E-I-R în două faze, inspirat de epidemia de coronavirus din 2020. Când contactele sunt reduse la zero de la o anumită dată T apropiată de începutul epidemiei, mărimea finală a epidemiei este apropiată de cea obținută prin înmulțirea numărului cumulat de cazuri  $R(T)$  la acea dată cu reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  a epidemiei. Mai general, când contactele sunt diminuate de la momentul T cu un factor  $q > 1$  astfel încât  $\mathcal{R}_0/q < 1$ , atunci mărimea finală a epidemiei este apropiată de  $R(T)\mathcal{R}_0(1 - 1/q)/(1 - \mathcal{R}_0/q)$ . Parametrii modelului sunt aproximați cu ajutorul datelor privind începutul epidemiei în Franța.*

#### 4.1 Un model

Figura 4.1(a) prezintă numărul cumulat de cazuri confirmate în timpul epidemiei de coronavirus din Franța, între 25 februarie și 29 martie 2020; aceste valori includ atât date din laboratoarele de biologie medicală, cât și date de la pacienții spitalizați [69]. Este necesar să distingem data de 15 martie, de la care au fost luate măsuri drastice și imediate pentru a opri epidemia: închiderea școlilor, restaurantelor etc. Pentru aceste trei date, numărul cumulat de cazuri confirmate a crescut de la 13 la 5.423 și apoi la 40.174. Figura 4.1(b) prezintă aceleași date pe o scară verticală logaritmică, însoțite de linii de regresie liniară. Pot fi observate trei perioade: în prima, până la 6 martie, creșterea este rapidă, dar destul de neregulată; în a doua, de la 6 la 15 martie, creșterea este ceva mai lentă, dar regulată; în a treia, începând cu 16 martie, creșterea este mai lentă, dar încă regulată. Dacă potrivim o linie dreaptă pe întreaga perioadă a primelor două perioade, de la 25 februarie până la 15 martie,

constatăm că numărul cumulat de cazuri crește ca  $e^{\lambda t}$  cu o rată de  $\lambda \approx 0,31$  pe zi [linie punctată cu linii lungi]. Timpul de dublare este de  $((\log 2)/\lambda \approx 2,2$  zile. Dacă, în schimb, ne limităm la a doua perioadă, cu date deosebit de bine aliniate pe scara logaritmică, obținem  $\lambda \approx 0,225$  pe zi și un timp de dublare de 3,1 zile [linie continuă]. Deoarece datele de la începutul epidemiei sunt perturbate de o mare parte a cazurilor nou importate și de efectele stocastice, cea de-a doua estimare este probabil cea mai fiabilă. Pentru cea de-a treia perioadă, după implementarea unor măsuri drastice, timpul de dublare crește la 4,9 zile [linie punctată].

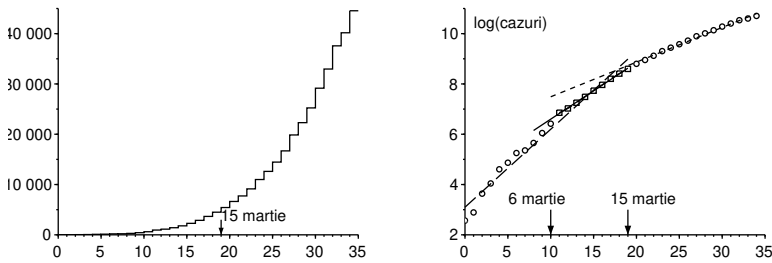


Figura 4.1: a) Numărul cumulat de cazuri confirmate în Franța între 25 februarie și 29 martie 2020, conform *Santé publique France*. b) Logaritmul natural al acestui număr și liniile de regresie liniară.

Vom studia un model matematic inspirat de această epidemie. Să împărțim populația în cinci compartimente conform unei variante a modelului S-E-I-R din capitolul 2:

- susceptibili de a fi infectați (S),
- infectați în faza latentă, adică încă neinfecțioși (E),
- infecțioși fără protecție (I),
- eliminați din lanțul de transmitere și numărați ca fiind cazuri confirmate ( $R_1$ ),
- eliminați din lanțul de transmitere fără a fi contabilizați ( $R_2$ ).

Aceste ultime două compartimente includ, prin urmare, atât pe cei care sunt încă infecțioși, dar izolați, cât și pe cei care nu mai sunt infecțioși deoarece s-au vindecat sau au murit. Unii pacienți au simptome ușoare și rămân la domiciliu fără a fi testați, alții trăiesc în cămine de bătrâni și nu au fost testați în

ciuda complicațiilor sau chiar a decesului; acestea sunt categoriile regăsite în compartimentul  $R_2$ . Evident, acest model poate fi rafinat la infinit pentru a fi făcut mai realist, însă am încercat aici să limităm cât mai mult posibil numărul de parametri necunoscuți. Obiectivul principal este obținerea unui rezultat teoretic privind mărimea finală a epidemiei în cazul foarte optimist în care o izolare deosebit de strictă permite trecerea imediată la regimul subcritic, caz asemănător cu cel observat în China.

Fie  $N$  populația totală, presupusă a fi mare, și atunci

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + R_1(t) + R_2(t).$$

Să notăm cu  $a$  rata reală de contact, cu  $c$  rata la care indivizii infectați în stare latentă devin infecțioși și cu  $b$  rata medie la care indivizii infecțioși sunt izolați și astfel eliminați din lanțul de transmitere. Notăm de asemenea cu  $f$  fracțiunea de indivizi infecțioși care sunt numărați printre cazurile confirmate la momentul izolării ( $0 \leq f \leq 1$ ); această fracțiune poate varia în timp, dar pentru simplificare se va presupune că este constantă. Modelul este

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (4.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = aS \frac{I}{N} - cE, \quad (4.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad (4.3)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = f b I, \quad (4.4)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = (1 - f) b I. \quad (4.5)$$

Pentru a face legătura cu datele din figura 4.1, numărul  $R_1(t)$  este numărul cumulat de cazuri confirmate la momentul  $t$ . Dacă notăm  $R(t) = R_1(t) + R_2(t)$ , atunci

$$\frac{dR}{dt} = bI. \quad (4.6)$$

Cum  $R_1(0) = R_2(0) = 0$ , se deduce că

$$R_1(t) = fR(t), \quad R_2(t) = (1 - f)R(t)$$

pentru orice  $t \geq 0$ .

La începutul epidemiei, numărul de cazuri rămâne foarte mic în comparație cu populația totală, astfel încât  $S(t) \approx N$ , ceea ce conduce la liniarizarea

$$\frac{dE}{dt} \approx aI - cE, \quad \frac{dI}{dt} \approx cE - bI.$$

Compartimentele E și I, dar și compartimentele R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub>, tind deci să crească exponențial ca  $e^{\lambda t}$ , unde  $\lambda$  este cea mai mare valoare proprie a matricei

$$\begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}. \quad (4.7)$$

Polinomul caracteristic este

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + c(b-a) = 0, \quad (4.8)$$

de unde

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4c(b-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ac}}{2}. \quad (4.9)$$

Sansonetti [67] afirmă că perioada de incubație, adică perioada de dinaintea apariției simptomelor, este de 5–6 zile. Perioada de latență poate fi ceva mai scurtă, deoarece o persoană poate deveni infecțioasă înainte de a prezenta simptome. Durata medie  $1/c$  în faza de latență este determinată a fi 4 zile; astfel,  $c = 0,25$  pe zi.

Timpul mediu în compartimentul I înainte de izolare, care este  $1/b$ , este mai dificil de estimat, deoarece depinde de mai mulți factori. Acesta depinde de caracteristicile biologice ale virusului, de caracteristicile indivizilor, cum ar fi vârsta, dar și de rapiditatea cu care sunt izolate cazurile, care variază de la o țară la alta. Epidemia din Franța a avut loc când oamenii erau deja conștienți de pandemie; bolnavii au fost izolați fără prea multă întârziere. Unii nu au fost deloc infecțioși, iar alții au fost infecțioși cu câteva zile înainte de a fi izolați. Să presupunem că media este de ordinul unei zile, forma modelului implicând că distribuția este exponențială. O medie de acest ordin de mărime ar fi obținută într-un model mai rafinat dacă, de exemplu, 80 % dintre cei infectați ar rămâne infecțioși timp de 0 zile și 20 % ar rămâne infecțioși timp de 5 zile înainte de a fi izolați. În concluzie, s-a ales  $b = 1$  pe zi.

Din formula (4.9), se poate deduce că

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4c} = (\lambda + b) \left( 1 + \frac{\lambda}{c} \right), \quad (4.10)$$

ceea ce permite calcularea numerică a ratei efective de contact  $a$  pornind de la rata de creștere observată  $\lambda$ .

Să presupunem că măsurile de sănătate publică pot împărți rata efectivă de contact cu un număr  $q$  care este mai mare decât 1. Care este valoarea minimă a lui  $q$  pentru a opri epidemia? Această valoare, care reprezintă reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , se obține pur și simplu observând că atunci când  $a$  este

înlocuit cu  $d' = a/\mathcal{R}_0$ , noua rată de creștere a epidemiei  $\lambda'$  trebuie să fie zero, ceea ce, conform ecuației (4.8), conduce la  $b - a/\mathcal{R}_0 = 0$  și la

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \approx 2,3,$$

dacă folosim valoarea numerică  $\lambda \approx 0,225$  pe zi sugerată de curba epidemică din figura 4.1. Având în vedere incertitudinile parametrilor  $b$  și  $c$ , aceasta nu poate fi decât o valoare aproximativă. Ca și în 3, s-ar fi putut observa că  $\mathcal{R}_0$  era raza spectrală a matricei

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & b \end{pmatrix}^{-1}.$$

Să revenim la modelul S-E-I-R (4.1)-(4.6). Conform propoziției 2.2 și observației 1.4, mărimea finală a epidemiei în absența totală a intervenției verifică relația

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{b} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

La începutul epidemiei, există doar câteva persoane infectate în întreaga populație, deci  $S(0) \approx N$ . Ecuația implicită pentru mărimea finală a epidemiei poate fi scrisă sub forma

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right). \tag{4.11}$$

Cu  $\mathcal{R}_0 \approx 2,3$  (mai exact 2,33), găsim numeric  $R(\infty)/N \approx 87\%$ . Totuși, doar o fracțiune  $f$  din aceste cazuri au fost recenzate.

## 4.2 A doua fază cu intervenție drastică

Să presupunem că, la o anumită dată  $T$ , se iau măsuri drastice astfel încât noua rată efectivă de contact să fie redusă la 0 atunci când există  $R_1(T)$  cazuri confirmate cumulate. De exemplu, în Franța au existat 5.423 cazuri confirmate cumulate la 15 martie, când au intrat în vigoare măsurile privind școlile și locurile publice. Putem prezice atunci care ar fi fost noua mărime finală a epidemiei în aceste ipoteze ideale  $R(\infty)$  sau cel puțin mărimea confirmată  $R_1(\infty)$ ?

Atâta timp cât  $t \leq T$  și numărul total de cazuri este încă o fracțiune infimă din populația totală, avem  $S(t) \approx N$  și

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} \approx -aI = -\mathcal{R}_0 bI = -\mathcal{R}_0 \frac{dR}{dt}.$$

Astfel, integrând,

$$S(t) \approx S(0) - \mathcal{R}_0 R(t).$$

Dar dacă data  $T$  nu este prea apropiată de 0, numărul inițial de persoane infectate,  $N - S(0)$ , este deja neglijabil în comparație cu numărul  $R(T)$  de cazuri la momentul  $T$ , astfel încât

$$E(T) + I(T) + R(T) = N - S(T) \approx N - S(0) + \mathcal{R}_0 R(T) \approx \mathcal{R}_0 R(T). \quad (4.12)$$

În plus, avem

$$E(t) \approx u e^{\lambda t}, \quad I(t) \approx v e^{\lambda t}, \quad R(t) \approx w e^{\lambda t},$$

unde  $(u, v)$  este un vector propriu asociat cu cea mai mare valoare proprie  $\lambda$  a matricei (4.7). Astfel,

$$-cu + av = \lambda u.$$

Din ecuația (4.10), găsim

$$u = \frac{av}{\lambda + c} = \frac{\lambda + b}{c} v.$$

Astfel,

$$E(t) \approx \frac{\lambda + b}{c} v e^{\lambda t} \approx \frac{\lambda + b}{c} I(t), \quad I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{\lambda}{b} R(t). \quad (4.13)$$

În particular, aceste ecuații oferă aproximări ale lui  $E(T)$  și  $I(T)$  prin intermediul lui  $R(T)$ .

Dacă se reduc apoi contactele la zero, avem pentru  $t > T$

$$\frac{dS}{dt} = 0, \quad \frac{dE}{dt} = -cE, \quad (4.14)$$

în timp ce celelalte ecuații (4.3), (4.4) și (4.5) rămân neschimbate. Fără a fi nevoie să rezolvăm acest sistem, este clar că mărimea finală a epidemiei va fi

$$R(\infty) = E(T) + I(T) + R(T)$$

deoarece există  $E(T) + I(T)$  indivizi infectați care nu se află încă în compartimentele  $R$  la momentul  $T$ . Astfel,

$$R(\infty) \approx \mathcal{R}_0 R(T)$$

în conformitate cu formula (4.12). Deoarece în orice moment  $R_1(t) = fR(t)$ , deducem și  $R_1(\infty) \approx \mathcal{R}_0 R_1(T)$ .



Astfel, când contactele sunt reduse la zero de la o anumită dată apropiată de începutul epidemiei – suficient de apropiată pentru ca aproximația liniară să fie încă valabilă, dar nu atât de apropiată încât numărul inițial de cazuri infectate să devină neglijabil – atunci mărimea finală (confirmată sau totală) a epidemiei este apropiată de cea obținută prin înmulțirea numărului cumulativ de cazuri (confirmate sau totale) la cea dată cu reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  a epidemiei. Un rezultat similar se obține în același mod pentru un model S-I-R. Cu toate acestea, în anexa 4.5, observăm că nu mai este  $\mathcal{R}_0$  cel care determină valoarea raportului  $R(\infty)/R(T)$  în modelele în care perioada de infecție nu este distribuită exponențial, ci o expresie mai complicată.

Cu  $R_1(T) = 5.423$  și  $\mathcal{R}_0 \approx 2,33$ , rezultă  $R_1(\infty) \approx 12.600$ . Subliniem încă o dată incertitudinea care înconjoară parametrii  $b$  și  $c$ , reflectată în valoarea  $R_1(\infty)$ , precum și caracterul evident prea optimist al unei reduceri a contactelor la 0.

De notat în treacăt analogia cu conceptul de „potențial de creștere a populației” în demografie [58, p. 176]. Acesta din urmă este raportul dintre populația staționară finală și populația de la un anumit moment dat, dacă fertilitatea este brusc împărțită în acel moment prin reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , astfel încât populația să ajungă la o rată de creștere asimptotică zero. Similar calculului nostru, presupunând că populația în acest moment este „stabilă” în sensul lui Lotka (adică dată de primul vector propriu), Keyfitz a obținut o formulă relativ simplă pentru potențialul de creștere, care implică și ea  $\mathcal{R}_0$ , deși într-un mod mai complicat decât pentru modelul nostru S-E-I-R [58, p. 179].

Trebuie reținut, de asemenea, că estimarea  $E(T) + I(T) + R(T)$  numai din datele privind  $R(T)$  este analoagă problemei care a apărut în primele zile ale epidemiei de HIV în ceea ce privește estimarea numărului de persoane seropozitive pornind de la numărul de cazuri de SIDA raportate.

Figura 4.2 ilustrează acest model în două faze. Am luat  $N = 65 \times 10^6$  (populația totală a Franței) și condițiile inițiale

$$S(0) = N - 1, \quad E(0) = 1, \quad I(0) = 0, \quad R(0) = 0. \quad (4.15)$$

Parametrul  $a$  este dat de formula (4.10) cu  $\lambda = 0,225$  pe zi, ca în figura 4.1. Sunt disponibile puține informații despre parametrul  $f$ , cu excepția faptului că, retrospectiv, un număr mare de decese datorate virusului în căminele de bătrâni nu au fost contabilizate printre cazurile confirmate la începutul epidemiei; să stabilim  $f = 0,5$  pentru ilustrare. Am luat  $T = 43,2$  zile, astfel încât  $R_1(T) \approx 5.438$  să fie apropiat de valoarea dată 5.423 pentru 15 martie. Dacă continuăm simularea mai mult decât în figură, găsim numeric  $R_1(\infty)/R_1(T) \approx 2,3 \approx \mathcal{R}_0$ . Reținem, de asemenea, că numărul de cazuri are nevoie de două săptămâni după data  $T$  de izolare pentru a se stabiliza. Acest

timp este legat de inversa celei mai mari valori proprii a matricei

$$\begin{pmatrix} -c & 0 \\ c & -b \end{pmatrix},$$

care este  $-c$  în exemplul nostru numeric.

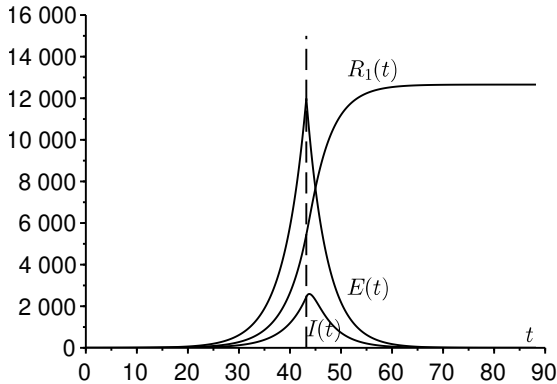


Figura 4.2: Exemplu de simulare a modelului cu două faze. Data  $T$  de izolare este reprezentată de o linie punctată verticală.

Figura 4.3 arată modul în care raportul  $R_1(\infty)/R_1(T)$  variază în funcție de timpul  $T$  atunci când viteza de contact este redusă la zero. Există într-adevăr un platou în care acest raport este apropiat de  $\mathcal{R}_0$ . Când  $T \rightarrow 0$ , avem  $R_1(T) \rightarrow 0$  și  $R_1(\infty) \rightarrow f(E(0) + I(0)) > 0$ , deci raportul  $R_1(\infty)/R_1(T)$  tinde spre infinit. Raportul se apropie de  $\mathcal{R}_0$  atunci când  $T$  este de ordinul inversei diferenței dintre cele două valori proprii ale matricei (4.7). Când, dimpotrivă,  $T \rightarrow +\infty$ , atunci intervenția vine prea târziu; epidemia a trecut deja și  $R_1(\infty)/R_1(T) \rightarrow 1$ . Este de așteptat ca lățimea platoului în care  $R_1(\infty)/R_1(T)$  este aproape de  $\mathcal{R}_0$  să crească ca  $(\log N)/\lambda$  când  $N \rightarrow +\infty$ , ceea ce reprezintă același comportament ca și al timpului până la vârful epidemiei în modelul S-E-I-R cu coeficienți constanți (a se vedea capitolul 2).

### 4.3 O generalizare

În realitate, este evident că rata efectivă de contact nu poate fi zero pentru  $t > T$ . Valoarea obținută pentru  $R(\infty)$  poate fi totuși considerată ca o limită

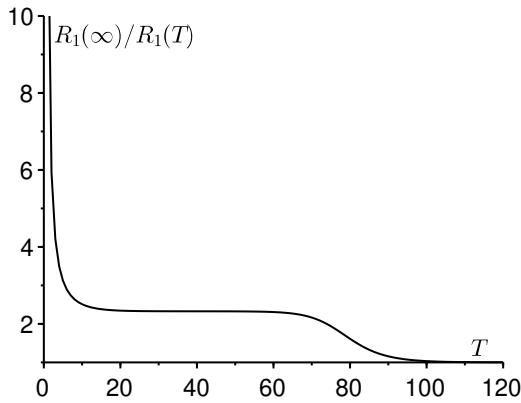


Figura 4.3: Raportul  $R_1(\infty)/R_1(T)$  în funcție de  $T$ .

inferioară a valorii reale, deoarece este clar că mărimea finală a epidemiei va fi mai mare cu rată de contact diferită de zero decât cu rată de contact zero pentru  $t > T$ . Cu toate acestea, trebuie reamintit faptul că modelele epidemiologice de tip S-I-R sau S-E-I-R cu o rată de contact variabilă nu sunt „monotone”: o reducere a ratei de contact poate duce uneori la o mărime finală mai mare a epidemiei (a se vedea capitolul 13).

Prin urmare, să luăm în considerare cazul în care rata de contact nu este redusă la 0, ci este împărțită la un număr  $q > 1$ . Reducerea la 0 corespunde cazului limită în care  $q$  tinde spre infinit. Pentru  $t > T$ , avem

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{a}{q} S \frac{I}{N}, \quad \frac{dE}{dt} = \frac{a}{q} S \frac{I}{N} - cE, \tag{4.16}$$

în timp ce ecuațiile (4.3), (4.4) și (4.5) rămân neschimbate. Atunci, pentru  $t > T$ ,

$$\frac{1}{S} \frac{dS}{dt} = -\frac{a}{qbN} \frac{dR}{dt}.$$

Integrând între  $t = T$  și  $t = +\infty$ , rezultă

$$\log \frac{S(\infty)}{S(T)} = -\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N},$$

unde  $\mathcal{R}_0 = a/b > 1$ . Deoarece  $S(\infty) = N - R(\infty)$ , avem

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} = \frac{S(T)}{N} \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right). \quad (4.17)$$

Să presupunem ca în 4.2 că timpul  $T$  nu este nici prea mic, nici prea mare, adică se află în platoul din figura 4.3. La o primă aproximare,  $S(T) \approx N$  și  $R(T)$  sunt încă mici în comparație cu  $N$ . În acest caz, apar două situații.

Dacă  $1 < q < \mathcal{R}_0$ , atunci un argument grafic constând în reprezentarea primului și celui de-al doilea membru al ecuației (4.17) în funcție de  $R(\infty)/N$  arată că soluția  $R(\infty)/N$  nu este mică, ci este apropiată de soluția strict pozitivă a ecuației

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty)}{N}\right). \quad (4.18)$$

Dacă dimpotrivă  $q > \mathcal{R}_0$ , atunci soluția  $R(\infty)/N$  a ecuației (4.17) este mică. Deoarece  $S(T) \approx N - \mathcal{R}_0 R(T)$ , o dezvoltare de ordinul întâi a exponențialei din ecuația (4.17) conduce la

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N}\right] \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right].$$

Păstrând doar termenii de ordinul cel mai mic, găsim

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx 1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N} - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}.$$

În cele din urmă,

$$R(\infty) \approx R(T) \mathcal{R}_0 \frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q}. \quad (4.19)$$

Când  $q \rightarrow +\infty$ , găsim  $R(\infty) \approx R(T) \mathcal{R}_0$ . De asemenea, observăm că

$$\frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q} > 1,$$

așa cum ar trebui să fie. O relație identică cu formula (4.19) leagă  $R_1(\infty)$  și  $R_1(T)$ .

Formula (4.19) este ușor de interpretat. Cei infectați la momentul  $T$  care nu se află încă în compartimentele  $R$  infectează în medie  $\mathcal{R}_0/q$  persoane susceptibile și fiecare dintre acestea va infecta la rândul său  $\mathcal{R}_0/q$  persoane sus-

ceptibile etc., conform unei serii geometrice de rație  $\mathcal{R}_0/q < 1$ . Astfel,

$$\begin{aligned} R(\infty) &\approx R(T) + [E(T) + I(T)] \left[ 1 + \frac{\mathcal{R}_0}{q} + \left(\frac{\mathcal{R}_0}{q}\right)^2 + \left(\frac{\mathcal{R}_0}{q}\right)^3 + \dots \right] \\ &\approx R(T) + \frac{E(T) + I(T)}{1 - \mathcal{R}_0/q}. \end{aligned}$$

Am observat cu ajutorul formulei (4.12) că

$$E(T) + I(T) \approx R(T)(\mathcal{R}_0 - 1).$$

Obținem atunci

$$R(\infty) \approx R(T) \left[ 1 + \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{1 - \mathcal{R}_0/q} \right] \approx R(T) \mathcal{R}_0 \frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q}.$$

Figura 4.4 prezintă, în funcție de parametrul de reducere  $q$ , mărimea finală a epidemiei pe o scară logaritmică,  $\log(R(\infty)/N)$ , obținută prin simularea numerică a sistemului (4.1)–(4.6) pentru  $t < T$  cu condițiile inițiale (4.15), iar apoi a sistemului (4.16) pentru  $t > T$ . Ca în figura 4.2, populația totală este  $N = 65 \times 10^6$  iar parametrul  $a$  este dat de formula (4.10) cu  $\lambda = 0,225$  pe zi; din nou se iau  $f = 0,5$  și  $T = 43,2$  zile, astfel încât  $R_1(T) \approx 5.438$ . Figura arată, de asemenea, ce se poate obține din formula (4.19) pentru  $q > \mathcal{R}_0$ . Ea indică, de asemenea, soluția strict pozitivă a ecuației (4.18) pentru  $q < \mathcal{R}_0$ . Vedem că ambele aproximări încetează să mai fie valabile în vecinătatea lui  $q = \mathcal{R}_0$ .

Mărimea finală a epidemiei variază cu câteva ordine de mărime atunci când parametrul  $q$  este apropiat de  $\mathcal{R}_0$ . Deoarece acesta este dificil de cuantificat, predicția mărimii finale a epidemiei este, de asemenea, dificilă în acest domeniu. Numai dacă parametrul  $q$  este semnificativ mai mare decât  $\mathcal{R}_0$ , prognoza efectuată cu ajutorul formulei (4.19) devine mai puțin sensibilă.

## 4.4 Estimarea parametrului de reducere

Să încercăm să estimăm parametrul  $q$  prin adaptarea unei simulări a modelului la datele din perioada 15 martie – 15 aprilie 2020. Totuși, [69] avertizează că „numărul de cazuri confirmate în Franța nu mai reflectă în mod satisfăcător dinamica epidemiei”, deoarece „pacienții cu semne de COVID-19 nu mai sunt confirmați în mod sistematic printr-un test biologic”.

Se pornește de la datele  $R_1(T) = 5.423$  și de la relațiile  $R(T) = R_1(T)/f$  și  $R_2(T) = (1 - f)R(T)$ . Deoarece datele pentru cele 8 zile anterioare sunt

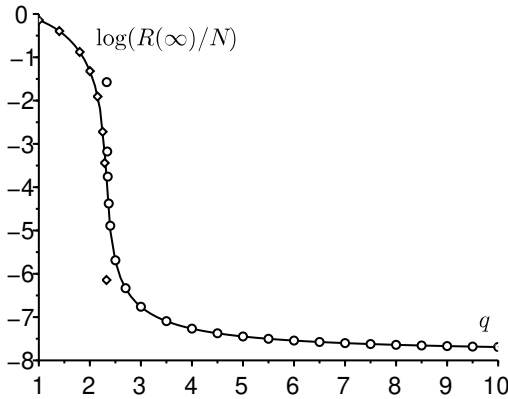


Figura 4.4: Logaritmul fracției infectate finale,  $\log(R(\infty)/N)$ , în funcție de parametrul de reducere  $q$  [linie continuă], comparativ cu formula (4.19) [cercuri mici] valabilă pentru  $q > \mathcal{R}_0$  și cu soluția ecuației (4.18) [romburi mici] valabilă pentru  $q < \mathcal{R}_0$ .

deosebit de bine aliniate, începem simularea modelului cu

$$R(T - \theta) \approx e^{-\lambda\theta} R(T)$$

unde  $\lambda = 0,225$  pe zi și  $\theta = 8$  zile, cu estimările corespunzătoare (4.13)

$$I(T - \theta) \approx \frac{\lambda}{b} R(T - \theta), \quad E(T - \theta) \approx \frac{\lambda + b}{c} I(T - \theta),$$

și cu

$$S(T - \theta) = N - E(T - \theta) - I(T - \theta) - R(T - \theta).$$

Pentru  $t > T$ , rata efectivă de contact este  $a/q$  și încercăm să potrivim  $R_1(t)$  la datele de până la 15 aprilie. Cea mai bună potrivire este în jurul valorii de  $q = 1,7$  (fig. 4.5). Deoarece această valoare este mai mică decât reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , s-ar părea că măsurile de izolare au fost insuficiente. Ultimele puncte din figură arată că abaterea de la model crește în direcția unei încetiniri a epidemiei reale. Este posibil ca valoarea  $f$  aleasă să nu fie adecvată sau ca aceasta să fi variat în timpul epidemiei. Alternativ, modelul poate fi puțin prea simplist; în special, ne-am aștepta ca o distribuție neexponențială a timpului petrecut în diferitele compartimente să influențeze momentul în care graficul începe să se curbeze.

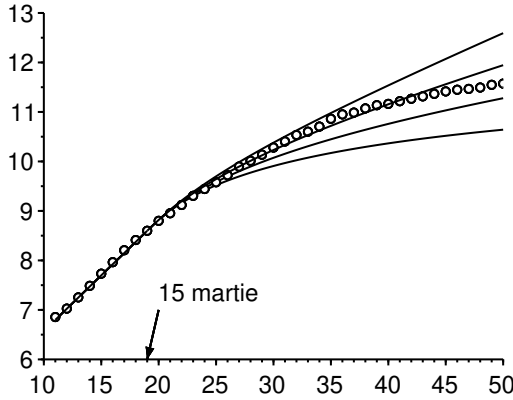


Figura 4.5: Logaritmul numărului de cazuri înregistrate între 7 martie și 15 aprilie [cercuri mici, date de la *Santé publique France*] și  $\log(R_1(t))$  în funcție de timp în patru simulări cu, de sus în jos  $q \in \{1,5; 1,7; 2; 2,5\}$ .

În concluzie, a fost explorat un scenariu în două faze în care rata de contact este redusă de la o anumită dată. A fost găsită o formulă aproximativă simplă pentru mărimea finală a epidemiei în funcție de numărul de cazuri detectate la momentul reducerii. Cu toate acestea, acest rezultat trebuie să fie enunțat și demonstrat mai riguros, probabil formulat ca un rezultat asimptotic atunci când  $N \rightarrow +\infty$ .

### 4.5 Anexă: o perioadă infecțioasă neexponțială

Să considerăm un model S-I-R cu o perioadă de infecție care nu este neapărat distribuită exponțial. Fie  $I(t, x)$  densitatea de persoane infectate de  $x$  unități de timp la momentul  $t$ . Fie  $a(x)$  rata efectivă de contact și  $b(x)$  rata la care persoanele infectate încetează să mai transmită infecția. La începutul epidemiei avem

$$I(t, 0) \approx \int_0^{+\infty} a(x) I(t, x) dx$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -b(x) I(t, x)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x) I(t, x) dx$$

Deducem, ca în teoria populației stabile a lui Lotka [10, capitolul 24], că

$$I(t, x) \approx k e^{\lambda t} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy}$$

unde  $k$  este o constantă, iar rata de creștere  $\lambda$  este soluția unică a ecuației

$$1 = \int_0^{+\infty} a(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx.$$

Dacă notăm

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) dx,$$

problema este de a estima  $I(T) + R(T)$  cu ajutorul lui  $R(T)$ . Atunci

$$\begin{aligned} \lambda R(T) &\approx \frac{dR}{dt}(T) = \int_0^{+\infty} b(x) I(T, x) dx \\ &\approx \int_0^{+\infty} b(x) k e^{\lambda T} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx. \end{aligned}$$

Deducem

$$k \approx \frac{\lambda R(T) e^{-\lambda T}}{\int_0^{+\infty} b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx}.$$

În cele din urmă,

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \approx \frac{\lambda \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx}{\int_0^{+\infty} b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx} + 1.$$

Cel de-al doilea membru nu are nici un motiv special pentru a coincide cu reproductivitatea

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} a(x) e^{-\int_0^x b(y) dy} dx$$

(propoziția 3.14). În cazul special în care ratele sunt constante, cu  $a(x) \equiv a$  și  $b(x) \equiv b$ , avem însă  $\lambda = a - b$  și astfel

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \approx \frac{\lambda}{b} + 1 = \frac{a}{b} = \mathcal{R}_0.$$



## Capitolul 5

### Modele stocastice

*În primul rând, se prezintă o formulă pentru probabilitatea de extincție a unei epidemii modelate printr-un proces de ramificare multityp, care este construit plecând de la un model compartimental definit printr-un sistem de ecuații diferențiale. Apoi, studiem durata medie a unei epidemii într-un model stocastic S-I-S pentru o populație de mărime mare.*

#### 5.1 Probabilitatea de extincție a epidemiilor

##### 5.1.1 Procese de ramificare

La începutul unei epidemii, efectele stocastice sunt importante și pot duce la stingerea epidemiei chiar dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Vom construi acum modele stocastice care sunt procese de ramificare de tipul  $m$  în timp continuu, utilizând coeficienții matricelor  $A$ ,  $B$  și  $C$  din secțiunea 3.1. Obiectul de interes este calcularea probabilității de extincție în aceste modele, dacă pornim la  $t = 0$  de la  $n_j$  persoane infectate de tipul  $j$  pentru  $1 \leq j \leq m$  ( $n_j$  sunt numere întregi). Această probabilitate va avea forma unui produs

$$\omega_1^{n_1} \dots \omega_m^{n_m}$$

[47, §3.7]. Căutăm o formulă generală care să facă legătura între probabilitățile  $\omega_j$  și matricile  $A$ ,  $B$  și  $C$ .

Vom arăta că vectorul de probabilități de extincție ( $\omega_j$ ) este, când  $\mathcal{R}_0 > 1$ , soluția unică în  $[0; 1]^m$  a problemei de punct fix

$$\omega_j = \frac{\sum_i A_{i,j} \omega_i \omega_j + B_{j,j} - \sum_{i \neq j} C_{i,j} \omega_i}{\sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j}} \quad (5.1)$$

cu  $1 \leq j \leq m$ . Putem rescrie (5.1), după cum vom vedea,

$$\sum_i (1 - \omega_i)(A_{i,j} \omega_j - B_{i,j} - C_{i,j}) = 0 \quad (5.2)$$

cu  $1 \leq j \leq m$ . Dacă notăm  $[1 - \omega]$  vectorul linie  $(1 - \omega_1, \dots, 1 - \omega_m)$  și  $\text{diag}[\omega]$  matricea diagonală cu  $\omega_i$  pe diagonală, sistemul ia o formă mai compactă:

$$[1 - \omega](A \text{diag}[\omega] - B - C) = 0. \quad (5.3)$$

Formula (5.2) poate fi generalizată pentru cazul unui mediu periodic (a se vedea capitolul 17).

**Demonstrație.** Să construim modelul stocastic asociat în mod natural cu modelul determinist (3.1). Se presupune că, cu o rată  $A_{i,j}$ , fiecare persoană infectată de tip  $j$  este cumva înlocuită de două persoane, una de tip  $i$ , cealaltă de tip  $j$ : a avut loc o nouă infecție. Aceasta înseamnă că probabilitatea acestui eveniment este  $A_{i,j} dt + o(dt)$  pe parcursul unui interval de timp infinitezimal  $dt$ . Cu o rată  $B_{j,j}$ , fiecare persoană infectată de tipul  $j$  încetează să mai fie infecțioasă. Cu o rată  $-C_{i,j}$  pentru  $i \neq j$ , fiecare persoană infectată de tipul  $j$  se transformă într-o persoană infectată de tipul  $i$ . Schematic,

$$j \xrightarrow[A_{i,j}]{} i + j, \quad j \xrightarrow[B_{j,j}]{} \emptyset, \quad j \xrightarrow[-C_{i,j}]{} i \quad (i \neq j).$$

Cum  $-\sum_{i \neq j} C_{i,j} = C_{j,j}$ , fiecare persoană infectată de tipul  $j$  suferă unul dintre cele trei evenimente de mai sus cu rata totală

$$\lambda_j = \sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j}.$$

Fie  $g_j(x_1, \dots, x_m)$  funcția generatoare a numărului de persoane de diferite tipuri generate de o persoană de tip  $j$  în conformitate cu schema de mai sus, dacă oprim procesul după un eveniment. Avem

$$g_j(x_1, \dots, x_n) = \frac{1}{\lambda_j} \left( \sum_i A_{i,j} x_i x_j + B_{j,j} + \sum_{i \neq j} (-C_{i,j}) x_i \right).$$

Din teoria proceselor de ramificare multitip [47, teorema 3.7.5], care este o generalizare a teoriei proceselor Bienaymé-Galton-Watson [10], știm că atunci când  $\mathcal{R}_0 > 1$  (adică în cazul supercritic în care  $\sigma(A - B - C) > 0$  prin corolarul 3.8), probabilitățile  $(\omega_1, \dots, \omega_m)$  sunt soluția unică în  $[0; 1]^m$  a problemei de punct fix

$$g_j(\omega_1, \dots, \omega_m) = \omega_j$$

pentru  $1 \leq j \leq m$ . Acest lucru poate fi scris și sub forma

$$\sum_i A_{i,j} \omega_i \omega_j + B_{j,j} + \sum_{i \neq j} (-C_{i,j}) \omega_i = \omega_j \lambda_j = \omega_j \left( \sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j} \right).$$

Prin urmare, rearanjând,

$$-\sum_i C_{i,j} \omega_i + B_{j,j}(1 - \omega_j) = \omega_j \sum_i A_{i,j}(1 - \omega_i).$$

Cum  $\sum_i C_{i,j} = 0$ , putem adăuga acest termen în primul membru:

$$\sum_i C_{i,j}(1 - \omega_i) + B_{j,j}(1 - \omega_j) = \omega_j \sum_i A_{i,j}(1 - \omega_i)$$

și regăsi ecuația (5.2) (căci  $B_{i,j} = 0$  pentru  $i \neq j$ ).

### 5.1.2 Exemple

Pentru modelul S-I-R din capitolul 1, există un singur compartiment infectat, compartimentul I. Ecuația (5.3) se reduce la

$$(1 - \omega)(a\omega - b) = 0,$$

astfel încât

$$\omega = \frac{b}{a} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

Ca un al doilea exemplu, luăm o variantă a modelului S-E-I-R cu demografie

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= v - aS \frac{I}{N} - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} &= aS \frac{I}{N} - (\mu + c)E, \\ \frac{dI}{dt} &= cE - (\mu + \varepsilon + b)I, \\ \frac{dR}{dt} &= bI - \mu R \end{aligned}$$

unde  $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  este populația totală,  $v$  numărul de nașteri pe unitate de timp,  $a$  rata efectivă de contact,  $\mu$  mortalitatea naturală,  $c$  rata cu care persoanele aflate în faza latentă devin infecțioase,  $b$  rata

la care persoanele infectioase se recuperează și  $\varepsilon$  excesul de mortalitate în timpul perioadei de infecție.

În absența bolii, starea de echilibru este  $S = N^* = v/\mu$ . La începutul unei epidemii, populația este formată aproape în întregime din indivizi susceptibili, astfel încât  $S \approx N \approx N^*$ . Se obține astfel modelul liniarizat

$$\frac{dE}{dt} \approx -(\mu + c)E + aI,$$

$$\frac{dI}{dt} \approx cE - (\mu + \varepsilon + b)I.$$

Folosind notațiile din secțiunea anterioară, avem

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & \mu + \varepsilon + b \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}.$$

Astfel,

$$A(B+C)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{ac}{(c+\mu)(\mu+\varepsilon+b)} & \frac{a}{\mu+\varepsilon+b} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

și

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ac}{(c+\mu)(\mu+\varepsilon+b)}$$

(se poate arăta că  $c/(c+\mu)$  este probabilitatea ca o persoană care tocmai a intrat în compartimentul E să ajungă la compartimentul I fără să moară între timp, în modelul stocastic).

Să presupunem  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Sistemul (5.3) se scrie

$$(1-\omega_1 \quad 1-\omega_2) \left[ \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_1 & 0 \\ 0 & \omega_2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} c+\mu & 0 \\ -c & \mu+\varepsilon+b \end{pmatrix} \right] = 0;$$

din ecuațiile

$$-(c+\mu)(1-\omega_1) + c(1-\omega_2) = 0, \quad a\omega_2(1-\omega_1) - (\mu+\varepsilon+b)(1-\omega_2) = 0,$$

găsim soluția din  $[0; 1]^2$

$$\omega_1 = \frac{\mu + c/\mathcal{R}_0}{\mu + c}, \quad \omega_2 = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Pentru un al treilea exemplu, calculăm probabilitățile de extincție pentru un model de malarie (a se vedea capitolul 9). Fie  $a$  frecvența mușcăturilor,  $b_1$  rata de vindecare umană,  $b_2$  mortalitatea țânțarilor,  $N_1$  numărul de oameni și

$N_2$  numărul de țânțari. Dacă  $I_1$  este numărul de oameni infectați și  $I_2$  numărul de țânțari infectați, atunci modelul liniarizat este de forma

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ aN_2/N_1 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix}, \quad C = 0.$$

Rezultă

$$\mathcal{R}_0 = a \sqrt{\frac{N_2/N_1}{b_1 b_2}}.$$

Sistemul (5.3) devine

$$(1 - \omega_1 \quad 1 - \omega_2) \left[ \begin{pmatrix} 0 & a \\ aN_2/N_1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_1 & 0 \\ 0 & \omega_2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix} \right] = 0,$$

cu soluție

$$\omega_1 = \frac{b_2 + a}{b_2(\mathcal{R}_0)^2 + a}, \quad \omega_2 = \frac{b_2 + a/(\mathcal{R}_0)^2}{b_2 + a}.$$

De obicei, când există două tipuri de persoane infectate, sistemul de două ecuații de gradul al doilea (5.2) conduce la o ecuație polinomială de gradul 4 pentru fiecare dintre probabilitățile  $\omega_j$ . Deoarece 1 este întotdeauna o rădăcină, ajungem la o ecuație de gradul 3 care, în general, nu poate fi redusă mai mult. Acesta este cazul, de exemplu, pentru un model S-I-S sau S-I-R cu migrație între două situri, pentru care sistemul liniarizat pentru indivizii infectați ( $I_1, I_2$ ) în ambele situri este de forma

$$A = \begin{pmatrix} a_1 & 0 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c_1 & -c_2 \\ -c_1 & c_2 \end{pmatrix}.$$

Doar prezența multor zerouri în matricile A, B și C permite efectuarea unor calcule explicite relativ simple în cazul modelului S-E-I-R sau al modelului malariei. Dacă ne mulțumim cu calculele numerice, atunci, în loc să folosim sistemul (5.3), obținem punctul fix din  $[0; 1]^m$  al sistemului (5.1) prin simple iterații pornind de la  $(x_1, \dots, x_m) = (0, \dots, 0)$ .

## 5.2 Model S-I-S

Modelul stocastic S-I-S, în care indivizii infectați devin din nou susceptibili atunci când se recuperează, este un caz special al procesului de naștere și moarte în care „rata de naștere” este pătratică, în timp ce „rata de moarte”

este liniară [55]. Acesta a fost studiat în detaliu atunci când se presupune că mediul este constant. Fie  $a$  rata efectivă de contact și  $b$  rata de recuperare. Fie  $N$  mărimea populației. Dacă există  $n$  persoane infectate la momentul  $t$ , atunci există  $N - n$  persoane susceptibile:

- probabilitatea de a avea  $n + 1$  persoane infectate la momentul  $t + dt$ , cu  $dt$  infinitesimal, este  $an(1 - n/N)dt + o(dt)$ ;
- probabilitatea de a avea  $n - 1$  persoane infectate la momentul  $t + dt$  este  $bndt + o(dt)$ .

Figura 5.1 prezintă un exemplu de simulare a acestui model. Toate simulările ajung în cele din urmă la starea de absorbție  $n = 0$  în care nu mai există indivizi infectați și epidemia se oprește [70, secțiunea 2.13]. O întrebare fundamentală este cât timp în medie se întâmplă acest lucru. Acest lucru este oarecum analog cu problema fixării unei gene prin derivă genetică [10, capitolul 20].

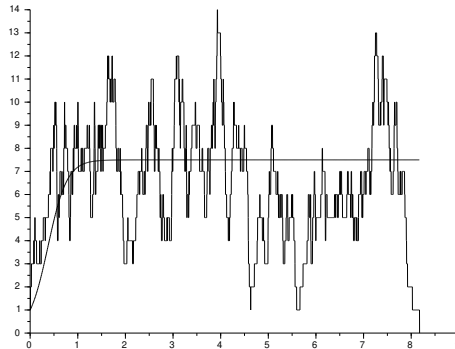


Figura 5.1: Exemplu de simulare cu  $a = 10$ ,  $b = 5$  și  $N = 15$  [curbă fluctuantă]; soluție a modelului determinist  $dI/dt = aI(1 - I/N) - bI$  asociat [curbă netedă].

Probabilitatea  $P_n(t)$  de a avea  $n \geq 1$  persoane infectate la momentul  $t$  verifică

$$\begin{aligned} \frac{dP_n}{dt} = & a(n-1)[1 - (n-1)/N]P_{n-1} \\ & - [an(1 - n/N) + bn]P_n + b(n+1)P_{n+1} \end{aligned} \quad (5.4)$$

pentru  $1 \leq n \leq N - 1$ , în timp ce

$$\begin{aligned} \frac{dP_0}{dt} &= bP_1, \\ \frac{dP_N}{dt} &= a(N-1)[1 - (N-1)/N]P_{N-1} - bNP_N. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Fără a intra în detalii, deoarece calculele vor fi repetate într-un cadru periodic în capitolul 19, este de așteptat ca pentru orice  $1 \leq n \leq N$ ,  $P_n(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$ , în timp ce  $P_0(t) \rightarrow 1$ . Mai exact,

$$P_n(t) \approx e^{\lambda_1 t} \pi_n$$

pentru  $1 \leq n \leq N$  cu  $\lambda_1 < 0$  și  $\pi_n > 0$ . În plus,  $P_0(t) \approx 1 + e^{\lambda_1 t} \pi_0$  cu  $\pi_0 < 0$  și

$$\sum_{n=0}^N \pi_n = 0. \quad (5.6)$$

Numerele  $\pi_n$  verifică

$$\begin{aligned} \lambda_1 \pi_n &= a(n-1)[1 - (n-1)/N] \pi_{n-1} \\ &\quad - [an(1 - n/N) + bn] \pi_n + b(n+1) \pi_{n+1}. \end{aligned} \quad (5.7)$$

Rezultatele analitice pot fi obținute în limita în care mărimea  $N$  a populației este mare. Vom presupune  $a > b$  pe parcursul acestei secțiuni: acesta este cazul supercritic, cel mai interesant. Figura 5.2 arată cum arată soluția  $P_n(t)$  într-un exemplu cu  $N = 100$  înainte de a converge la măsura concentrată în  $n = 0$ : se apropie de o stare metastabilă, distribuția cvasi-staționară  $(\pi_n)_{1 \leq n \leq N}$ . Numeric, valoarea proprie  $\lambda_1$  care dă viteza de convergență este extrem de mică (aproximativ  $-4 \times 10^{-8}$ ). Așteptarea  $\tau$  a timpului necesar pentru ca epidemia să se stingă, chiar și pornind de la o singură persoană infectată, este de ordinul  $-1/\lambda_1$  și, prin urmare, extrem de mare. În timp ce epidemia poate dispărea rapid într-o parte din simulări din cauza micimii condiții inițiale, timpul până la extincție este foarte mare în fracțiunea complementară, astfel încât așteptarea  $\tau$  este, de asemenea, foarte mare.

Să folosim metoda Brillouin, Kramer și Wentzel sau BKW, care este clasică în fizică [48]. Să presupunem că

$$x = n/N, \quad 0 \leq x \leq 1.$$

Când  $N$  este mare, avem

$$\pi_n \approx e^{-NS(x)}$$

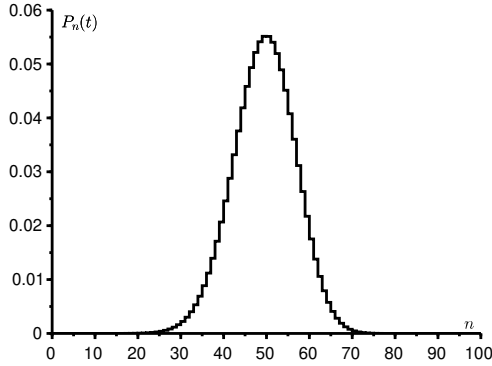


Figura 5.2: Soluția sistemului (5.4) la timpul  $t = 20$  dacă  $a = 10$ ,  $b = 5$ ,  $N = 100$  și dacă pornim de la  $N/2$  persoane infectate la  $t = 0$ .

pentru  $1 \leq n \leq N$  și pentru o anumită funcție  $S(x)$ . Prin inserarea

$$\begin{aligned}\pi_{n+1} &\approx e^{-NS(x+\frac{1}{N})} \approx \exp\left(-NS(x) - \frac{dS}{dx}(x)\right), \\ \pi_{n-1} &\approx \exp\left(-NS(x) + \frac{dS}{dx}(x)\right)\end{aligned}$$

în ecuația (5.7) și neglijând termenul  $\lambda_1 \pi_n$  din cauza micimii lui  $\lambda_1$ , obținem ecuația staționară Hamilton-Jacobi

$$\mathbf{H}\left(x, \frac{dS}{dx}\right) = 0 \quad (5.8)$$

cu Hamiltonianul

$$\begin{aligned}\mathbf{H}(x, p) &= ax(1-x)(e^p - 1) + bx(e^{-p} - 1) \\ &= x(1 - e^{-p})[a(1-x)e^p - b].\end{aligned} \quad (5.9)$$

Ramura netrivială a liniei de nivel  $\mathbf{H} = 0$ , cea cu  $a(1-x)e^p - b = 0$ , conduce la formula

$$S(x) = x \log(b/a) + x + (1-x) \log(1-x) + \text{constante}. \quad (5.10)$$

Această funcție are un minim (fig. 5.3) atunci când  $x = x^* = 1 - b/a$ .



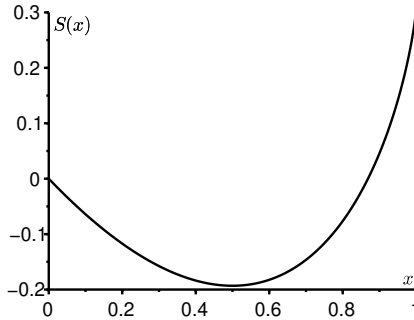


Figura 5.3: Funcția  $S(x)$  astfel încât  $S(0) = 0$  dacă  $a = 10$  și  $b = 5$ .

În cele din urmă, din ecuațiile (5.5) și (5.6) rezultă că

$$\begin{aligned} \lambda_1 = b \frac{\pi_1}{\pi_0} &= -b \frac{\pi_1}{\sum_{n=1}^N \pi_n} & (5.11) \\ &\approx -b \frac{e^{-NS(1/N)}}{\sum_{n=1}^N e^{-NS(n/N)}} \approx -b e^{-N[S(0) - \min(S)]}. \end{aligned}$$

Împreună cu  $\tau \approx -1/\lambda_1$ , obținem

$$\frac{\log \tau}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} c \stackrel{\text{def}}{=} S(0) - S(x^*) = b/a - 1 - \log(b/a) > 0. \quad (5.12)$$

sau  $\tau \approx e^{cN}$ . Numărul  $c$  reprezintă adâncimea „puțului potențial” între minimumul lui  $S(x)$  și  $x = 0$ . Timpul estimat până la extincție crește exponențial odată cu mărimea populației.

Echivalent, sistemul hamiltonian

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p} = ax(1-x)e^p - bxe^{-p}, \quad (5.13)$$

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -a(1-2x)(e^p - 1) - b(e^{-p} - 1), \quad (5.14)$$

are o orbită heteroclinică (fig. 5.4) care leagă punctele de echilibru

$$(x^*, 0) = (1 - b/a, 0), \quad (0, p^*) = (0, \log(b/a)).$$

Aceasta este ramura liniei de nivel  $H = 0$  menționată mai sus. În plus,

$$c = \int_{x^*}^0 p dx = \int_{x^*}^0 \frac{dS}{dx} dx = S(0) - S(x^*),$$

prima integrală fiind luată de-a lungul acestei orbite.

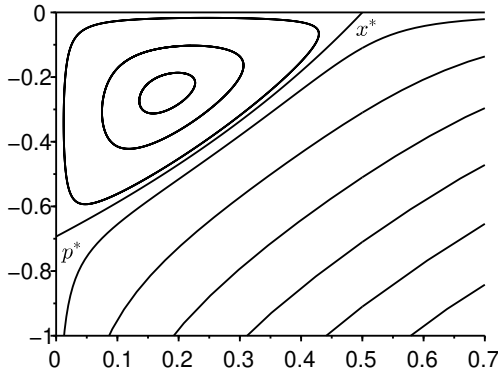


Figura 5.4: Sistemul hamiltonian (5.13)–(5.14) în planul  $(x, p)$  cu orbita heteroclinică ce leagă  $(x^*, 0)$  de  $(0, p^*)$ , cu  $a = 10$  și  $b = 5$ .

*Observația 5.1.* Estimări mai precise pot fi obținute cu ajutorul soluției BKW rafinate

$$\pi_n \approx e^{-NS_0(n/N) - S_1(n/N)}.$$

Inserând

$$\pi_{n+1} \approx \exp\left(-NS_0(x) - \frac{dS_0}{dx}(x) - \frac{1}{2N} \frac{d^2S_0}{dx^2}(x) - S_1(x) - \frac{1}{N} \frac{dS_1}{dx}(x)\right)$$

și o expresie similară pentru  $\pi_{n-1}$  în ecuația (5.7) și separând termenii de grad superior, obținem ecuația Hamilton-Jacobi (5.8) pentru  $S_0(x)$  și ecuația

$$\begin{aligned} & \left[ ax(1-x) \exp\left(\frac{dS_0}{dx}\right) - bx \exp\left(-\frac{dS_0}{dx}\right) \right] \frac{dS_1}{dx} \\ &= a \exp\left(\frac{dS_0}{dx}\right) \left[ 1 - 2x + \frac{x(1-x)}{2} \frac{d^2S_0}{dx^2} \right] + b \exp\left(-\frac{dS_0}{dx}\right) \left[ -1 + \frac{x}{2} \frac{d^2S_0}{dx^2} \right] \end{aligned}$$

pentru  $S_1(x)$ . Astfel,  $S_0(x)$  este dat de formula (5.10), iar ecuația pentru  $S_1(x)$  conduce la

$$S_1(x) = \log\left(x\sqrt{1-x}\right) + \text{const.}$$

Deci

$$\pi_n \approx k \frac{e^{-NS_0(n/N)}}{\frac{n}{N} \sqrt{1 - \frac{n}{N}}}$$

pentru o constantă  $k$ . Când  $n$  este mic,

$$\pi_n \approx \frac{kN}{n} e^{-NS_0(0)-nS'_0(0)} = \frac{kN}{n} e^{-NS_0(0)} \left(\frac{a}{b}\right)^n. \quad (5.15)$$

Dar pentru  $n$  mic, sistemul (5.7) poate fi aproximat și prin ecuația de recurență

$$a(n-1)\pi_{n-1} - n(a+b)\pi_n + b(n+1)\pi_{n+1} \approx 0$$

pentru  $n \geq 1$ , ceea ce dă

$$\pi_n \approx \frac{\pi_1}{n} \frac{1 - (a/b)^n}{1 - a/b}.$$

În cazul în care  $n \rightarrow +\infty$ , această expresie este echivalentă cu

$$\frac{\pi_1}{n} \frac{(a/b)^n}{a/b - 1},$$

care coincide cu formula (5.15) dacă și numai dacă  $\pi_1 \approx kNe^{-NS_0(0)}(a/b - 1)$ . Cu metoda Laplace [54], formula (5.11) dă în final

$$\lambda_1 \approx \frac{-b\pi_1/(kN)}{\int_0^1 \frac{e^{-NS_0(x)}}{x\sqrt{1-x}} dx} \approx \frac{(b-a)x^* \sqrt{1-x^*} \sqrt{NS''_0(x^*)}}{e^{N[S_0(0)-S_0(x^*)]} \sqrt{2\pi}} = -\frac{(a-b)^2}{ae^{cN}} \sqrt{\frac{N}{2\pi}}.$$

Dacă, de exemplu,  $a = 20$ ,  $b = 5$  și  $N = 50$ , atunci această estimare este cu numai 2 % peste valoarea  $\lambda_1$  obținută cu un software care calculează valorile proprii ale matricelor mari.

## **Partea II**

# **Modele deterministe cu coeficienți periodici**

## Capitolul 6

### Modele matriceale periodice

*În acest capitol sunt analizate unele aspecte ale modelelor matriceale periodice. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este raportul asimptotic dintre noile infecții în două generații succesive ale arborelui de infecție. Sunt obținute o formulă pentru sensibilitatea ratei de creștere  $\lambda$  și o inegalitate între  $\lambda$  și  $\mathcal{R}_0$ .*

#### 6.1 Reproductivitate

Chiar dacă modelele în timp discret sunt mult mai utilizate în demografie sau ecologie decât în epidemiologie, capitolul de față este dedicat acestui tip de modele. Acest lucru ne permite să înțelegem mai bine definiția reproductivității în cazul periodic cu ajutorul unor instrumente elementare de algebră liniară.

**Propoziția 6.1.** *Fie  $m \geq 1$  și  $T \geq 1$  numere întregi. Fie de asemenea*

$$(A(t))_{0 \leq t \leq T-1}, \quad (B(t))_{0 \leq t \leq T-1}$$

*matrice pătrate de ordinul  $m$  pozitive. Presupunem că*

$$A(t+T) = A(t), \quad B(t+T) = B(t), \quad M(t) = A(t) + B(t),$$

*pentru orice  $t \in \mathbb{Z}$ . Fie  $I_0 \in \mathbb{R}^m$  un vector pozitiv și  $t_0$  un număr întreg astfel încât  $0 \leq t_0 \leq T-1$ . Pentru orice  $t \geq t_0$  și  $n \geq 0$ , fie*

$$I^{(0)}(t_0) = I_0, \quad I^{(0)}(t+1) = B(t)I^{(0)}(t), \quad (6.1)$$

$$I^{(n+1)}(t_0) = 0, \quad I^{(n+1)}(t+1) = A(t)I^{(n)}(t) + B(t)I^{(n+1)}(t). \quad (6.2)$$

Notăm

$$I(t) = \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t).$$

Atunci

$$I(t+1) = M(t)I(t) \quad (6.3)$$

și  $I(t_0) = I_0$ .

Vectorul  $I^{(n)}(t)$  este populația infectată care aparține generației  $n$  la momentul  $t$ . Populația inițială aparține generației 0. Matricea  $A(t)$  reprezintă contactele infecțioase. Matricea  $B(t)$  reprezintă vindecările sau transferurile.

*Demonstrație.* Însușind ecuațiile, obținem

$$\sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t+1) = (A(t) + B(t)) \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t), \quad \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t_0) = I_0. \quad \square$$

**Lema 6.2.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 6.1. În plus, presupunem că*

$$\rho(B(T-1) \cdots B(1)B(0)) < 1.$$

Fie

$$\mathcal{B} = \begin{pmatrix} -B(0) & \mathcal{I} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -B(1) & \mathcal{I} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & & \ddots & \ddots & \mathcal{I} \\ \mathcal{I} & 0 & \cdots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}, \quad (6.4)$$

unde  $\mathcal{I}$  reprezintă matricea identică. Atunci matricea  $\mathcal{B}$  este inversabilă.

Condiția de mai sus reprezintă faptul că populația infectată este pe cale de dispariție în absența unor noi infecții.

*Demonstrație.* Pentru orice  $0 \leq i, j \leq T-1$ , fie

$$B^*(i, j) = \begin{cases} \mathcal{I} & \text{dacă } i = j + 1 \\ & \text{sau } (i, j) = (0, T-1), \\ B(i-1)B(i-2) \cdots B(j+1) & \text{dacă } i > j + 1, \\ B(i-1)B(i-2) \cdots B(j+1-T) & \text{dacă } i \leq j, \\ & (i, j) \neq (0, T-1). \end{cases}$$

Cu convenția că un produs de matrici ca  $B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1)$  este matricea identică dacă ultimul indice  $j+1$  este strict mai mare decât primul indice  $i-1$ , putem scrie mai simplu

$$B^*(i, j) = \begin{cases} B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1) & \text{dacă } i \geq j+1, \\ B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1-T) & \text{dacă } i \leq j. \end{cases}$$

Fie  $B^*$  matricea bloc definită prin  $B^* = (B^*(i, j))_{0 \leq i, j \leq T-1}$ . Fie de asemenea  $\mathcal{B}(i, j)$  blocurile matricei  $\mathcal{B}$ . Atunci

$$\sum_{k=0}^{T-1} B^*(i, k)\mathcal{B}(k, j) = \begin{cases} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) & \text{dacă } j \geq 1, \\ -B^*(i, 0)B(0) + B^*(i, T-1) & \text{dacă } j = 0. \end{cases}$$

Dacă  $i < j$ , atunci  $i \leq j-1$  și

$$\begin{aligned} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1-T)B(j-T) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(j-T) = 0. \end{aligned}$$

Dacă  $i > j$  și  $j \geq 1$ , atunci

$$\begin{aligned} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1)B(j) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(j) = 0. \end{aligned}$$

Dacă  $i > j$  și  $j = 0$ , atunci

$$\begin{aligned} -B^*(i, 0)B(0) + B^*(i, T-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(1)B(0) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(0) = 0. \end{aligned}$$

Dacă  $i = j \geq 1$ , atunci

$$-B^*(i, i)B(i) + B^*(i, i-1) = -B(i-1)B(i-2)\cdots B(i+1-T)B(i-T) + \mathcal{I}.$$

Dacă în fine  $i = j = 0$ , atunci

$$-B^*(0, 0)B(0) + B^*(0, T-1) = B(T-1)B(T-2)\cdots B(1)B(0) + \mathcal{I}.$$

Deci

$$B^*\mathcal{B} = \text{diag}_{0 \leq i \leq T-1} [\mathcal{I} - B(i-1)B(i-2)\cdots B(i-T)].$$

Produsul  $B(i-1)B(i-2)\cdots B(i-T)$  este o permutare circulară a produsului  $B(T-1)\cdots B(1)B(0)$ . Aceste două matrici au, prin urmare, același polinom caracteristic [63, exercițiul 1.3], aceleași valori proprii și aceeași rază

spectrală, care este strict mai mică decât 1 din ipoteză. Matricea  $\mathcal{S} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)$  este deci inversabilă [63, teorema 3.17] și

$$[\mathcal{S} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^{-1} = \sum_{k=0}^{+\infty} [\mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^k.$$

Matricea  $\mathcal{B}$  este de asemenea inversabilă și

$$\mathcal{B}^{-1} = \left( \text{diag}_{0 \leq i \leq T-1} [\mathcal{S} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^{-1} \right) \mathbf{B}^*. \quad \square$$

Următoarea propoziție este analogă, într-un mediu periodic, propoziției 3.5.

**Propoziția 6.3.** *Aceleași ipoteze ca și în cazul Lemei 6.2. Pentru  $n \geq 0$ ,  $t \geq t_0$  și  $0 \leq s \leq T-1$ , notăm,*

$$h^{(n)}(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{I}^{(n)}(t), \quad (6.5)$$

$$\mathbf{H}^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} h^{(n)}(s+kT) \quad \text{cu } k_s = \begin{cases} 0 & \text{dacă } t_0 \leq s \leq T-1, \\ 1 & \text{dacă } 0 \leq s \leq t_0-1, \end{cases} \quad (6.6)$$

$$\mathbf{H}^{(n)} = \begin{pmatrix} \mathbf{H}^{(n)}(0) \\ \mathbf{H}^{(n)}(1) \\ \vdots \\ \mathbf{H}^{(n)}(T-1) \end{pmatrix}, \quad \widehat{\mathbf{I}} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ \mathbf{I}_0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix},$$

unde  $\mathbf{I}_0$  ocupă al  $t_0$ -lea bloc modulo  $T$  și unde  $0$  reprezintă vectorul nul. Fie

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} \mathbf{A}(0) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{A}(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \mathbf{A}(T-1) \end{pmatrix}. \quad (6.7)$$

Atunci, pentru orice  $n \geq 0$ , avem  $\mathbf{H}^{(n)} = \mathcal{H}^{n+1}\widehat{\mathbf{I}}$ , cu  $\mathcal{H} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$ .

Vectorul  $h^{(n)}(t)$  reprezintă noile infecții datorate generației  $n$  între momentele  $t$  și  $t+1$ . Vectorul  $\mathbf{H}^{(n)}(s)$  reprezintă noile infecții datorate generației  $n$  în sezonul  $s$ . Vectorul  $\mathbf{H}^{(n)}$  este vectorul noilor infecții datorate generației  $n$  structurat în funcție de sezoanele în care apar infecțiile.



*Demonstrație.* Pentru orice  $n \geq 0$  și  $0 \leq s \leq T - 1$ , fie

$$F^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} I^{(n)}(s + kT)$$

unde  $k_s$  este definit în relația (6.6).

Să presupunem că  $0 \leq s \leq t_0 - 2$  sau  $t_0 \leq s \leq T - 2$ . În ambele cazuri,  $k_{s+1} = k_s$ . Cu ajutorul ecuației (6.2) se obține că

$$\begin{aligned} F^{(n+1)}(s+1) &= \sum_{k \geq k_{s+1}} I^{(n+1)}(s+1+kT) \\ &= \sum_{k \geq k_s} \left[ A(s+kT)I^{(n)}(s+kT) + B(s+kT)I^{(n+1)}(s+kT) \right]. \end{aligned}$$

Deoarece  $A(s+kT) = A(s)$  și  $B(s+kT) = B(s)$ , avem

$$F^{(n+1)}(s+1) = A(s)F^{(n)}(s) + B(s)F^{(n+1)}(s).$$

Întrucât  $I^{(n+1)}(t_0) = 0$ , obținem în același mod pentru  $s = t_0 - 1$  și  $s = T - 1$  că

$$\begin{aligned} F^{(n+1)}(t_0) &= A(t_0 - 1)F^{(n)}(t_0 - 1) + B(t_0 - 1)F^{(n+1)}(t_0 - 1) \quad \text{dacă } t_0 \neq 0, \\ F^{(n+1)}(0) &= A(T - 1)F^{(n)}(T - 1) + B(T - 1)F^{(n+1)}(T - 1). \end{aligned}$$

În concluzie, avem

$$\begin{aligned} -B(s)F^{(n+1)}(s) + F^{(n+1)}(s+1) &= A(s)F^{(n)}(s), \quad 0 \leq s \leq T - 2, \\ -B(T - 1)F^{(n+1)}(T - 1) + F^{(n+1)}(0) &= A(T - 1)F^{(n)}(T - 1). \end{aligned}$$

Deci, dacă notăm

$$F^{(n)} = \begin{pmatrix} F^{(n)}(0) \\ F^{(n)}(1) \\ \vdots \\ F^{(n)}(T - 1) \end{pmatrix},$$

atunci  $\mathcal{B}F^{(n+1)} = \mathcal{A}F^{(n)}$ . Dar

$$H^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} A(s+kT)I^{(n)}(s+kT) = A(s)F^{(n)}(s).$$

Atunci  $H^{(n)} = \mathcal{A}F^{(n)} = \mathcal{B}F^{(n+1)}$ . Prin urmare,

$$H^{(n+1)} = \mathcal{A}F^{(n+1)} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}H^{(n)}$$

pentru orice  $n \geq 0$ .

Rămâne să determinăm  $H^{(0)}$ . Să presupunem că  $0 \leq s \leq T-2$ . Cu ajutorul ecuației (6.1), obținem

$$\begin{aligned} -B(s)F^{(0)}(s) + F^{(0)}(s+1) &= -\sum_{k \geq k_s} B(s+kT)I^{(0)}(s+kT) + F^{(0)}(s+1) \\ &= -\sum_{k \geq k_s} I^{(0)}(s+kT+1) + \sum_{k \geq k_{s+1}} I^{(0)}(s+kT+1) \\ &= \begin{cases} 0 & \text{dacă } s \neq t_0 - 1, \\ I_0 & \text{dacă } s = t_0 - 1. \end{cases} \end{aligned}$$

În mod similar, obținem pentru  $s = T-1$

$$-B(T-1)F^{(0)}(T-1) + F^{(0)}(0) = \begin{cases} 0 & \text{dacă } t_0 \neq 0, \\ I_0 & \text{dacă } t_0 = 0. \end{cases}$$

Astfel,  $\mathcal{B}F^{(0)} = \widehat{I}$  și  $H^{(0)} = \mathcal{A}F^{(0)} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}\widehat{I}$ . □

Matricea  $\mathcal{K}$  poate fi astfel interpretată ca o matrice de generație următoare, în care sezonul de infecție servește ca un tip de structurare suplimentar.

Reamintim că  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  reprezintă produsul scalar uzual al vectorilor reali:

$$\langle w, v \rangle = \sum_i w_i v_i.$$

Pentru un vector real  $w$  de mărime oarecare, se notează

$$\|w\|_1 = \sum_i |w_i|.$$

**Corolarul 6.4.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 6.3. Fie*

$$g^{(n)} = \|H^{(n)}\|_1 = \sum_{t \geq t_0} \|h^{(n)}(t)\|_1$$

*incidența totală pentru generația  $n$ . Fie de asemenea*

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K}).$$

*Dacă matricea  $\mathcal{K}$  este primitivă,  $V$  și  $W$  sunt vectori proprii ai matricei  $\mathcal{K}$  și respectiv ai matricei transpusă  ${}^t\mathcal{K}$  asociați valorii proprii  $\mathcal{R}_0$  și dacă  $I_0 \neq 0$ , atunci*

$$H^{(n)} \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{\langle \widehat{I}, W \rangle}{\langle V, W \rangle} V, \quad \frac{g^{(n+1)}}{g^{(n)}} \underset{n \rightarrow +\infty}{\longrightarrow} \mathcal{R}_0.$$

*Demonstrație.* Acest lucru rezultă din propoziția 3.24. □

Astfel, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  poate fi interpretată ca raportul asimptotic al infecțiilor în două generații succesive. Ea este independentă de condițiile inițiale și de momentul inițial  $t_0$ .

**Propoziția 6.5.** *Aceleași ipoteze ca în 6.3. Dacă matricile  $A(t)$  și  $B(t)$  pentru  $0 \leq t \leq T - 1$  nu depind de timpul  $t$  (să le numim  $A$  și  $B$ ), atunci*

$$\mathcal{R}_0 = \rho(A(\mathcal{I} - B)^{-1}).$$

*Demonstrație.* Avem  $\mathcal{K} = \mathcal{A} \mathcal{B}^{-1}$ , unde  $\mathcal{A}$  este matricea bloc diagonală

$$\mathcal{A} = \text{diag}(A, \dots, A)$$

și

$$\mathcal{B}^{-1} = \text{diag}\left(\left(\mathcal{I} - B^T\right)^{-1}, \dots, \left(\mathcal{I} - B^T\right)^{-1}\right) \begin{pmatrix} B^{T-1} & B^{T-2} & \dots & I \\ \mathcal{I} & B^{T-1} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & B^{T-2} \\ B^{T-2} & \dots & \mathcal{I} & B^{T-1} \end{pmatrix}.$$

Fie  $r_0 = \rho(A(\mathcal{I} - B)^{-1})$ . Să presupunem pentru început că matricea  $A$  are componente strict pozitive. Componentele matricei

$$A(\mathcal{I} - B)^{-1} = A + AB + AB^2 + \dots$$

sunt atunci de asemenea strict pozitive. Conform teoremei Perron-Frobenius (teorema 3.19), există un vector propriu  $v$  al acestei matrice ale cărui componente sunt strict pozitive și care este asociat cu valoarea proprie  $r_0$ . Să notăm  $V = (v \dots v)$ , unde vectorul  $v$  se repetă de  $T$  ori. Atunci  $\mathcal{K} V = (w \dots w)$  cu

$$w = A(\mathcal{I} - B^T)^{-1} (\mathcal{I} + B + \dots + B^{T-1}) v = A(\mathcal{I} - B)^{-1} v = r_0 v.$$

De aici,  $\mathcal{K} V = r_0 V$  și  $r_0 = \mathcal{R}_0$ , deoarece  $\mathcal{R}_0$  este singura valoare proprie a matricei  $\mathcal{K}$  cu un vector propriu cu componente strict pozitive (propoziția 3.20).

În cazul în care matricea  $A$  nu are componente strict pozitive, se consideră matricea  $E$  de aceeași dimensiune, cu toate componentele egale cu 1, și matricele  $A^{(\varepsilon)} = A + \varepsilon E$  pentru  $\varepsilon > 0$  suficient de mic. Să definim  $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$  și  $r_0^{(\varepsilon)}$  în același mod ca  $\mathcal{R}_0$  și  $r_0$ , cu excepția faptului că matricea  $A$  este înlocuită cu matricea  $A^{(\varepsilon)}$ . Atunci  $r_0^{(\varepsilon)} = \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ , din cele de mai sus. Prin continuitatea razei spectrale când  $\varepsilon \rightarrow 0$  [63, teorema 3.16], obținem că  $r_0 = \mathcal{R}_0$ . □

**Exemple.** Cel mai simplu exemplu este cel în care vectorul  $I(t)$  și matricile  $A(t)$  și  $B(t)$  sunt scalari, iar  $T = 2$ . Atunci

$$\begin{aligned} \mathcal{K} &= \begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{A(0)B(1)}{1-B(0)B(1)} & \frac{A(0)}{1-B(0)B(1)} \\ \frac{A(1)}{1-B(0)B(1)} & \frac{A(1)B(0)}{1-B(0)B(1)} \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (6.8)$$

Un individ infectat în sezonul 0 infectează în medie  $A(1)$  persoane în decursul primului interval de timp,  $A(0)B(1)$  persoane în decursul următorului interval de timp, deoarece  $B(1)$  este probabilitatea de nevindecare în sezonul 1, apoi  $A(1)B(0)B(1)$  persoane, apoi  $A(0)B(1)B(0)B(1)$  persoane, etc. Acest individ infectează deci

$$A(0)B(1) + A(0)B(1)B(0)B(1) + \dots = \frac{A(0)B(1)}{1-B(0)B(1)}$$

persoane în sezonul 0 și

$$A(1) + A(1)B(0)B(1) + \dots = \frac{A(1)}{1-B(0)B(1)}$$

persoane în sezonul 1. Acest lucru este prezentat în prima coloană din  $\mathcal{K}$ . În mod similar, putem verifica că o persoană infectată în sezonul 1 infectează  $\frac{A(0)}{1-B(0)B(1)}$  persoane în sezonul 0 și  $\frac{A(1)B(0)}{1-B(0)B(1)}$  persoane în sezonul 1, așa cum este indicat în a doua coloană din  $\mathcal{K}$ .

Matricea  $\mathcal{K}^2$  indică numărul mediu de persoane infectate în generația următoare în sezonul 0 și în sezonul 1 (primul și al doilea rând) de către o persoană infectată în sezonul 0 sau în sezonul 1 (prima și a doua coloană), etc.

În ceea ce privește interpretarea  $\mathcal{R}_0$ , să ne imaginăm, de exemplu, că începem cu un individ, „pacientul zero”, infectat în sezonul 0; astfel,  $t_0 = 1$  și  $I(t_0) = 1$ . El infectează  $g(0)$  indivizi, suma primei coloane din  $\mathcal{K}$ , adică

$$g(0) = \frac{A(0)B(1) + A(1)}{1 - B(0)B(1)}.$$

Generația următoare,  $g(1)$ , este suma primei coloane din  $\mathcal{K}^2$ , etc. Propoziția 6.3 arată că  $g(n+1)/g(n)$  converge la  $\mathcal{R}_0$ , raza spectrală a matricei  $\mathcal{K}$ : arborile de infecție crește asimptotic ca  $(\mathcal{R}_0)^n$ . Dacă pacientul zero ar fi fost infectat în sezonul 1,  $g(n+1)/g(n)$  ar fi fost convergent la aceeași limită  $\mathcal{R}_0$ .

*Observația 6.6.* Matricea generației următoare  $\mathcal{K}$  și raza spectrală  $\mathcal{R}_0$  depind liniar de familia de matrice  $A(t)$ : dacă notăm  $\mathcal{K}(\mu)$  și  $\mathcal{R}_0(\mu)$  matricea generației următoare și reproductivitatea modelului în care toate matricile  $A(t)$  au fost împărțite cu  $\mu$ , atunci  $\mathcal{K}(\mu) = \mathcal{K}/\mu$  și  $\mathcal{R}_0(\mu) = \mathcal{R}_0/\mu$ . În consecință,  $\mathcal{R}_0(\mu) < 1$  dacă și numai dacă  $\mu > \mathcal{R}_0$ . Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  se interpretează ca fiind efortul minim de control asupra termenilor de infecție pentru a conduce populația infectată către dispariție. Tocmai datorită acestei proprietăți,  $\mathcal{R}_0$  este atât de des utilizat în epidemiologie.

**Propoziția 6.7.** *Aceleași ipoteze ca în 6.3. Să notăm  $h(t) = A(t)I(t)$ . Atunci*

$$I(t) = \sum_{x=1}^t \beta(t, x) h(t-x) + \beta(t, t+1) I(0), \quad (6.9)$$

$$h(t) = \sum_{x=1}^t K(t, x) h(t-x) + K(t, t+1) I(0) \quad (6.10)$$

pentru orice  $t \geq 0$ , cu

$$\begin{aligned} \beta(t, x) &= B(t-1)B(t-2) \cdots B(t+1-x), \quad x \geq 2, \\ \beta(t, 1) &= \mathcal{I}, \\ K(t, x) &= A(t)\beta(t, x), \quad x \geq 1, \end{aligned}$$

unde  $\mathcal{I}$  este matricea identică.

Ecuția (6.10) este o ecuație de reînnoire.

*Demonstrație.* Relația (6.9) se verifică în mod trivial dacă  $t = 0$ . Să presupunem prin inducție că ea este adevărată pentru  $t \geq 0$ . Atunci

$$\begin{aligned} I(t+1) &= A(t)I(t) + B(t)I(t) \\ &= h(t) + B(t) \sum_{x=1}^t \beta(t, x) h(t-x) + B(t)\beta(t, t+1)I(0) \\ &= \beta(t+1, 1)h(t) + \sum_{x=2}^{t+1} B(t)\beta(t, x-1)h(t+1-x) + \beta(t+1, t+2)I(0) \\ &= \sum_{x=1}^{t+1} \beta(t+1, x)h(t+1-x) + \beta(t+1, t+2)I(0). \end{aligned}$$

Prin urmare, relația (6.9) este adevărată pentru  $t+1$  și, în final, pentru orice  $t \geq 0$ . Relația (6.10) rezultă imediat.  $\square$

**Propoziția 6.8.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 6.3. Atunci  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a operatorului liniar*

$$u(t) \mapsto \sum_{x=1}^{+\infty} K(t,x)u(t-x) \quad (6.11)$$

pe spațiul funcțiilor  $T$ -periodice  $u : \mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{R}^m$ .

*Demonstrație.* Să fixăm  $t$  cu  $0 \leq t \leq T-1$ . Pentru orice funcție  $T$ -periodică  $u(t)$ ,

$$\sum_{x=1}^{+\infty} K(t,x)u(t-x) = A(t) \sum_{s=0}^{T-1} \Theta_{t,s}u(s), \quad (6.12)$$

unde

$$\Theta_{t,s} = \sum_{k=0}^{+\infty} B(t-1) \cdots B(s+1-kT), \quad 0 \leq s \leq t-1,$$

$$\Theta_{t,s} = \sum_{k=1}^{+\infty} B(t-1) \cdots B(s+1-kT), \quad t \leq s \leq T-1.$$

Deoarece  $B(t)$  este  $T$ -periodică, avem

$$\Theta_{t,s} = [\mathcal{I} - B(t-1) \cdots B(t-T)]^{-1} B(t-1) \cdots B(s+1)$$

dacă  $0 \leq s \leq t-1$  și

$$\Theta_{t,s} = [\mathcal{I} - B(t-1) \cdots B(t-T)]^{-1} B(t-1) \cdots B(s+1-T)$$

dacă  $t \leq s \leq T-1$ . Dar  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a operatorului liniar (6.11) pe spațiul funcțiilor  $T$ -periodice  $u(t)$  cu valori în  $\mathbb{R}^m$ . Acest spațiu se identifică cu setul de vectori  $(u(0), \dots, u(T-1)) \in \mathbb{R}^m \times \cdots \times \mathbb{R}^m$ . Astfel, relația (6.12) arată că  $\mathcal{R}_0$  este de asemenea raza spectrală a matricei produs  $\mathcal{A}\Theta$ , unde  $\Theta$  este matricea bloc  $(\Theta_{t,s})_{0 \leq t, s \leq T-1}$ . Acum, demonstrația lemei 6.2 arată că  $\Theta = \mathcal{B}^{-1}$ . Prin urmare,  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a matricei  $\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$ .  $\square$

*Observația 6.9.* Într-un mediu constant, nucleul matricial  $K(t,x)$  se poate scrie

$$K(x) = AB^{x-1}.$$

Raza spectrală a operatorului (6.11) este raza spectrală  $\mathcal{R}_0$  a matricei de generație următoare

$$\sum_{x=1}^{+\infty} K(x) = A(\mathcal{I} - B)^{-1}.$$

Aceasta este generalizarea la modele matriciale structurate pe etape a formulei lui Leslie pentru  $\mathcal{R}_0$  în modele matriciale structurate pe vârste [10, capitolul 21].

## 6.2 Sensibilitatea ratei de creștere

Leslie [10, capitolul 21] a studiat modelele de timp discret

$$I(t+1) = MI(t), \quad t = 0, 1, 2, \dots$$

cu matricea  $M$  pozitivă și primitivă. Propoziția 3.24 arată că vectorul  $I(t)$  tinde să crească exponențial ca  $\lambda^t$ , unde  $\lambda = \rho(M)$  este raza spectrală a matricei  $M$ . Matricele primitive sunt cazuri speciale de matrice ireductibile (definiția 2.7 și [63, §4.4]). Conform teoremei Perron-Frobenius (teorema 3.19), valoarea proprie  $\lambda = \rho(M)$  este simplă. Fie  $w$  un vector propriu al matricei transpuse  ${}^tM$  și  $v$  un vector propriu al matricei  $M$  asociat cu valoarea proprie  $\lambda$ :

$${}^tMw = \lambda w, \quad Mv = \lambda v.$$

Pentru a calcula sensibilitatea valorii proprii simple  $\lambda$  în raport cu coeficienții matricei  $M$ , avem astfel, conform [59, teorema 5.4]

$$\frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}} = \frac{w_i v_j}{\langle w, v \rangle}. \quad (6.13)$$

Această formulă este bine cunoscută în biologia populațiilor [34, §8.2.2.2]. Vectorul  $v$  se numește „populație stabilă”, iar vectorul  $w$  „valoare reproductivă”. Să ne reamintim pe scurt o schiță de demonstrație. Matricea  $M + \varepsilon \hat{M}$  cu  $|\varepsilon|$  mic are o valoare proprie  $\lambda + \varepsilon \hat{\lambda} + o(\varepsilon)$  și un vector propriu asociat  $v + \varepsilon \hat{v} + o(\varepsilon)$  astfel încât

$$\left[ M + \varepsilon \hat{M} \right] [v + \varepsilon \hat{v} + o(\varepsilon)] = [\lambda + \varepsilon \hat{\lambda} + o(\varepsilon)] [v + \varepsilon \hat{v} + o(\varepsilon)].$$

Egalitatea termenilor de ordin  $\varepsilon$  conduce la

$$M\hat{v} + \hat{M}v = \lambda\hat{v} + \hat{\lambda}v.$$

Se consideră produsul scalar cu vectorul  $w$ :

$$\langle w, M\hat{v} \rangle + \langle w, \hat{M}v \rangle = \lambda \langle w, \hat{v} \rangle + \hat{\lambda} \langle w, v \rangle.$$

Avem însă  $\langle w, M\hat{v} \rangle = \langle {}^t M w, \hat{v} \rangle = \lambda \langle w, \hat{v} \rangle$ . Rămâne doar să arătăm că  $\langle w, \hat{M}v \rangle = \hat{\lambda} \langle w, v \rangle$ , adică

$$\hat{\lambda} = \frac{\langle w, \hat{M}v \rangle}{\langle w, v \rangle}. \quad (6.14)$$

Derivata parțială a formulei (6.13) se obține alegând ca matrice  $\hat{M}$  matricea cu elemente egale cu 0, cu excepția unui 1 în linia  $i$  și coloana  $j$ .

Să luăm acum în considerare modelele matriciale periodice în timp.

**Propoziția 6.10.** *Fie  $m \geq 1$  și  $T \geq 1$  numere întregi. Fie  $(M(t))_{0 \leq t \leq T-1}$  matrici pătrate de ordinul  $m$ . Notăm*

$$\Lambda = \rho(M(T-1) \cdots M(1)M(0)). \quad (6.15)$$

Fie  $\lambda$  raza spectrală a matricei bloc

$$\mathcal{C} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix}. \quad (6.16)$$

Atunci

$$\lambda^T = \Lambda. \quad (6.17)$$

*Demonstrație.* Să presupunem că  $M(t+T) = M(t)$  pentru orice  $t \in \mathbb{Z}$ . Un calcul simplu arată că  $\mathcal{C}^T$  este o matrice bloc diagonală,

$$\mathcal{C}^T = \text{diag}[M^*(0), \dots, M^*(T-1)], \quad (6.18)$$

$$\begin{aligned} M^*(t) &= M(t-1) \cdots M(t-T) \\ &= M(t-1) \cdots M(0)M(T-1) \cdots M(t). \end{aligned} \quad (6.19)$$

Produsele  $M^*(t)$  se obțin prin permutări ciclice unele din celelalte. Aceste matrice au deci același polinom caracteristic [63, exercițiul 1.3], aceleași valori proprii și aceeași rază spectrală  $\Lambda$  ca și  $M^*(T)$ . Prin urmare,  $\Lambda$  este raza spectrală a matricei  $\mathcal{C}^T$ . Acum, această rază spectrală este de asemenea egală cu  $\lambda^T$ . Prin urmare,  $\Lambda = \lambda^T$ .  $\square$

**Propoziția 6.11.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 6.10. Să presupunem în continuare că matricele  $M(t)$  sunt toate pozitive și că matricea  $\mathcal{C}$  este ireducibilă. Fie  $W = (w(0), \dots, w(T-1))$  un vector propriu al matricei transpuse*



${}^t\mathcal{C}$  și  $V = (v(0), \dots, v(T-1))$  un vector propriu al matricei  $\mathcal{C}$  asociat valorii proprii  $\lambda = \rho(\mathcal{C})$ . Să extindem definițiile din  $M(t)$ ,  $w(t)$  și  $v(t)$  la orice  $t \in \mathbb{Z}$ , punând  $M(t+T) = M(t)$ ,  $w(t+T) = w(t)$  și  $v(t+T) = v(t)$ . Atunci, pentru orice  $t \in \mathbb{Z}$ ,

$${}^tM(t)w(t+1) = \lambda w(t), \quad M(t)v(t) = \lambda v(t+1), \quad (6.20)$$

$$\langle w(t), v(t) \rangle = \langle w(0), v(0) \rangle. \quad (6.21)$$

Numărul  $\lambda$  reprezintă rata de creștere.

*Demonstrație.* Deoarece matricea  $\mathcal{C}$  este ireductibilă, există conform teoremei Perron-Frobenius (teorema 3.19) un vector propriu  $W$  al matricei  ${}^t\mathcal{C}$  și un vector propriu  $V$  al matricei  $\mathcal{C}$  asociați valorii proprii  $\lambda$ , ambii vectori având toate componentele strict pozitive:

$${}^t\mathcal{C}W = \lambda W, \quad \mathcal{C}V = \lambda V. \quad (6.22)$$

În plus,  $\lambda > 0$  și vectorii  $W$  și  $V$  sunt unici până la o constantă multiplicativă. Avem

$$\begin{aligned} \langle w(t+1), \lambda v(t+1) \rangle &= \langle w(t+1), M(t)v(t) \rangle \\ &= \langle {}^tM(t)w(t+1), v(t) \rangle = \langle \lambda w(t), v(t) \rangle. \end{aligned}$$

Deoarece  $\lambda > 0$ , deducem că  $\langle w(t+1), v(t+1) \rangle = \langle w(t), v(t) \rangle$  pentru orice  $t \in \mathbb{Z}$ .  $\square$

**Propoziția 6.12.** *Aceleași ipoteze ca în 6.11. Să presupunem în continuare că matricea  $M(T-1) \cdots M(1)M(0)$  este primitivă. Fie  $I(t)$  astfel încât pentru orice  $t \geq 0$ ,*

$$I(t+1) = M(t)I(t),$$

*condiția inițială  $I(0)$  fiind un vector pozitiv. Atunci*

$$\frac{I(t)}{\lambda^t} - \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0.$$

*Demonstrație.* Fie  $Q$  matricea primitivă din această propoziție. Avem că  $I(nT) = Q^n I(0)$  pentru orice număr întreg  $n \geq 1$ . Acum, relațiile (6.20) arată că

$$Qv(0) = M(T-1) \cdots M(1)M(0)v(0) = \lambda^T v(T) = \lambda^T v(0),$$

$${}^tQw(0) = {}^tM(0){}^tM(1) \cdots {}^tM(T-1)w(T) = \lambda^T w(0).$$

Astfel,  $v(0)$  și  $w(0)$  sunt vectori proprii ai matricelor  $Q$  și  ${}^tQ$  asociate valorii proprii  $\lambda^T = \Lambda$ , care este raza spectrală a matricei  $Q$ . Conform propoziției 3.24,

$$\frac{Q^n I(0)}{\Lambda^n} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \frac{v(0) {}^t w(0) I(0)}{{}^t v(0) w(0)},$$

adică

$$\frac{I(nT)}{\lambda^{nT}} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(0).$$

Prin urmare, pentru orice  $0 \leq k \leq T-1$ , avem de asemenea

$$\begin{aligned} \frac{I(nT+k)}{\lambda^{nT+k}} &= \frac{M(nT+k-1) \cdots M(nT) I(nT)}{\lambda^{nT+k}} \\ &= \frac{M(k-1) \cdots M(0) I(nT)}{\lambda^{nT+k}} \\ &\xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} \frac{M(k-1) \cdots M(0) v(0)}{\lambda^k} = \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(k). \quad \square \end{aligned}$$

**Propoziția 6.13.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 6.11. Atunci*

$$\frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}(t)} = \frac{w_i(t+1) v_j(t)}{T \langle w(0), v(0) \rangle}. \quad (6.23)$$

*Demonstrație.* Deoarece matricea  $\mathcal{C}$  este ireductibilă, raza sa spectrală  $\lambda$  este o valoare proprie simplă, din teorema Perron-Frobenius. Pentru  $1 \leq \alpha, \beta \leq mT$ , avem cu ajutorul [59, teorema 5.4]

$$\frac{\partial \lambda}{\partial \mathcal{C}_{\alpha,\beta}} = \frac{W_\alpha V_\beta}{\langle W, V \rangle}, \quad (6.24)$$

unde  $W_\alpha$  este al  $\alpha$ -lea element din  $W$  și  $V_\beta$  este al  $\beta$ -lea element din  $V$ . Dar dacă  $\alpha = (t+1)m + i$  (modulo  $mT$ ) și  $\beta = tm + j$  cu  $0 \leq t \leq T-1$ ,  $1 \leq i \leq m$  și  $1 \leq j \leq m$ , atunci  $\mathcal{C}_{\alpha,\beta} = M_{i,j}(t)$ ,  $W_\alpha = w_i(t+1)$  și  $V_\beta = v_j(t)$ . În plus, propoziția 6.11 arată că

$$\langle W, V \rangle = \sum_{t=0}^{T-1} \langle w(t), v(t) \rangle = T \langle w(0), v(0) \rangle. \quad (6.25) \quad \square$$

*Observația 6.14.* Avem

$$\begin{aligned} \langle w(t+1), I(t+1) \rangle &= \langle w(t+1), M(t) I(t) \rangle \\ &= \langle {}^t M(t) w(t+1), I(t) \rangle = \lambda \langle w(t), I(t) \rangle. \end{aligned}$$

Deci

$$\langle w(t), I(t) \rangle = \lambda^t \langle w(0), I(0) \rangle. \quad (6.26)$$

Se spune atunci că valoarea reproductivă totală crește exponențial (a se vedea secțiunea 11.6).

*Observația 6.15.* Deoarece  $\Lambda = \lambda^T$ , există o legătură foarte simplă între formula de sensibilitate pentru  $\lambda$  și cea pentru  $\Lambda$ :

$$\frac{\partial \Lambda}{\partial M_{i,j}(t)} = T \lambda^{T-1} \frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}(t)}. \quad (6.27)$$

*Observația 6.16.* Interpretarea formulei (6.23) este o simplă generalizare a celei asociate formulei (6.13): sensibilitatea lui  $\lambda$  în raport cu numărul de „descendenți”  $M_{i,j}(t)$  în stadiul  $i$  la momentul  $t + 1$  generați de un individ în stadiul  $j$  la momentul  $t$  este proporțională cu populația stabilă în stadiul  $j$  la momentul  $t$ ,  $v_j(t)$  și cu valoarea reproductivă în stadiul  $i$  la momentul  $t + 1$ ,  $w_i(t + 1)$ . Pentru aceste modele matriciale, în loc de compartiment se folosește termenul de etapă.

### 6.3 Inegalități între reproductivitate și rata de creștere

**Propoziția 6.17.** *Aceleași ipoteze și notații ca în propoziția 6.3. Fie  $\lambda = \rho(\mathcal{C})$  raza spectrală a matricei (6.16). Atunci*

$$\mathcal{R}_0 \geq 1 \Rightarrow 1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0, \quad 0 < \mathcal{R}_0 < 1 \Rightarrow \mathcal{R}_0 \leq \lambda \leq 1.$$

*Demonstrație.* Fie

$$\mathcal{C} = \text{subdiag}(M(t))_{0 \leq t \leq T-1}$$

matricea (6.16). Să presupunem mai întâi că această matrice este ireductibilă. Avem că  $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}) = \rho(\mathcal{B}^{-1}\mathcal{A})$ . Am văzut în demonstrația lemei 6.2 că matricea  $\mathcal{B}^{-1}$  este pozitivă. Prin urmare, matricea  $\mathcal{B}^{-1}\mathcal{A}$  este de asemenea pozitivă. Conform propoziției 3.17, există un vector pozitiv și diferit de zero  $\Phi = (\phi(0), \dots, \phi(T-1))$  astfel încât  $\mathcal{B}^{-1}\mathcal{A}\Phi = \mathcal{R}_0\Phi$ . Prin urmare,  $\mathcal{A}\Phi = \mathcal{R}_0\mathcal{B}\Phi$ , adică  $A(t)\phi(t) = \mathcal{R}_0[-B(t)\phi(t) + \phi(t+1)]$  pentru orice  $0 \leq t \leq T-1$ , unde am pus  $\phi(T) = \phi(0)$ . Să presupunem că  $\mathcal{R}_0 > 0$ . Atunci

$$[A(t)/\mathcal{R}_0 + B(t)]\phi(t) = \phi(t+1). \quad (6.28)$$

Matricea  $\mathcal{C}$  este ireductibilă din ipoteză. Urmează că

$$\begin{aligned} A_{i,j}(t) + B_{i,j}(t) > 0 &\Leftrightarrow [A_{i,j}(t) > 0 \text{ sau } B_{i,j}(t) > 0] \\ &\Leftrightarrow \frac{A_{i,j}(t)}{\mathcal{R}_0} + B_{i,j}(t) > 0. \end{aligned}$$

Matricea

$$\text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left( \frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right)$$

este, prin urmare, de asemenea ireductibilă. Ecuația (6.28) arată că  $\Phi$  este un vector propriu pozitiv al acestei din urmă matrice asociat cu valoarea proprie 1. Conform teoremei Perron-Frobenius și propoziției 3.20, componentele vectorului  $\Phi$  sunt de fapt strict pozitive și

$$\rho \left( \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left( \frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) = 1.$$

Să presupunem mai întâi că  $\mathcal{R}_0 \geq 1$ . În conformitate cu propoziția 3.21,

$$\begin{aligned} 1 &= \rho \left( \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left( \frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) \leq \rho \left( \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} (A(t) + B(t)) \right) = \lambda \\ &\leq \rho \left( \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} (A(t) + \mathcal{R}_0 B(t)) \right) \\ &= \mathcal{R}_0 \rho \left( \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left( \frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) = \mathcal{R}_0. \end{aligned}$$

Prin urmare,  $1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0$ . Aceeași demonstrație funcționează și în cazul în care  $0 < \mathcal{R}_0 < 1$ , dar cu toate semnele  $\leq$  înlocuite cu  $\geq$ , ceea ce conduce la  $1 \geq \lambda \geq \mathcal{R}_0$ .

În sfârșit, dacă matricea  $\mathcal{C}$  nu este ireductibilă, fie  $E$  matricea cu toate elementele egale cu 1 și, pentru orice  $\varepsilon > 0$ , fie

$$A^{(\varepsilon)}(t) = A(t) + \varepsilon E, \quad M^{(\varepsilon)}(t) = A^{(\varepsilon)}(t) + B(t), \quad \mathcal{C}^{(\varepsilon)} = \text{subdiag}_{0 \leq t \leq T-1} (M^{(\varepsilon)}(t)).$$

Matricea  $\mathcal{C}^{(\varepsilon)}$  este ireductibilă. Fie  $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$  reproductivitatea și  $\lambda^{(\varepsilon)}$  rata de creștere asociate.

Să presupunem că  $\mathcal{R}_0 \geq 1$ . Atunci  $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)} \geq \mathcal{R}_0 \geq 1$ , pentru că  $A^{(\varepsilon)}(t) \geq A(t)$ . Din cele de mai sus,  $1 \leq \lambda^{(\varepsilon)} \leq \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ . Continuitatea razei spectrale a matricelor [63, teorema 3.16] când  $\varepsilon \rightarrow 0$  conduce la  $1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0$ .

Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , atunci  $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)} < 1$  pentru  $\varepsilon$  suficient de mic, din nou datorită continuității razei spectrale. Din cele de mai sus,  $1 \geq \lambda^{(\varepsilon)} \geq \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$  și trecând la limită se obține  $1 \geq \lambda \geq \mathcal{R}_0$ .  $\square$

**Propoziția 6.18.** *Aceleași ipoteze și notații ca în propoziția 6.3. Să presupunem că matricea  $\mathcal{C}$  dată de formula (6.16) este ireductibilă și că matricile*

$A(t)$  nu sunt toate nule. Dacă  $\mathcal{R}_0 > 0$ , atunci  $\mathcal{R}_0$  este singurul număr  $x > 0$  astfel încât

$$\rho \left( \left[ \frac{A(T-1)}{x} + B(T-1) \right] \cdots \left[ \frac{A(0)}{x} + B(0) \right] \right) = 1. \quad (6.29)$$

*Demonstrație.* Să notăm cu  $\Lambda(x)$  partea stângă a formulei (6.29) și cu  $\lambda(x)$  raza spectrală a matricei

$$\mathcal{C}(x) = \text{subdiag} \left( \frac{A(t)}{x} + B(t) \right)_{0 \leq t \leq T-1}.$$

Din propoziția 6.10,  $\Lambda(x) = \lambda(x)^T$ . Să presupunem că  $0 < x_1 < x_2$ . Atunci  $\mathcal{C}(x_1) \geq \mathcal{C}(x_2)$  și  $\lambda(x_1) \geq \lambda(x_2)$  (propoziția 3.21). Se observă că matricea  $\mathcal{C}(x_1)$  este de asemenea ireductibilă, deoarece

$$A_{i,j}(t) + B_{i,j}(t) > 0 \Leftrightarrow \frac{A_{i,j}(t)}{x_1} + B_{i,j}(t) > 0.$$

Dacă am avea  $\lambda(x_1) = \lambda(x_2)$ , atunci am avea și  $\mathcal{C}(x_1) = \mathcal{C}(x_2)$  (propoziția 3.22); dar acest lucru este imposibil, deoarece matricile  $A(t)$  nu sunt toate nule. Prin urmare,  $\lambda(x_1) > \lambda(x_2)$ . Funcțiile  $x \mapsto \lambda(x)$  și  $x \mapsto \Lambda(x)$  sunt, așadar, strict descrescătoare pentru  $x > 0$ .

Să notăm cu  $\mathcal{R}(x)$  reproductivitatea asociată matricelor  $(A(t)/x)_{0 \leq t \leq T-1}$  și  $(B(t))_{0 \leq t \leq T-1}$ . Avem  $\mathcal{R}(x) = \mathcal{R}_0/x$ . În particular,  $\mathcal{R}(\mathcal{R}_0) = 1$ . Cu ajutorul propoziției 6.17, avem  $\lambda(\mathcal{R}_0) = 1$  și deci  $\Lambda(\mathcal{R}_0) = 1$ . □

## 6.4 O funcție monotonă

**Propoziția 6.19.** *Aceleași ipoteze și notații ca în propoziția 6.11. Fie  $I(t)$  astfel încât pentru orice  $t \geq t_0$ ,  $I(t+1) = M(t)I(t)$ , cu condiția inițială  $I(t_0)$ , care este un vector pozitiv. Fie*

$$\pi_k(t) = \frac{w_k(t) I_k(t)}{\lambda^{t-t_0} \langle I(t_0), w(t_0) \rangle}, \quad \omega_k(t) = \frac{v_k(t) w_k(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle}$$

și

$$P_{i,j}(t) = \frac{w_j(t+1) M_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)}, \quad Q_{i,j}(t) = \frac{M_{i,j}(t) v_j(t)}{\lambda v_i(t+1)}.$$

Atunci  $\pi(t)$  și  $\omega(t)$  sunt distribuții de probabilitate asociate cu un lanț Markov periodic neomogen:

$$\pi(t+1) = \pi(t)P(t), \quad \omega(t+1) = \omega(t)P(t), \quad \omega(t) = \omega(t+1)Q(t).$$

*Demonstrație.* Observația 6.14 formulată după propoziția 6.13 arată că

$$\sum_k \pi_k(t) = 1.$$

Din formula (6.21) rezultă

$$\sum_k \omega_k(t) = 1.$$

Relațiile (6.20) sunt echivalente cu

$$\sum_j P_{i,j}(t) = 1, \quad \sum_j Q_{i,j}(t) = 1.$$

În plus,

$$\begin{aligned} \sum_i \pi_i(t) P_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{w_i(t) \mathbf{I}_i(t)}{\lambda^{t-t_0} \langle \mathbf{I}(t_0), w(t_0) \rangle} \frac{w_j(t+1) \mathbf{M}_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)} \\ &= \frac{w_j(t+1)}{\lambda^{t+1-t_0} \langle \mathbf{I}(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i \mathbf{I}_i(t) \mathbf{M}_{j,i}(t) \\ &= \frac{w_j(t+1) \mathbf{I}_j(t+1)}{\lambda^{t+1-t_0} \langle \mathbf{I}(t_0), w(t_0) \rangle} = \pi_j(t+1). \end{aligned}$$

Cu ajutorul relațiilor (6.20), avem

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t) P_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{v_i(t) w_i(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \frac{w_j(t+1) \mathbf{M}_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)} \\ &= \frac{w_j(t+1)}{\lambda \langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i v_i(t) \mathbf{M}_{j,i}(t) \\ &= \frac{v_j(t+1) w_j(t+1)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} = \omega_j(t+1) \end{aligned}$$

și

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t+1) Q_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{v_i(t+1) w_i(t+1)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \frac{\mathbf{M}_{i,j}(t) v_j(t)}{\lambda v_i(t+1)} \\ &= \frac{v_j(t)}{\lambda \langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i w_i(t+1) \mathbf{M}_{i,j}(t) \\ &= \frac{v_j(t) w_j(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} = \omega_j(t). \end{aligned}$$

□

**Propoziția 6.20.** *Dacă  $F : [0, +\infty[ \rightarrow \mathbb{R}$  este o funcție convexă, atunci funcția*

$$t \mapsto \sum_i \omega_i(t) F\left(\frac{\pi_i(t)}{\omega_i(t)}\right)$$

*este descrescătoare pentru  $t \geq t_0$ .*

*Demonstrație.* Din  $\pi(t+1) = \pi(t)P(t)$ , avem

$$F\left(\frac{\pi_i(t+1)}{\omega_i(t+1)}\right) = F\left(\sum_j \frac{\omega_j(t)P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} \frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)}\right).$$

Dar  $\omega(t+1) = \omega(t)P(t)$  conduce la

$$\sum_j \frac{\omega_j(t)P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} = 1.$$

De aici, convexitatea funcției  $F$  implică

$$F\left(\sum_j \frac{\omega_j(t)P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} \frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)}\right) \leq \sum_j \frac{\omega_j(t)P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} F\left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)}\right).$$

Deoarece matricea  $P(t)$  este stocastică, obținem prin urmare

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t+1) F\left(\frac{\pi_i(t+1)}{\omega_i(t+1)}\right) &\leq \sum_i \sum_j \omega_j(t) P_{j,i}(t) F\left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)}\right) \\ &= \sum_j \omega_j(t) F\left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)}\right). \end{aligned}$$

□

## Capitolul 7

### Modele periodice în timp continuu

*Se studiază comportamentul asimptotic al sistemelor periodice liniare în timp continuu cu mai multe tipuri de persoane infectate. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este raportul asimptotic dintre noile infecții în două generații succesive ale arborelui de infecție. Se constată că o anumită funcție pozitivă, construită cu funcțiile proprii asociate cu rata de creștere, este monoton descrescătoare.*

#### 7.1 Reproductivitate

În această secțiune, perioada  $T$  este un număr real strict pozitiv.

**Exemple 1.** Să luăm cazul din secțiunea 3.1, dar într-un cadru periodic. Fie  $m \geq 1$  un număr întreg. Fie  $A(t)$  o funcție cu valori matrici pătrate de ordinul  $m$  astfel încât

$$\forall i, j, A_{i,j}(t) \geq 0.$$

Fie  $B(t) = (B_{i,j}(t))$  o funcție matriceală diagonală astfel încât

$$\forall j, B_{j,j}(t) \geq 0.$$

Fie  $C(t) = (C_{i,j}(t))$  o funcție matriceală astfel încât

$$\forall i \neq j, C_{i,j}(t) \leq 0, \quad \forall j, C_{j,j}(t) = - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t).$$

Fie

$$D(t) = B(t) + C(t), \quad M(t) = A(t) - D(t).$$



Se presupune că toate aceste funcții matriciale sunt  $T$ -periodice și continue. Vectorul  $I(t)$  al populației infectate se află în soluția de aproximare liniară a sistemului

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t) \quad (7.1)$$

cu condiția inițială  $I(t_0)$  cu componente pozitive sau zero la momentul  $t_0$  ( $0 \leq t_0 < T$ ). Atunci  $h(t) = A(t)I(t)$  este vectorul de noi infecții pe unitate de timp. Se presupune că sistemul matricial periodic

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t)$$

cu condiția inițială  $Z(0) = \mathcal{I}$  (matricea identitate) este astfel încât

$$\rho(Z(T)) < 1.$$

Cu alte cuvinte, populația infectată moare dacă nu există noi infecții. Introducem resolventul  $\Sigma(t, s)$  astfel încât pentru orice  $(t, s) \in \mathbb{R}^2$ ,

$$\frac{\partial \Sigma}{\partial t}(t, s) = -D(t)\Sigma(t, s) \quad (7.2)$$

și  $\Sigma(s, s) = \mathcal{I}$ . Avem

$$\Sigma(t, s) = Z(t)Z(s)^{-1} \quad (7.3)$$

[15, corollaire 2.22].

Fie  $\Phi(t)$  matricea de soluție a sistemului (7.1) cu  $\Phi(0) = \mathcal{I}$  (matricea identitate). Soluția  $I = 0$  a sistemului (7.1) este stabilă asimptotic dacă și numai dacă  $\rho(\Phi(T)) < 1$  [15, teorema 9.20]. Pentru a exprima această condiție în mod diferit, vom adapta noțiunea de reproductivitate la cazul periodic.

Să presupunem că populația inițială la momentul  $t_0$  aparține generației 0. Fie  $I^{(n)}(t)$  populația infectată care aparține generației  $n$  la momentul  $t$ , dată pentru orice  $t > t_0$  și orice  $n \geq 0$  de

$$I^{(0)}(t_0) = I(t_0), \quad \frac{dI^{(0)}}{dt}(t) = -D(t)I^{(0)}(t), \quad (7.4)$$

$$I^{(n+1)}(t_0) = 0, \quad \frac{dI^{(n+1)}}{dt}(t) = A(t)I^{(n)}(t) - D(t)I^{(n+1)}(t). \quad (7.5)$$

Avem

$$\sum_{n \geq 0} I^{(n)} = I(t)$$

pentru orice  $t \geq t_0$ . Fie

$$h^{(n)}(t) = A(t)I^{(n)}(t)$$

să fie vectorul de noi infecții pe unitate de timp datorate generației  $n$  la momentul  $t$ .

**Lema 7.1.** *Funcția  $h^{(n)}(t)$  verifică*

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t,x) h^{(n)}(t-x) dx,$$

cu nucleul pozitiv

$$K(t,x) = A(t) \Sigma(t, t-x).$$

*Demonstrație.* Reamintim că matricea  $Z(t)$  este întotdeauna inversabilă [15, propoziția 2.26]. Prin derivarea relației  $Z(t)Z(t)^{-1} = \mathcal{I}$ , obținem

$$\frac{d}{dt} [Z(t)^{-1}] = -Z(t)^{-1} \frac{dZ}{dt} Z(t)^{-1}.$$

Deci, cu ecuația (7.5), obținem

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [Z(t)^{-1} \mathbf{I}^{(n+1)}(t)] &= -Z(t)^{-1} \frac{dZ}{dt} Z(t)^{-1} \mathbf{I}^{(n+1)}(t) + Z(t)^{-1} A(t) \mathbf{I}^{(n)}(t) \\ &\quad - Z(t)^{-1} D(t) \mathbf{I}^{(n+1)}(t) \\ &= Z(t)^{-1} A(t) \mathbf{I}^{(n)}(t). \end{aligned}$$

Integrăm între  $t_0$  și  $t$ :

$$Z(t)^{-1} \mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t Z(s)^{-1} A(s) \mathbf{I}^{(n)}(s) ds.$$

Deci

$$\mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t Z(t)Z(s)^{-1} A(s) \mathbf{I}^{(n)}(s) ds = \int_{t_0}^t \Sigma(t,s) h^{(n)}(s) ds.$$

În sfârșit

$$h^{(n+1)}(t) = A(t) \int_0^{t-t_0} \Sigma(t, t-x) h^{(n)}(t-x) dx.$$

Elementele din afara diagonalei matricei  $-D(t)$  sunt toate pozitive. Prin urmare, matricea  $\Sigma(t,s)$  cu  $t \geq s$  este pozitivă (propoziția 2.5). Matricea  $K(t,x)$  cu  $x \geq 0$  este de asemenea pozitivă.  $\square$

**Exemple 2.** Fie  $m \geq 1$  un număr întreg. Fie  $A(t, x)$ ,  $B(t, x)$  și  $C(t, x)$  pentru  $t \in \mathbb{R}$  și  $x > 0$  funcții continue,  $T$ -periodice în raport cu  $t$ , cu valori în matrici pătrate de ordinul  $m$ . Să presupunem că  $B(t, x)$  este o matrice diagonală. Să presupunem în continuare că pentru orice  $1 \leq i, j \leq m$ ,

$$A_{i,j}(t, x) \geq 0, \quad B_{j,j}(t, x) \geq 0, \quad C_{i,j}(t, x) \leq 0 \text{ dacă } i \neq j, \quad (7.6)$$

cu pentru orice  $j$ ,

$$\sum_i C_{i,j}(t, x) = 0.$$

Fie

$$D(t, x) = B(t, x) + C(t, x).$$

Să introducem funcția matriceală  $\Sigma(t, s)$  astfel încât

$$\forall t > s, \quad \frac{\partial \Sigma}{\partial t} = -D(t, t-s)\Sigma(t, s), \quad (7.7)$$

și  $\Sigma(s, s) = \mathcal{I}$ , unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate de ordinul  $m$ . Se presupune că există constante strict pozitive  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  astfel încât pentru orice  $t \geq s > 0$  și toate  $x \geq 0$ ,

$$\|A(t, x)\| \leq \alpha, \quad \|\Sigma(t, s)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-s)}, \quad (7.8)$$

unde  $\|\cdot\|$  este o normă matriceală. Fie  $I_k(t, x)$  numărul de persoane de tipul  $k$  ( $1 \leq k \leq m$ ) la momentul  $t$  care sunt infectate de la  $x$  unități de timp înapoi. Să presupunem că  $I = (I_1, \dots, I_m)$  este o soluție a sistemului de ecuații cu derivate parțiale

$$\forall x > 0, \forall t > 0, \quad \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} + D(t, x)I(t, x) = 0, \quad (7.9)$$

cu condiția inițială  $I_0(x)$  pentru  $x > 0$  și condiția de margine

$$\forall t > 0, \quad I(t, 0) = \int_0^{+\infty} A(t, x)I(t, x) dx. \quad (7.10)$$

Pentru simplificare, am luat  $t_0 = 0$ . Fie  $I^{(n)}(t, x)$  populația infectată de la  $x$  unități de timp care aparține generației  $n$  la momentul  $t$ . Ea este dată pentru  $t > 0$  și  $x > 0$  prin

$$\begin{aligned} I^{(0)}(0, x) &= I_0(x), \\ I^{(0)}(t, 0) &= 0, \\ \frac{\partial I^{(0)}}{\partial t} + \frac{\partial I^{(0)}}{\partial x} &= -D(t, x)I^{(0)}(t, x) \end{aligned}$$

și pentru orice  $n \geq 0$  prin

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(n+1)}(0, x) &= 0, \\ \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0) &= \int_0^{+\infty} \mathbf{A}(t, x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx, \\ \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial x} &= -\mathbf{D}(t, x) \mathbf{I}^{(n+1)}(t, x). \end{aligned}$$

Cu aceste definiții,

$$\mathbf{I}(t, x) = \sum_{n \geq 0} \mathbf{I}^{(n)}(t, x)$$

este într-adevăr o soluție a sistemului (7.9)-(7.10) cu condiția inițială  $\mathbf{I}_0(x)$ .  
Fie

$$h^{(n)}(t) = \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0).$$

Se poate demonstra, ca și în cazul primului exemplu, că pentru orice  $n \geq 0$ ,

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t, x) h^{(n)}(t-x) dx$$

cu nucleul

$$\mathbf{K}(t, x) = \mathbf{A}(t, x) \mathbf{\Sigma}(t, t-x). \quad (7.11)$$

Sistemul (7.7) este un sistem diferențial liniar și cooperant. Prin urmare, matricea  $\mathbf{\Sigma}(t, s)$  cu  $t \geq s$  este pozitivă (propoziția 2.5). În ipotezele (7.6), matricea  $\mathbf{K}(t, x)$  este, de asemenea, pozitivă.

Dacă matricile  $\mathbf{A}(t, x)$ ,  $\mathbf{B}(t, x)$  și  $\mathbf{C}(t, x)$  nu depind de  $x$  (să le notăm  $\mathbf{A}(t)$ ,  $\mathbf{B}(t)$  și  $\mathbf{C}(t)$ ), atunci

$$\mathbf{I}(t) = \int_0^{+\infty} \mathbf{I}(t, x) dx$$

este o soluție a sistemului

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = [\mathbf{A}(t) - \mathbf{D}(t)] \mathbf{I}(t)$$

ca în exemplul 1. Într-adevăr, ca în observația 3.15 din secțiunea 3.2,

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{I}}{dt} &= \int_0^{+\infty} \frac{\partial \mathbf{I}}{\partial t}(t, x) dx = - \int_0^{+\infty} \frac{\partial \mathbf{I}}{\partial x}(t, x) dx - \mathbf{D}(t) \int_0^{+\infty} \mathbf{I}(t, x) dx \\ &= \mathbf{I}(t, 0) - \mathbf{D}(t) \mathbf{I}(t) = \mathbf{A}(t) \mathbf{I}(t) - \mathbf{D}(t) \mathbf{I}(t). \end{aligned}$$

**Generalizare.** Fie  $m \geq 1$  un număr întreg. Dacă  $w \in \mathbb{R}^m$  și  $M$  este o matrice pătrată de mărimea  $m$ , fie

$$\|w\|_1 = \sum_{i=1}^m |w_i|, \quad \|M\|_1 = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

$\|M\|_1$  este norma matricială subordonată normei vectoriale  $\|w\|_1$ , deci

$$\|Mw\|_1 \leq \|M\|_1 \|w\|_1.$$

**Definiția 7.2.** Fie  $\mathcal{P}$  spațiul Banach al funcțiilor continue  $T$ -periodice din  $\mathbb{R}$  în  $\mathbb{R}^m$  cu norma

$$\|v\|_\infty = \max_{0 \leq \tau \leq T} \|v(\tau)\|_1 = \max_{0 \leq \tau \leq T} \sum_{i=1}^m |v_i(\tau)|.$$

Următoarea propoziție este analogă cu propoziția 6.3.

**Propoziția 7.3.** Fie  $K(t, x)$  o matrice pătrată de ordinul  $m$  cu coeficienți pozitivi sau zero, care este o funcție continuă,  $T$ -periodică în raport cu  $t$ . Să presupunem în continuare că există  $\alpha > 0$  și  $\beta > 0$  astfel încât pentru orice  $t$  și  $x > 0$ ,

$$\|K(t, x)\|_1 \leq \alpha e^{-\beta x}.$$

Dacă  $v \in \mathcal{P}$ , atunci

$$\int_0^{+\infty} K(t, x) v(t-x) dx = \int_0^T \widehat{K}(t, x) v(x) dx,$$

cu

$$\widehat{K}(t, x) = \begin{cases} \sum_{q \geq 0} K(t, t-x+qT) & \text{dacă } 0 \leq x < t, \\ \sum_{q \geq 1} K(t, t-x+qT) & \text{dacă } t \leq x < T. \end{cases}$$

*Demonstrație.*

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} K(t, x) v(t-x) dx &= \int_{-\infty}^t K(t, t-y) v(y) dy \\ &= \int_0^t K(t, t-y) v(y) dy + \sum_{q \geq 0} \int_{-(q+1)T}^{-qT} K(t, t-y) v(y) dy \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \int_0^t \mathbf{K}(t, t-y) v(y) dy + \sum_{q \geq 0} \int_0^{\mathbf{T}} \mathbf{K}(t, t-y + (q+1)\mathbf{T}) v(y) dy \\
&= \int_0^t \left[ \sum_{q \geq 0} \mathbf{K}(t, t-y + q\mathbf{T}) \right] v(y) dy + \int_t^{\mathbf{T}} \left[ \sum_{q \geq 1} \mathbf{K}(t, t-y + q\mathbf{T}) \right] v(y) dy \\
&= \int_0^{\mathbf{T}} \widehat{\mathbf{K}}(t, y) v(y) dy. \quad \square
\end{aligned}$$

**Propoziția 7.4.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 7.3. Fie  $\mathcal{H}$  operatorul integral definit prin*

$$(\mathcal{H}v)(t) = \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx \quad (7.12)$$

pe spațiul  $\mathcal{P}$ . Atunci  $\mathcal{H}$  este un operator compact.

*Demonstrație.* Avem

$$\|\mathbf{K}(t, x) v(t-x)\|_1 \leq \|\mathbf{K}(t, x)\|_1 \|v(t-x)\|_1 \leq \alpha e^{-\beta x} \|v\|_\infty.$$

Deci continuitatea funcției  $t \mapsto (\mathcal{H}v)(t)$  rezultă din teorema de continuitate prin convergență dominată [52, teorema 10.3.1]. Această funcție este  $\mathbf{T}$ -periodică. În plus,

$$\|(\mathcal{H}v)(t)\|_1 \leq \int_0^{+\infty} \|\mathbf{K}(t, x) v(t-x)\|_1 dx \leq \frac{\alpha}{\beta} \|v\|_\infty$$

și

$$\|\mathcal{H}v\|_\infty = \max_{0 \leq t \leq \mathbf{T}} \|(\mathcal{H}v)(t)\|_1 \leq \frac{\alpha}{\beta} \|v\|_\infty.$$

Operatorul  $\mathcal{H}$  este deci mărginit și

$$\|\mathcal{H}\|_\infty \leq \frac{\alpha}{\beta},$$

unde  $\|\mathcal{H}\|_\infty$  este norma operatorului în spațiul  $\mathcal{L}(\mathcal{P})$  al operatorilor liniari delimitați pe  $\mathcal{P}$ . Pentru orice  $v \in \mathcal{P}$  și  $0 \leq t \leq \mathbf{T}$ , avem

$$(\mathcal{H}v)(t) = \int_0^{\mathbf{T}} \widehat{\mathbf{K}}(t, x) v(x) dx,$$

unde  $\widehat{\mathbf{K}}(t, x)$  este ca în propunerea 7.3. Deoarece pentru orice  $(t, x) \in [0, \mathbf{T}]^2$  și toate numerele întregi  $q$ ,

$$0 \leq \|\mathbf{K}(t, t-x + q\mathbf{T})\| \leq \alpha e^{-\beta(t-x+q\mathbf{T})} \leq \alpha e^{-\beta(q-1)\mathbf{T}},$$

funcția  $\widehat{K}(t, x)$  este continuă pe ansamblul

$$\{(t, x) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq x\}$$

și delimitată pe ansamblul  $[0, T] \times [0, T]$ . Prin urmare,  $\widehat{K}(t, x)$  este un nucleu „slab singular” și operatorul integral  $\mathcal{K}$  este compact [39, teorema 2.22].  $\square$

**Definiția 7.5.** *Cu aceleași ipoteze ca în propoziția 7.3, notăm raza spectrală a operatorului  $\mathcal{K}$   $\mathcal{R}_0$  și o numim „reproductivitate”.*

**Propoziția 7.6.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 7.3. Să presupunem că  $h^{(n)} : [t_0; +\infty[ \rightarrow \mathbb{R}^m$  se verifică pentru orice număr întreg  $n \geq 0$  și orice  $t \geq t_0$*

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, x) h^{(n)}(t-x) dx. \quad (7.13)$$

Fie

$$H^{(n)}(\tau) = \sum_{q \geq q_\tau} h^{(n)}(\tau + qT), \quad q_\tau = \begin{cases} 0 & \text{dacă } t_0 \leq \tau < T \\ 1 & \text{dacă } 0 \leq \tau < t_0 \end{cases} \quad (7.14)$$

Să extindem funcția  $H^{(n)}(\tau)$  prin periodicitate la toate valorile reale ale lui  $\tau$ . Atunci, pentru orice  $n \geq 0$ , avem

$$H^{(n+1)} = \mathcal{K}H^{(n)}.$$

Vectorul  $H^{(n)}(\tau)$  este vectorul numărului de infecții pe unitate de timp datorate generației  $n$  la momentul  $\tau$  modulo  $T$ , adică la sezonul  $\tau$ .

*Demonstrație.* Să presupunem mai întâi  $t_0 \leq \tau < T$ . Din (7.13) și (7.14) rezultă că

$$H^{(n+1)}(\tau) = \sum_{q \geq 0} \int_0^{\tau + qT - t_0} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau + qT - x) dx.$$

Rearanjând suma dublă, se obține

$$\begin{aligned} H^{(n+1)}(\tau) &= \sum_{p \geq 0} \int_{pT}^{\tau - t_0 + pT} \sum_{q \geq p} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau + qT - x) dx \\ &+ \sum_{p \geq 0} \int_{\tau - t_0 + pT}^{T + pT} \sum_{q \geq p+1} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau + qT - x) dx. \end{aligned}$$

Cu schimbarea variabilelor  $y = x - pT$  și  $r = q - p$ , se ajunge la

$$H^{(n+1)}(\tau) = \sum_{p \geq 0} \int_0^{\tau-t_0} \sum_{r \geq 0} K(\tau, y + pT) h^{(n)}(\tau + rT - y) dy \quad (7.15)$$

$$+ \sum_{p \geq 0} \int_{\tau-t_0}^T \sum_{r \geq 1} K(\tau, y + pT) h^{(n)}(\tau + rT - y) dy. \quad (7.16)$$

În cazul integralelor (7.15), avem  $0 \leq y \leq \tau - t_0$  deci  $t_0 \leq \tau - y \leq \tau < T$ . În integralele (7.16), distingem cazul  $\tau - t_0 \leq y \leq \tau$  (pentru care  $0 \leq \tau - y \leq t_0$ ) de cazul  $\tau \leq y \leq T$  (pentru care  $t_0 \leq \tau \leq T + \tau - y \leq T$ ). Cu definiția (7.14) din  $H^{(n)}(\tau)$ , ajungem la

$$\begin{aligned} H^{(n+1)}(\tau) &= \sum_{p \geq 0} \int_0^{\tau-t_0} K(\tau, y + pT) H^{(n)}(\tau - y) dy \\ &+ \sum_{p \geq 0} \int_{\tau-t_0}^{\tau} K(\tau, y + pT) H^{(n)}(\tau - y) dy \\ &+ \sum_{p \geq 0} \int_{\tau}^T K(\tau, y + pT) H^{(n)}(T + \tau - y) dy. \end{aligned}$$

Cu schimbarea variabilei  $\sigma = \tau - y$ , obținem

$$H^{(n+1)}(\tau) = \int_0^T \widehat{K}(\tau, \sigma) H^{(n)}(\sigma) d\sigma \quad (7.17)$$

cu  $\widehat{K}(\tau, \sigma)$  ca în propoziția 7.3. În cazul în care  $0 \leq \tau < t_0$ , un calcul complet analog conduce, de asemenea, la relația (7.17). Și, deoarece  $H^{(n)}(\tau)$  a fost extins prin periodicitate pentru  $\tau$  arbitrar, avem

$$\int_0^T \widehat{K}(\tau, \sigma) H^{(n)}(\sigma) d\sigma = \int_0^{+\infty} K(\tau, x) H^{(n)}(\tau - x) dx. \quad \square$$

**Propoziția 7.7.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 7.3. Considerăm produsul scalar pe spațiul  $\mathcal{P}$*

$$\langle u, v \rangle = \sum_{i=1}^m \int_0^T u_i(t) v_i(t) dt.$$

Pentru orice  $v \in \mathcal{P}$ , fie

$$(\mathcal{K}^* v)(t) = \int_0^{+\infty} {}^t K(t+x, x) v(t+x) dx,$$



unde  ${}^1\mathbf{K}(t,x)$  este matricea transpusă a  $\mathbf{K}(t,x)$ . Atunci

$$\forall(u,v) \in \mathcal{P}^2, \langle \mathcal{K}u,v \rangle = \langle u, \mathcal{K}^*v \rangle.$$

Operatorul  $\mathcal{K}^*$  este transpusă a operatorului  $\mathcal{K}$ . Este, de asemenea, un operator compact [24, §2.5.2.3] și raza sa spectrală este egală cu cea a operatorului  $\mathcal{K}$ .

*Demonstrație.* Cu  $u \in \mathcal{P}$ , propoziția 7.3 și teorema lui Fubini, obținem

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u,v \rangle &= \sum_{i=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} \sum_{j=1}^m \mathbf{K}_{i,j}(t,x) u_j(t-x) dx v_i(t) dt \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) u_j(x) dx v_i(t) dt \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx. \end{aligned}$$

Împărțim intervalul de integrare în două părți:

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u,v \rangle &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^x \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_x^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 1} \int_0^x \mathbf{K}_{i,j}(t,t-x+sT) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 0} \int_x^T \mathbf{K}_{i,j}(t,t-x+sT) v_i(t) dt u_j(x) dx. \end{aligned}$$

Schimbarea de variabilă  $y = t - x + sT$ , periodicitatea lui  $\mathbf{K}(t,x)$  în raport cu  $t$  și ipoteza  $v \in \mathcal{P}$  dau

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u,v \rangle &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 1} \int_{-x+sT}^{sT} \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 0} \int_{sT}^{-x+(s+1)T} \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dt u_j(x) dx \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} K_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx \\
&= \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} \sum_{i=1}^m K_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx. \quad \square
\end{aligned}$$

Se spune că un operator este puternic pozitiv dacă oricărei funcții  $v \neq 0$  cu  $v \geq 0$ , adică astfel încât  $v_i(t) \geq 0$  pentru orice  $i$  și toate  $t$ , îi asociază o funcție ale cărei componente sunt toate strict pozitive. Următorul corolar este analog cu corolarul 6.4.

**Corolarul 7.8.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 7.6. Se presupune că operatorul  $\mathcal{K}$  este puternic pozitiv. Fie*

$$g(n) = \int_0^T \|\mathbf{H}^{(n)}(\tau)\|_1 d\tau = \int_{t_0}^{+\infty} \|h^{(n)}(t)\|_1 dt. \quad (7.18)$$

Dacă funcția  $h^{(0)}(t)$  nu este identică cu zero, atunci

$$\frac{g(n+1)}{g(n)} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \mathcal{R}_0.$$

Numărul  $g(n)$  este numărul total de infecții datorate generației  $n$ .

*Demonstrație.* Să folosim teorema Krein-Rutman (teorema 7.26). Raza spectrală a operatorului compact puternic pozitiv  $\mathcal{K}$  este o valoare proprie simplă cu o funcție proprie vectorială  $u(\tau)$  cu componente strict pozitive. Această valoare proprie domină toate celelalte valori proprii. Astfel, există o constantă  $c > 0$  astfel încât  $\|\mathbf{H}^{(n)}(\cdot)/(\mathcal{R}_0)^n - cu(\cdot)\|_\infty \rightarrow 0$  când  $n \rightarrow +\infty$ . Prin urmare,

$$\frac{g(n)}{(\mathcal{R}_0)^n} = \frac{\int_0^T \|\mathbf{H}^{(n)}(\tau)\| d\tau}{(\mathcal{R}_0)^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} c \int_0^T \|u(\tau)\| d\tau$$

și  $g(n+1)/g(n) \rightarrow \mathcal{R}_0$ . □

## 7.2 Sisteme diferențiale

**Propoziția 7.9.** *Fie  $m \geq 1$ . Fie  $A(t)$ ,  $B(t)$  și  $C(t)$  matrici ca în exemplul 1 din secțiunea 7.1. Fie  $D(t) = B(t) + C(t)$ .*

- Să presupunem  $\lambda \neq 0$ . Atunci  $w(t)$  este o funcție proprie a operatorului de transpunere  $\mathcal{K}^*$  asociat cu valoarea proprie  $\lambda$  dacă și numai dacă  $w(t)$  este o soluție periodică  $T$  neidentice cu zero a sistemului

$$\frac{dw}{dt} = \left( {}^tD(t) - \frac{{}^tA(t)}{\lambda} \right) w(t). \quad (7.19)$$

- Să presupunem  $\lambda = 0$ . Dacă  $w(t)$  este o funcție proprie a operatorului  $\mathcal{H}^*$  asociat valorii proprii  $\lambda$ , atunci  ${}^t\mathbf{A}(t)w(t) = 0$  pentru orice  $t$ .

*Demonstrație.* Fie  $w(t)$  o funcție proprie a operatorului  $\mathcal{H}^*$  asociată cu valoarea proprie  $\lambda$ . În conformitate cu propoziția 7.7, avem

$$\int_0^{+\infty} {}^t\mathbf{K}(t+x, x)w(t+x) dx = \lambda w(t)$$

cu

$$\mathbf{K}(t, x) = \mathbf{A}(t)\Sigma(t, t-x)$$

prin lema 7.1. Prin urmare,

$$\int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)w(t+x) dx = \lambda w(t).$$

Să derivăm această ecuație:

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ + \int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)w'(t+x) dx = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Să integrăm prin părți cea de-a doua integrală:

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ - \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial x} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ + \left[ {}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)w(t+x) \right]_0^{+\infty} = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Conform formulei (7.3),  $\Sigma(t+x, t) = \mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1}$ . Astfel,  $\Sigma(t+x, t) \rightarrow 0$  când  $x \rightarrow +\infty$  și

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \left( \frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t)] - \frac{\partial}{\partial x} [{}^t\Sigma(t+x, t)] \right) {}^t\mathbf{A}(t+x)w(t+x) dx \\ - {}^t\mathbf{A}(t)w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Acum

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\Sigma(t+x,t) &= Z'(t+x)Z(t)^{-1} - Z(t+x)Z(t)^{-1}Z'(t)Z(t)^{-1} \\ &= -D(t+x)Z(t+x)Z(t)^{-1} + Z(t+x)Z(t)^{-1}D(t) \\ &= -D(t+x)\Sigma(t+x,t) + \Sigma(t+x,t)D(t), \\ \frac{\partial}{\partial x}\Sigma(t+x,t) &= Z'(t+x)Z(t)^{-1} \\ &= -D(t+x)Z(t+x)Z(t)^{-1} = -D(t+x)\Sigma(t+x,t).\end{aligned}$$

Deci

$$\frac{\partial}{\partial t}\Sigma(t+x,t) - \frac{\partial}{\partial x}\Sigma(t+x,t) = \Sigma(t+x,t)D(t)$$

și

$${}^tD(t) \int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x,t) {}^tA(t+x)w(t+x)dx - {}^tA(t)w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}.$$

Astfel,

$$\lambda {}^tD(t)w(t) - {}^tA(t)w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}.$$

Invers, dacă  $w(t)$  este o soluție periodică  $T$  a sistemului (7.19) și dacă  $\lambda \neq 0$ , atunci

$$\forall s \in \mathbb{R}, \quad \lambda \left[ -\frac{dw}{ds} + {}^tD(s)w(s) \right] = {}^tA(s)w(s).$$

Să înmulțim în partea stângă cu  ${}^t\Sigma(s,t)$ :

$$\lambda \left[ -{}^t\Sigma(s,t) \frac{dw}{ds} + {}^t\Sigma(s,t) {}^tD(s)w(s) \right] = {}^t\Sigma(s,t) {}^tA(s)w(s).$$

Să luăm în considerare ecuația (7.2):

$$\lambda \frac{d}{ds} \left[ -{}^t\Sigma(s,t)w(s) \right] = {}^t\Sigma(s,t) {}^tA(s)w(s).$$

Integrând între  $t$  și  $+\infty$ ,

$$\begin{aligned}\lambda \left[ -{}^t\Sigma(s,t)w(s) \right]_t^{+\infty} &= \lambda w(t) = \int_t^{+\infty} {}^t\Sigma(s,t) {}^tA(s)w(s) ds \\ &= \int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x,t) {}^tA(t+x)w(t+x) dx. \quad \square\end{aligned}$$

Următoarea propoziție leagă soluția fundamentală a unui sistem de cea a adjunctului său [65, p. 127].

**Propoziția 7.10.** Fie  $P : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$  o funcție continuă. Fie  $X(t)$  și  $Y(t)$  soluțiile sistemelor matriciale

$$\frac{dX}{dt} = P(t)X(t), \quad \frac{dY}{dt} = -{}^tP(t)Y(t), \quad (7.20)$$

cu condițiile  $X(0) = \mathcal{I}$  și  $Y(0) = \mathcal{I}$ . Atunci

$$X(t) = [{}^tY(t)]^{-1}$$

pentru orice  $t \in \mathbb{R}$ .

*Demonstrație.* Să presupunem  $Z(t) = X(t){}^tY(t)$ . Atunci

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} &= \frac{dX}{dt} {}^tY(t) + X(t) {}^t \left[ \frac{dY}{dt} \right] \\ &= P(t)X(t){}^tY(t) - X(t){}^tY(t)P(t) \\ &= P(t)Z(t) - Z(t)P(t). \end{aligned}$$

Funcția  $Z(t)$  este deci o soluție a acestei ecuații diferențiale și  $Z(0) = \mathcal{I}$ . Această problemă are o soluție unică, și  $\mathcal{I}$  este o soluție evidentă. Prin urmare,  $Z(t) = \mathcal{I}$  pentru orice  $t \in \mathbb{R}$ .  $\square$

**Propoziția 7.11.** Aceleași ipoteze ca în 7.9. Fie  $M(t) = A(t) - D(t)$ . Pentru orice  $\lambda > 0$ , fie  $\Phi(t; \lambda)$  soluția sistemului periodic matricial

$$\frac{dX}{dt} = [A(t)/\lambda - D(t)]X(t) \quad (7.21)$$

cu condiția inițială  $X(0) = \mathcal{I}$ . Fie  $r(\lambda)$  raza spectrală a matricei  $\Phi(T; \lambda)$ . Atunci

- funcția  $\lambda \mapsto r(\lambda)$  este descrescătoare pentru  $\lambda > 0$ ;
- dacă  $\mathcal{R}_0 > 0$  și matricea  $M(0)$  este ireductibilă, atunci  $\mathcal{R}_0$  este soluția unică a ecuației  $r(\lambda) = 1$  cu  $\lambda > 0$ .

*Demonstrație.* Fie

$$M_\lambda(t) = A(t)/\lambda - D(t).$$

Coeficienții din afara diagonalei matricei  $M_\lambda(t)$  sunt pozitivi. Conform propoziției 2.5 aplicată fiecăruia dintre vectorii unitari  $(0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0)$  ca o condiție inițială, matricea  $\Phi(t; \lambda)$  are coeficienți pozitivi pentru orice  $t \geq t_0$ .

Să presupunem că  $0 < \lambda_1 < \lambda_2$ . Fie  $v \in \mathbb{R}_+^m \setminus \{0\}$  soluția sistemului. Fie  $X_1(t)$  soluția sistemului (7.21) cu  $\lambda = \lambda_1$  și condiția inițială  $X_1(0) = v$ . În mod similar, fie  $X_2(t)$  soluția sistemului vectorial (7.21) cu  $\lambda = \lambda_2$  și condiția inițială  $v$ . Pentru orice  $t \geq t_0$ ,  $X_1(t) = \Phi(t; \lambda_1)v \in (\mathbb{R}_+)^m$  și  $X_2(t) = \Phi(t; \lambda_2)v \in (\mathbb{R}_+)^m$ . În plus, putem spune că

$$\frac{dX_1}{dt} = M_{\lambda_1}(t)X_1 \geq M_{\lambda_2}(t)X_1, \quad \frac{dX_2}{dt} = M_{\lambda_2}(t)X_2$$

și  $X_1(0) = X_2(0)$ . Prin corolarul 2.6,  $X_1(t) \geq X_2(t)$  pentru orice  $t \geq 0$ . Dacă aplicăm acest lucru la vectorii unitari, obținem inegalitatea între matrici pozitive

$$\forall t \geq t_0, \quad \Phi(t; \lambda_1) \geq \Phi(t; \lambda_2).$$

În particular,  $\Phi(T; \lambda_1) \geq \Phi(T; \lambda_2)$ . Astfel  $r(\lambda_1) \geq r(\lambda_2)$  din propoziția 3.21.

Să presupunem că  $\mathcal{R}_0 > 0$  și matricea  $M(0)$  sunt ireductibile. Prin teorema Krein-Rutman slabă (teorema 7.27), există o funcție  $w \in \mathcal{P}$  cu  $w \neq 0$  și  $w(t) \geq 0$  pentru orice  $t \in \mathbb{R}$  astfel încât  $\mathcal{K}^*w = \mathcal{R}_0w$ . În conformitate cu propoziția 7.9, funcția  $w(t)$  verifică

$$\frac{dw}{dt} = \left( {}^tD(t) - \frac{{}^tA(t)}{\lambda} \right) w(t) \quad (7.22)$$

pentru orice  $t \in \mathbb{R}$  cu  $\lambda = \mathcal{R}_0$ . Fie  $\Psi(t; \lambda)$  soluția matriceală a acestui sistem cu condiția inițială  $\mathcal{I}$  până la  $t = 0$ . Atunci

$$\rho(\Psi(T; \mathcal{R}_0)) = 1$$

în conformitate cu propoziția 7.25. Dar acest sistem este adjunctul sistemului (7.21) cu  $\lambda = \mathcal{R}_0$ . Deci

$$\Phi(T; \mathcal{R}_0) = [{}^t\Psi(T; \mathcal{R}_0)]^{-1}$$

(propoziția 7.10) și

$$r(\mathcal{R}_0) = \rho(\Phi(T; \mathcal{R}_0)) = \frac{1}{\rho({}^t\Psi(T; \mathcal{R}_0))} = \frac{1}{\rho(\Psi(T; \mathcal{R}_0))} = 1.$$

Pentru a arăta că  $\mathcal{R}_0$  este soluția unică a ecuației  $r(\lambda) = 1$ , să raționăm prin absurd. Să presupunem  $0 < \lambda_1 < \lambda_2$  și  $r(\lambda_1) = r(\lambda_2) = 1$ . Deoarece funcția  $\lambda \mapsto r(\lambda)$  este descrescătoare, avem  $r(\lambda) = 1$  pentru orice  $\lambda \in [\lambda_1; \lambda_2]$ . Prin urmare,

$$\forall \lambda \in [\lambda_1; \lambda_2], \quad \rho(\Psi(T; \lambda)) = 1/\rho(\Phi(T; \lambda)) = 1/r(\lambda) = 1.$$

Deoarece matricea  $M(0)$  este ireductibilă, Propoziția 7.25 arată că există  $X^{(\lambda)} : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$  o soluție  $T$ -periodică neidentice zero a sistemului (7.22) cu  $X^{(\lambda)}(t) \geq 0$  pentru orice  $t \in \mathbb{R}$ . Cu propoziția 7.9, deducem că  $X^{(\lambda)}(t)$  este o funcție proprie a operatorului  $\mathcal{K}^*$  asociat valorii proprii  $\lambda$ , aceasta pentru orice  $\lambda \in [\lambda_1; \lambda_2]$ . Acest lucru este imposibil deoarece setul de valori proprii ale operatorului compact  $\mathcal{K}^*$  este finit sau numărabil [18, teorema VI.8].  $\square$

*Observația 7.12.* Această propoziție oferă o metodă practică de calcul al reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Este suficient să se utilizeze un software precum Scilab pentru a calcula  $r(\lambda)$  și o metodă dihotomică pentru a rezolva ecuația  $r(\lambda) = 1$ .

**Corolarul 7.13.** *Aceleași ipoteze cu o matrice ireductibilă  $M(0)$ .*

$\lambda > \mathcal{R}_0$  dacă și numai dacă  $r(\lambda) < 1$ ;

$\lambda = \mathcal{R}_0$  dacă și numai dacă  $r(\lambda) = 1$ ;

$\lambda < \mathcal{R}_0$  dacă și numai dacă  $r(\lambda) > 1$ .

În particular,

$\mathcal{R}_0 < 1$  dacă și numai dacă  $r(1) < 1$ ;

$\mathcal{R}_0 = 1$  dacă și numai dacă  $r(1) = 1$ ;

$\mathcal{R}_0 > 1$  dacă și numai dacă  $r(1) > 1$ .

**Caz special.** Fie  $a(t)$  și  $b(t)$  funcții scalare strict pozitive  $T$ -periodice. Luați în considerare modelul

$$\frac{dI}{dt} = [a(t) - b(t)]I(t),$$

unde  $a(t)I(t)$  este din nou numărul de noi infecții pe unitate de timp, cu condiția inițială  $I(t_0)$ . Acesta este doar un caz special al exemplului 1 din secțiunea anterioară. Avem

$$K(t, x) = a(t) \exp\left(-\int_{t-x}^t b(s) ds\right). \tag{7.23}$$

**Propoziția 7.14.** *Dacă  $m = 1$  și nucleul  $K(t, x)$  este dat de formula (7.23), atunci valorile proprii ale operatorului  $\mathcal{K}^*$  sunt*

$$\frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2ni\pi/T}, \quad n \in \mathbb{Z},$$

unde

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(s) ds, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds.$$

Raza spectrală este

$$\mathcal{R}_0 = \bar{a}/\bar{b}. \quad (7.24)$$

Funcțiile proprii ale operatorului  $\mathcal{K}^*$  asociate cu raza spectrală  $\mathcal{R}_0$  sunt proporționale cu

$$w(t) = \exp\left(-\int_0^t [a(s)/\mathcal{R}_0 - b(s)] ds\right).$$

*Demonstrație.* Fie  $w(t)$  o funcție proprie a operatorului  $\mathcal{K}^*$  asociată cu valoarea proprie  $\lambda$ . Conform propoziției 7.9,  $\lambda \neq 0$ , pentru că altfel am avea  $a(t)w(t) = 0$  pentru orice  $t$ , ceea ce ar implica  $w(t) = 0$  pentru orice  $t$ , deoarece se presupune că funcția  $a(t)$  este strict pozitivă. Mai mult,

$$\frac{dw}{dt} = \left(b(t) - \frac{a(t)}{\lambda}\right) w(t).$$

Deci

$$w(t) = w(0) \exp\left(-\int_0^t [a(s)/\lambda - b(s)] ds\right).$$

Această funcție este T-periodică dacă și numai dacă  $w(0) = w(T)$ , adică dacă

$$\int_0^T [a(s)/\lambda - b(s)] ds = 2n i\pi$$

cu  $n \in \mathbb{Z}$ . Astfel,

$$\lambda = \frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2n i\pi/T}.$$

Deoarece modulul acestei valori proprii este

$$\frac{\bar{a}}{\sqrt{\bar{b}^2 + (2n\pi/T)^2}},$$

raza spectrală corespunde la  $n = 0$ . □

*Observația 7.15.* Valorile proprii sunt toate în planul complex pe cercul de diametru OM, unde O este originea și M are coordonatele  $(\mathcal{R}_0, 0)$ , cu  $\mathcal{R}_0$  dat



de formula (7.24) (fig. 7.1). Într-adevăr, dacă  $|\cdot|$  reprezintă modulul unui număr complex, atunci

$$\left| \frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2n i \pi / T} - \frac{\bar{a}}{2\bar{b}} \right| = \left| \frac{2\bar{a}b - \bar{a}(\bar{b} + 2n i \pi / T)}{2\bar{b}(\bar{b} + 2n i \pi / T)} \right| = \frac{\bar{a}}{2\bar{b}} \left| \frac{\bar{b} - 2n i \pi / T}{\bar{b} + 2n i \pi / T} \right| = \frac{\bar{a}}{2\bar{b}}.$$

Valorile proprii formează o secvență care tinde spre 0, așa cum se întâmplă adesea în cazul operatorilor compacți [18, teorema VI.8]. Pragul epidemic ( $\mathcal{R}_0 > 1$ ) depinde în acest caz doar de valorile medii ale funcțiilor  $a(t)$  și  $b(t)$ .

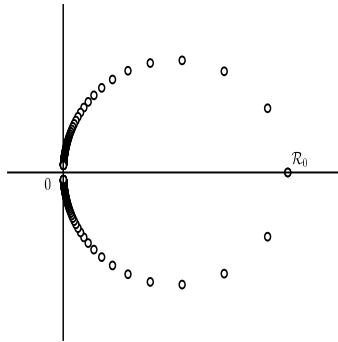


Figura 7.1: Valorile proprii ale operatorului  $\mathcal{K}^*$  în planul complex.

**Propoziția 7.16.** *Aceleași ipoteze. Funcțiile proprii ale operatorului  $\mathcal{K}$  asociate cu raza spectrală  $\mathcal{R}_0$  sunt proporționale cu*

$$u(t) = a(t) \exp \left( \int_0^t [a(s) / \mathcal{R}_0 - b(s)] ds \right).$$

*Demonstrație.* Să derivăm ecuația pentru o valoare proprie diferită de zero  $\lambda$ ,

$$a(t) \int_0^{+\infty} \exp \left( - \int_{t-x}^t b(s) ds \right) u(t-x) dx = \lambda u(t).$$

Se obține

$$\begin{aligned}\lambda u'(t) &= a'(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u(t-x) dx \\ &+ a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u'(t-x) dx \\ &+ a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} [b(t-x) - b(t)] u(t-x) dx\end{aligned}$$

Să integrăm prin părți al doilea termen al celui de-al doilea membru:

$$\begin{aligned}\lambda u'(t) &= a'(t) \frac{\lambda u(t)}{a(t)} - a(t) \int_0^{+\infty} b(t-x) e^{-\int_{t-x}^t b(y) dy} u(t-x) dx \\ &- a(t) \left[ e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u(t-x) \right]_0^{+\infty} \\ &+ a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} [b(t-x) - b(t)] u(t-x) dx \\ &= \frac{a'(t)}{a(t)} \lambda u(t) - b(t) \lambda u(t) + a(t) u(t)\end{aligned}$$

Această ecuație se mai scrie

$$\frac{u'(t)}{u(t)} = \frac{a'(t)}{a(t)} - b(t) + \frac{a(t)}{\lambda},$$

care se integrează în

$$u(t) = c a(t) \exp \left( - \int_0^t b(s) ds + \frac{1}{\lambda} \int_0^t a(s) ds \right), \quad (7.25)$$

unde  $c$  este o constantă. Funcția  $u(t)$  astfel obținută este  $T$ -periodică dacă  $u(0) = u(T)$ , ceea ce dă

$$\lambda = \bar{a} / (\bar{b} + 2n i \pi / T). \quad \square$$

**Propoziția 7.17.** *Dacă  $m = 1$  și dacă  $I^{(n)}(t)$  este soluția sistemului (7.4)-(7.5), atunci pentru orice  $n \geq 0$  și  $t \geq t_0$ ,*

$$I^{(n)}(t) = \exp \left( - \int_{t_0}^t b(s) ds \right) \frac{1}{n!} \left( \int_{t_0}^t a(s) ds \right)^n I(t_0).$$

*Demonstrație.* Avem

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(0)}(t_0) &= \mathbf{I}(t_0), & \frac{d\mathbf{I}^{(0)}}{dt}(t) &= -b(t)\mathbf{I}^{(0)}(t), \\ \mathbf{I}^{(n+1)}(t_0) &= 0, & \frac{d\mathbf{I}^{(n+1)}}{dt}(t) &= a(t)\mathbf{I}^{(n)}(t) - b(t)\mathbf{I}^{(n+1)}(t). \end{aligned}$$

Prin urmare, formula propunerii este adevărată pentru  $n = 0$ . Prin recurență, să presupunem că este adevărat la rangul  $n$ . Am văzut în demonstrația lemei 7.1 că

$$\mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t \exp\left(-\int_s^t b(u)du\right) a(s)\mathbf{I}^{(n)}(s) ds.$$

Ajungem la o integrală care poate fi calculată în mod explicit:

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(n+1)}(t) &= \exp\left(-\int_{t_0}^t b(u)du\right) \int_{t_0}^t a(s) \left(\int_{t_0}^s a(u)du\right)^n ds \frac{\mathbf{I}(t_0)}{n!} \\ &= \exp\left(-\int_{t_0}^t b(u)du\right) \left(\int_{t_0}^t a(u)du\right)^{n+1} \frac{\mathbf{I}(t_0)}{(n+1)!}. \quad \square \end{aligned}$$

*Observația 7.18.* Teoria operatorilor pozitivi și propoziția 7.6 implică faptul că

$$\mathbf{H}^{(n)}(\tau) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^n \frac{\int_0^T \mathbf{H}^{(0)}(t)w(t)dt}{\int_0^T u(t)w(t)dt} u(\tau), \quad (7.26)$$

unde funcția proprie  $u$  este dată de propoziția 7.16, iar funcția proprie  $w$  de propoziția 7.14. Dar, din moment ce

$$\mathbf{I}^{(0)}(t) = \exp\left(-\int_{t_0}^t b(s)ds\right) \mathbf{I}(t_0),$$

se poate verifica cu ușurință că

$$\mathbf{H}^{(0)}(t) = (\mathcal{K} \widehat{\delta}_{t_0})(t) \mathbf{I}(t_0),$$

unde  $\widehat{\delta}_{t_0}$  este extensia periodică  $T$  a măsurii Dirac din  $t = t_0$ . Astfel,

$$\int_0^T w(t) \mathbf{H}^{(0)}(t) dt = \int_0^T (\mathcal{K}^* w)(t) \widehat{\delta}_{t_0}(t) dt \mathbf{I}(t_0) = \mathcal{R}_0 w(t_0) \mathbf{I}(t_0).$$

În concluzie, formula (7.26) arată că

$$\mathbf{H}^{(n)}(\tau) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{a(\tau) \exp\left(\int_{t_0}^\tau [a(t)/\mathcal{R}_0 - b(t)] dt\right)}{\int_0^T a(t) dt} \mathbf{I}(t_0),$$

ceea ce implică

$$g(n) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{\int_0^T a(\tau) \exp\left(\int_{t_0}^{\tau} [a(t)/\mathcal{R}_0 - b(t)] dt\right) d\tau}{\int_0^T a(\tau) d\tau} \mathbf{I}(t_0). \quad (7.27)$$

Acest ultim rezultat asimptotic poate fi verificat în exemple numerice: este suficient să folosim formula pentru  $\mathbf{I}^{(n)}(t)$  din propoziția anterioară și să ne amintim că

$$g(n) = \int_{t_0}^{+\infty} a(t) \mathbf{I}^{(n)}(t) dt.$$

### 7.3 Rata de creștere

**Propoziția 7.19.** *Aceleași ipoteze ca în propoziția 7.3. Pentru orice  $\ell > -\beta$ , considerăm operatorul liniar mărginit  $\mathcal{K}_\ell$  pe spațiul  $\mathcal{P}$  definit prin*

$$(\mathcal{K}_\ell v)(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\ell x} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx.$$

*Fie  $\rho(\ell)$  raza spectrală a acestui operator. Să presupunem că există  $\ell_0 > -\beta$  astfel încât  $\rho(\ell_0) > 1$ . Atunci există un număr unic  $\lambda > -\beta$  astfel încât  $\rho(\lambda) = 1$ .*

Numim acest număr  $\lambda$  *rata de creștere*.

*Demonstrație.* Ca și în propoziția 7.4, putem arăta că operatorul  $\mathcal{K}_\ell$  este compact și că

$$\|\mathcal{K}_\ell\|_\infty \leq \frac{\alpha}{\beta + \ell}. \quad (7.28)$$

*Monotonie a aplicației  $s \mapsto \rho(s)$ .* Componentele nucleului matricei kernel  $\mathbf{K}(t, x)$  sunt pozitive sau zero, deci operatorul  $\mathcal{K}_\ell$  este de asemenea pozitiv: dacă  $v_i \geq 0$  pentru orice  $i$ , care observăm că este  $v \geq 0$ , atunci  $\mathcal{K}_\ell v \geq 0$ . În plus,  $\ell_1 \leq \ell_2$  implică faptul că  $\mathcal{K}_{\ell_1} \geq \mathcal{K}_{\ell_2}$ . Monotonicitatea razei spectrale pentru operatori pozitivi și compacti arată că aplicația  $\ell \mapsto \rho(\ell)$  este descrescătoare [79, propoziția 3].

*Continuitatea funcției  $\ell \mapsto \rho(\ell)$ .* Aplicația  $\ell \mapsto \mathcal{K}_\ell$  de la  $] -\beta, +\infty[$  la  $\mathcal{L}(\mathcal{P})$  este continuă, deoarece

$$\begin{aligned} \|\mathcal{K}_\ell - \mathcal{K}_{\ell'}\|_\infty &\leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{+\infty} |e^{-\ell x} - e^{-\ell' x}| \|\mathbf{K}(t, x)\|_1 dx \\ &\leq \alpha \int_0^{+\infty} |e^{-\ell x} - e^{-\ell' x}| e^{-\beta x} dx \xrightarrow{\ell' \rightarrow \ell} 0. \end{aligned}$$

Raza spectrală este continuă pe spațiul operatorilor liniari compacți [26]. Prin urmare, aplicația  $\ell \mapsto \rho(\ell)$  este continuă

*Existența lui  $\lambda$ .* Inegalitatea (7.28) arată că  $\|\mathcal{K}_\ell\|_\infty \rightarrow 0$  când  $\ell \rightarrow +\infty$ . Deoarece  $\rho(\ell) \leq \|\mathcal{K}_\ell\|_\infty$  [24, §2.3.3], avem și  $\rho(\ell) \rightarrow 0$  când  $s \rightarrow +\infty$ . Continuitatea din  $\ell \mapsto \rho(\ell)$  și ipoteza  $\rho(\ell_0) > 1$  implică faptul că există  $\lambda \geq \ell_0$  astfel încât  $\rho(\lambda) = 1$ .

*Log-convexitatea funcției  $\ell \mapsto \rho(\ell)$ .* Să presupunem  $-\beta < \ell_1 < \ell_2$  și

$$\ell = r\ell_1 + (1-r)\ell_2$$

cu  $0 < r < 1$ . Am dori să arătăm

$$\rho(\ell) \leq \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r}.$$

Datorită continuității razei spectrale pe spațiul operatorilor liniari compacți și considerând operatorul asociat nucleului modificat

$$\mathbf{K}_{i,j}^\varepsilon(t,x) = \mathbf{K}_{i,j}(t,x) + \varepsilon e^{-\beta x},$$

este suficient să se demonstreze log-convexitatea cu ipoteza suplimentară că  $\mathcal{K}_\ell$  este puternic pozitivă. Conform teoremei Krein-Rutman, există funcții proprii strict pozitive  $v^{(1)}(t)$  și  $v^{(2)}(t)$  asociate valorilor proprii  $\rho(\ell_1)$  și  $\rho(\ell_2)$  ale operatorilor  $\mathcal{K}_{s_1}$  și  $\mathcal{K}_{s_2}$ . Fie

$$w_i(t) = \left[ v_i^{(1)}(t) \right]^r \left[ v_i^{(2)}(t) \right]^{1-r}.$$

Conform versiunii discrete a inegalității lui Hölder [52, corolarul 8.3.17] cu  $p = 1/r$  și  $q = 1/(1-r)$ ,

$$\begin{aligned} (\mathcal{K}_\ell w)_i(t) &= \int_0^{+\infty} \sum_j e^{-\ell x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) w_j(t-x) dx \\ &= \int_0^{+\infty} \sum_j \left\{ \left[ e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right]^r \right. \\ &\quad \left. \times \left[ e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right]^{1-r} \right\} dx, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{H}_\ell w)_i(t) &\leq \int_0^{+\infty} \left[ \sum_j e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right]^r \\
 &\quad \times \left[ \sum_j e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right]^{1-r} dx.
 \end{aligned}$$

Conform versiunii continue a inegalității lui Hölder [18, teorema IV.6],

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{H}_\ell w)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^{+\infty} \left[ \sum_j e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right] dx \right\}^r \\
 &\quad \times \left\{ \int_0^{+\infty} \left[ \sum_j e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right] dx \right\}^{1-r}.
 \end{aligned}$$

Astfel,

$$(\mathcal{H}_\ell w)_i(t) \leq \left[ \rho(\ell_1) v_i^{(1)}(t) \right]^r \left[ \rho(\ell_2) v_i^{(2)}(t) \right]^{1-r} = \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r} w_i(t).$$

În concluzie, teorema 2.4 din [27] (limita superioară Collatz și Wielandt) implică faptul că  $\rho(\ell) \leq \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r}$

*Unicitatea lui  $\lambda$ .* Să presupunem că există  $\lambda_1 < \lambda_2$  astfel încât  $\rho(\lambda_1) = \rho(\lambda_2) = 1$ . Deoarece aplicația  $\ell \mapsto \rho(\ell)$  este descrescătoare și (log-)convexă, avem  $\rho(\ell) = 1$  pentru orice  $\ell \geq \lambda_1$ . Acest lucru contrazice faptul că  $\rho(\ell) \rightarrow 0$  când  $\ell \rightarrow +\infty$ . Prin urmare, există un singur  $\lambda > -\beta$  astfel încât  $\rho(\lambda) = 1$ .  $\square$

**Corolarul 7.20.** *Aceleași ipoteze. Presupunem existența lui  $\mathcal{R}_0 = \rho(0)$ . Atunci*

$\lambda > 0$  dacă și numai dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ ,

$\lambda = 0$  dacă și numai dacă  $\mathcal{R}_0 = 1$ ,

$\lambda < 0$  dacă și numai dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

*Demonstrație.* Am văzut în demonstrația propoziției 7.19 că aplicația  $\ell \mapsto \rho(\ell)$  este fie strict descrescătoare pe intervalul  $]-\beta; +\infty[$ , fie strict descrescătoare pe un interval  $]-\beta; \lambda_0[$  cu  $\rho(\ell) = 0$  pentru orice  $\ell \geq \lambda_0$ . Acum  $\rho(\lambda) = 1$  și  $\mathcal{R}_0 = \rho(0)$ . Rezultă corolarul.  $\square$

*Observația 7.21.* Dacă  $m = 1$  și nucleul  $K(t, x)$  este dat de formula (7.23), atunci pornind de la ecuația

$$\int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} K(t, x) v(t-x) dx = v(t),$$

arătam, ca în demonstrația propoziției 7.16, că

$$v(t) = c a(t) e^{-\lambda t - \int_0^t b(s) ds + \int_0^t a(s) ds}.$$

Această funcție este pozitivă și T-periodică dacă și numai dacă  $c > 0$  și

$$\lambda = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt - \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt. \quad (7.29)$$

## 7.4 O funcție monotonă

Să luăm exemplul 2 din secțiunea 7.1. Fie  ${}^tA(t, x)$ ,  ${}^tB(t, x)$  și  ${}^tK(t, x)$  matricile transpuse ale matricelor  $A(t, x)$ ,  $B(t, x)$  și  $K(t, x)$ .

**Propoziția 7.22.** *Există o soluție unică tripletă  $(\lambda, v, w)$  a problemelor duble de valori proprii*

$$\frac{\partial v}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial v}{\partial x}(t, x) + \lambda v(t, x) + B(t, x)v(t, x) = 0, \quad \forall t, \forall x > 0, \quad (7.30)$$

$$v(t, 0) = \int_0^{+\infty} A(t, x)v(t, x) dx \quad (7.31)$$

$$v(t + T, x) = v(t, x), \quad v(t, x) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^{+\infty} v_i(t, x) dx dt = 1,$$

$$-\frac{\partial w}{\partial t}(t, x) - \frac{\partial w}{\partial x}(t, x) + \lambda w(t, x) + {}^tB(t, x)w(t, x) = {}^tA(t, x)w(t, 0), \quad (7.32)$$

$$w(t + T, x) = w(t, x), \quad w(t, x) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^{+\infty} v_i(t, x) w_i(t, x) dx = 1.$$

*Demonstrație.* Se notează  $\mathcal{L}v = \lambda v$  ecuația (7.30) și  $\mathcal{L}^*w = \lambda w$  ecuația

(7.32). O integrare prin părți dă

$$\begin{aligned}
 \int_0^T \int_0^{+\infty} \langle \mathcal{L}v, w \rangle dx dt &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \left\langle -\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{\partial v}{\partial x} - \mathbf{B}(t, x)v, w \right\rangle dx dt \\
 &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \left\langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \right\rangle dx dt - \int_0^T \left[ \langle v(t, x), w(t, x) \rangle \right]_{x=0}^{x=+\infty} dt \\
 &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \left\langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \right\rangle dx dt + \int_0^T \langle v(t, 0), w(t, 0) \rangle dt \\
 &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \left\langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \right\rangle dx dt \\
 &\quad + \int_0^T \int_0^{+\infty} \langle \mathbf{A}(t, x)v(t, x), w(t, 0) \rangle dx dt \\
 &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \left\langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w(t, x) + {}^t\mathbf{A}(t, x)w(t, 0) \right\rangle dx dt \\
 &= \int_0^T \int_0^{+\infty} \langle v, \mathcal{L}^*w \rangle dx dt.
 \end{aligned}$$

Ecuțiile (7.30)–(7.31), pe de o parte, și (7.32), pe de altă parte, se reduc la probleme duale de valori proprii

$$\begin{aligned}
 v(t, 0) &= \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} \mathbf{K}(t, x)v(t-x, 0) dx, \\
 w(t, 0) &= \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} {}^t\mathbf{K}(t+x, x)w(t+x, 0) dx,
 \end{aligned}$$

ale căror proprietăți rezultă din propoziția 7.19 și din teorema Krein-Rutman.  $\square$

Următoarea propoziție este analogul în timp continuu al propoziției 6.20.

**Propoziția 7.23.** Fie  $F: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  o funcție convexă. Să presupunem că  $\mathbf{I}(t, x)$  este o soluție a sistemului (7.9)–(7.10). Fie

$$\mathcal{F}(t) = \sum_i \int_0^{+\infty} w_i(t, x) v_i(t, x) F \left( \frac{\mathbf{I}_i(t, x) e^{-\lambda t}}{v_i(t, x)} \right) dx. \quad (7.33)$$

Atunci  $\frac{d\mathcal{F}}{dt} \leq 0$  pentru orice  $t > 0$ .

*Demonstrație.* Fie

$$\mu_{i,j}(t, x) = \frac{\mathbf{A}_{i,j}(t, x) v_j(t, x)}{v_i(t, 0)}, \quad \phi_j(t, x) = \frac{\mathbf{I}_j(t, x) e^{-\lambda t}}{v_j(t, x)}. \quad (7.34)$$



Vom arăta că

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = & \sum_i w_i(t,0) v_i(t,0) \left\{ F \left( \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} \phi_j dx \right) - \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} F(\phi_j) dx \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{ F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j) F'(\phi_i) \} dx, \quad (7.35) \end{aligned}$$

unde, pentru simplificare, nu repetăm că funcțiile depind de  $(t, x)$ . Într-adevăr, derivata funcției (7.33) este

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = & \sum_i \int_0^{+\infty} \left\{ \left[ \frac{\partial w_i}{\partial t} v_i + w_i \frac{\partial v_i}{\partial t} \right] F \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \right. \\ & \left. + w_i v_i F' \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \left[ \frac{\partial I_i}{\partial t} - \lambda I_i - \frac{I_i}{v_i} \frac{\partial v_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \right\} dx. \end{aligned}$$

Înlocuind  $\partial I_i / \partial t$ ,  $\partial v_i / \partial t$  și  $\partial w_i / \partial t$  prin (7.9), (7.30) și (7.32), se obține pentru  $d\mathcal{F} / dt$  expresia

$$\begin{aligned} \sum_i \int_0^{+\infty} \left\{ \left[ -\frac{\partial w_i}{\partial x} + \lambda w_i + \sum_j w_j B_{j,i} - \sum_j w_j(t,0) A_{j,i} \right] v_i F \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \right. \\ - w_i \left[ \frac{\partial v_i}{\partial x} + \lambda v_i + \sum_j B_{i,j} v_j \right] F \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \\ - w_i v_i F' \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \left[ \frac{\partial I_i}{\partial x} + \sum_j B_{i,j} I_j \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \\ \left. + w_i v_i F' \left( \frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \frac{I_i}{v_i} \left[ \frac{\partial v_i}{\partial x} + \sum_j B_{i,j} v_j \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \right\} dx. \end{aligned}$$

Introducând notația  $\phi_j$  din (7.34), grupând termenii care conțin derivate în raport cu  $x$  pe de o parte și termenii care conțin  $B_{i,j}$  pe de altă parte, și schimbând indicii  $i$  și  $j$  în sumele care conțin  $B_{j,i}$  și  $A_{j,i}$ , obținem

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = & - \sum_i \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial x} [w_i v_i F(\phi_i)] dx - \sum_{i,j} w_i(t,0) \int_0^{+\infty} A_{i,j} v_j F(\phi_j) dx \\ & + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{ F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j) F'(\phi_i) \} dx. \end{aligned}$$

Integrând prima integrală, obținem

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = & \sum_i w_i(t,0)v_i(t,0) \left\{ F(\phi_i(t,0)) - \int_0^{+\infty} \sum_j \frac{A_{i,j}v_j}{v_i(t,0)} F(\phi_j) dx \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{ F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j)F'(\phi_i) \} dx. \end{aligned}$$

Aceasta conduce la relația (7.35) dacă luăm în considerare condiția de margine (7.10), care arată că

$$\phi_i(t,0) = \frac{I_i(t,0)e^{-\lambda t}}{v_i(t,0)} = \int_0^{+\infty} \sum_j \frac{A_{i,j}(t,x)v_j(t,x)}{v_i(t,0)} \frac{I_j(t,x)e^{-\lambda t}}{v_j(t,x)} dx.$$

Să ne întoarcem la demonstrație. Inegalitatea lui Jensen [19, p. 301], folosind că

$$\int_0^{+\infty} \left( \sum_j \mu_{i,j} \right) dx = 1,$$

și versiunea sa discretă arată că

$$\begin{aligned} F \left( \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} \phi_j dx \right) & \leq \int_0^{+\infty} F \left( \frac{\sum_j \mu_{i,j} \phi_j}{\sum_j \mu_{i,j}} \right) \left( \sum_j \mu_{i,j} \right) dx \\ & \leq \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} F(\phi_j) dx. \end{aligned}$$

Așadar, prima linie din relație (7.35) este negativă. A doua linie este de asemenea negativă deoarece termenul cu  $i = j$  se anulează și deoarece pentru  $i \neq j$ , convexitatea lui  $F$  implică faptul că expresia din interiorul parantezelor este pozitivă în timp ce  $B_{i,j} \leq 0$ ,  $w_i \geq 0$  și  $v_j \geq 0$ . Prin urmare  $\frac{d\mathcal{F}}{dt} \leq 0$ .  $\square$

**Propoziția 7.24.** Fie  $I(t,x)$  soluția lui (7.9)-(7.10) cu condiția inițială  $I(0,x)$ . Fie

$$c = \sum_k \int_0^{+\infty} I_k(0,x) w_k(0,x) dx.$$

Atunci

$$\sum_k \int_0^{+\infty} \left| I_k(t,x) e^{-\lambda t} - c v_k(t,x) \right| w_k(t,x) dx \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (7.36)$$

*Demonstrație.* Să observăm că

$$I_k(t,x) - c v_k(t,x) e^{\lambda t}$$

este o soluție a ecuațiilor liniare (7.9)–(7.10). Aplicând propoziția 7.23 la această soluție cu funcția convexă  $F(x) = |x|$ , obținem că  $\mathcal{F}(t)$ , partea stângă a (7.36), scade it cu timpul  $t$  și astfel converge la o limită  $\ell$ . Faptul că  $\ell = 0$  se demonstrează cu argumente similare celor din [50, p. 1259].  $\square$

### 7.5 Anexă: sisteme cooperative periodice

**Propoziția 7.25.** Fie  $m \geq 2$  un număr întreg,  $M : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$  o funcție continuă T-periodică astfel încât

$$\forall i \neq j, \forall t \in \mathbb{R}, \quad M_{i,j}(t) \geq 0.$$

Să presupunem că matricea  $M(0)$  este ireductibilă. Următoarele două condiții sunt echivalente:

(i) există  $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$  o soluție periodică T neidentice zero a sistemului

$$\frac{dX}{dt} = M(t)X$$

cu  $X(t) \geq 0$  pentru orice  $t \in \mathbb{R}$ ;

(ii) soluția matriceală  $\Phi(t)$  a aceluiași sistem cu condiția inițială  $\Phi(0) = \mathcal{I}$  verifică

$$\rho(\Phi(T)) = 1.$$

*Demonstrație.* Deoarece matricea  $M(0)$  este ireductibilă, toate componentele matricei  $\Phi(t)$  sunt strict pozitive pentru orice  $t > 0$  (propoziția 2.8).

Să presupunem (i). Deoarece  $X(0) = X(T)$ , avem

$$\Phi(T)X(T) = \Phi(T)X(0) = X(T).$$

Acum  $X(T) \geq 0$  și  $X(T) \neq 0$ . Prin urmare,  $X(T)$  este un vector propriu pozitiv al matricei  $\Phi(T)$ , care este ireductibilă. Propoziția 3.20 arată că valoarea proprie corespunzătoare, și anume 1, este raza spectrală.

Să presupunem (ii). Având în vedere teorema Perron-Frobenius, există un vector  $v$  cu componente strict pozitive astfel încât  $\Phi(T)v = \rho(\Phi(T))v = v$ . Să presupunem  $X(t) = \Phi(t)v$ . Componentele din  $X(t)$  sunt strict pozitive pentru orice  $t > 0$ . În plus,

$$\frac{dX}{dt} = \frac{d\Phi}{dt}v = M(t)\Phi(t)v = M(t)X(t)$$

și

$$X(T) = \Phi(T)v = v = \Phi(0)v = X(0).$$

În concluzie,  $X(t)$  este T-periodică.  $\square$

## 7.6 Anexa: teorema Krein-Rutman

Pentru demonstrarea următoarelor două teoreme, vezi [25, p. 221].

**Teorema 7.26.** (teorema Krein-Rutman). Fie  $X$  un spațiu Banach real. Fie  $C \subset X$  un subansamblu închis, cu interiorul  $\mathring{C} \neq \emptyset$ , astfel încât

- (i)  $0 \in C$ ;
- (ii)  $\forall u \in C, \forall v \in C, \forall \alpha \geq 0, \forall \beta \geq 0, \alpha u + \beta v \in C$ ;
- (iii)  $u \in C$  și  $-u \in C \Rightarrow u = 0$ ;
- (iv)  $X = C - C$ .

Fie  $\mathcal{K} \in \mathcal{L}(X)$  un operator compact și puternic pozitiv:

$$\forall u \in C \setminus \{0\}, \mathcal{K}u \in \mathring{C}.$$

Atunci raza spectrală  $\rho(\mathcal{K})$  este o valoare proprie simplă a  $\mathcal{K}$  și există un vector propriu asociat în  $\mathring{C}$ . Toate celelalte valori proprii sunt strict mai mici în modul decât  $\rho(\mathcal{K})$ .

**Teorema 7.27.** (teorema Krein-Rutman, versiunea slabă). Fie  $X$  un spațiu Banach real. Fie  $C \subset X$  un subansamblu închis care satisface condițiile (i), (ii), (iii) și (iv) din teorema anterioară. Fie  $\mathcal{K} \in \mathcal{L}(X)$  un operator compact astfel încât  $\rho(\mathcal{K}) > 0$ . Atunci există  $u \in C$  astfel încât  $u \neq 0$  și  $\mathcal{K}u = \rho(\mathcal{K})u$ .

## Capitolul 8

### O boală cu transmitere prin vectori biologici, cu caracter sezonier

*Leishmanioza cutanată este o boală transmisă de insecte (muștele de nisip). În acest capitol, este dezvoltat un model matematic care ia în considerare caracterul sezonier al populației de vectori și distribuția perioadei de incubație la om. Parametrii sunt adaptați la datele din provincia Chichaoua din Maroc. Numeric, găsim  $\mathcal{R}_0 \approx 1,9$ . Modelul sugerează că epidemia s-ar opri dacă populația de vectori ar fi împărțită cu  $(\mathcal{R}_0)^2$ . În acest studiu a fost propusă o generalizare a definiției reproductivității  $\mathcal{R}_0$  pentru mediile periodice.*

#### 8.1 O epidemie de leishmanioză în Maroc

Leishmanioza este un complex de boli transmise prin vectori și cauzate de protozoarele din genul *Leishmania*. Parazitul se transmite la om prin înțepăturile muștelor de nisip femele. Boala este endemică în multe părți din Africa, America de Sud, America Centrală, Europa de Sud, Asia și Orientul Mijlociu. Leishmanioza are patru forme principale din punct de vedere epidemiologic, în funcție de faptul că leishmanioza este viscerală sau cutanată și dacă transmiterea este zoonotică sau antroponotică. În formele antroponotice, oamenii sunt singura sursă de infecție pentru vectorii de muște de nisip. În ciclurile de transmitere zoonotică, animalele sunt rezervoare care mențin și răspândesc paraziții. În fiecare an, la nivel mondial, se înregistrează aproximativ 500.000 cazuri noi de leishmanioză viscerală și între 1 și 1,5 milioane de cazuri de leishmanioză cutanată. Leishmanioza viscerală este fatală dacă nu este tratată. Leishmanioza cutanată se vindecă, de obicei, de la sine, dar poate lăsa cicatrici desfigurante.

Conform Ministerului marocan al Sănătății Publice [51], leishmanioza cutanată antroponotică cauzată de *Leishmania tropica* a fost o boală emergentă în provincia Chichaoua la începutul anilor 2000: 1.877 de cazuri au fost raportate oficial între începutul anului 2000 și sfârșitul anului 2004. Figura 8.1 arată evoluția lunară a numărului de cazuri raportate în orașul Imintanoute, care a reprezentat aproximativ 80 % din cazurile din provincie, între începutul anului 2001 și sfârșitul anului 2004. Câteva cazuri (43 în total) au fost observate în 2000, dar raportul lunar detaliat nu este disponibil.

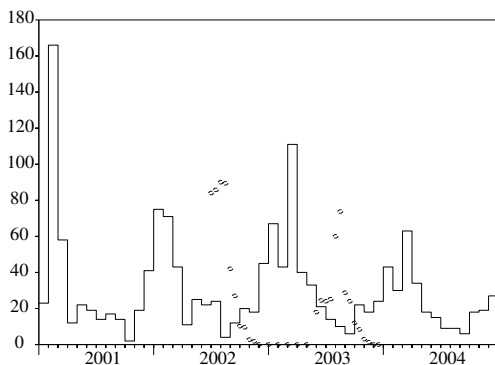


Figura 8.1: Numărul lunar de cazuri raportate de leishmanioză cutanată în Imintanoute în provincia Chichaoua, Maroc, între 2001 și 2004 [curbă în trepte]. Evoluția populației de *Phlebotomus sergenti*, conform lui Souad Guernaoui [cercuri mici, scală ne semnificativă].

Un studiu de teren a arătat că muștele de nisip din specia *Phlebotomus sergenti* au fost responsabile de transmitere și că transmiterea a fost antroponotică: nu a fost detectat niciun rezervor animal, cum ar fi câinii, pentru acest focar special. Figura 8.1 prezintă, de asemenea, estimările populației de *Phlebotomus sergenti* obținute cu capcane o dată sau de două ori pe lună, din iunie 2002 până în decembrie 2003. Populația de vectori scade la zero între decembrie și mai. Acest lucru se datorează ciclului de viață special al muștelor de nisip din această regiune: în aceste luni, doar ouăle și larvele supraviețuiesc ascunse în sol. Când temperatura crește la începutul fiecărei veri, larvele se metamorfozează în adulți zburători. Metamorfoza se oprește la revenirea sezonului rece.

Obiectivul acestui capitol este de a dezvolta un model matematic al acestei

epidemii, de a estima unii parametri ai ciclului de transmitere și de a estima reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , care măsoară efortul necesar pentru a opri epidemia. Acest studiu particular a condus la o nouă definiție a reproductivității  $\mathcal{R}_0$  într-un mediu periodic, ca fiind raza spectrală a unui operator integral (definiția 7.5) și la formula explicită în cazul special al propoziției 7.14.

În ceea ce privește modelul, sunt subliniate două aspecte. În primul rând, există fluctuații sezoniere puternice în populația de vectori; cele mai simple modele se obțin presupunând că populația de vectori este periodică, cu o perioadă egală cu un an. În al doilea rând, există o întârziere de câteva luni între infecție, care are loc vara sau toamna, când populația de vectori este diferită de zero, și debutul cazurilor simptomatice, care este la cel mai înalt nivel iarna și primăvara (fig. 8.1).

Secțiunea 8.2 prezintă sistemul de ecuații diferențiale utilizat pentru a modela epidemia. Secțiunea 8.3 analizează modelul, în special stabilitatea stării fără infecție. Secțiunea 8.4 prezintă o simulare cu parametri ajustați la datele epidemice din orașul Imintanoute. La final, se estimează reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  pentru această epidemie particulară.

## 8.2 Model

Notăm prin:

- $s(t)$ : numărul de muște de nisip susceptibile la momentul  $t$ ;
- $i(t)$ : numărul de muște de nisip infectate;
- $S(t)$ : numărul de oameni susceptibili;
- $I(t, x)$ : oameni infectați la momentul  $t$ , structurați în funcție de timpul  $x$  scurs de la infectare;
- $R(t)$ : numărul de oameni care sunt imuni.

Pentru a simplifica modelul, nu se ia în considerare perioada de timp în care oamenii sau vectorii sunt infectați, dar nu sunt încă infecțioși. Grupul „imun” de oameni conține atât persoane ale căror leziuni au apărut recent și au fost acoperite de țesut, cât și persoane ale căror leziuni s-au vindecat și care sunt imune. Cazurile raportate sunt cele care intră în compartiment R. Se presupune că leziunile sunt acoperite imediat ce apar; aceasta este, evident, o simplificare a situației reale. Numărul total de oameni infectați este

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) dx.$$

Notăm prin

- $N = S(t) + I(t) + R(t)$ : populația umană totală;
- $p(t) = s(t) + i(t)$ : populația totală de muște de nisip;
- $\Lambda(t)$ : rata de apariție a muștelor de nisip;
- $\mu$ : mortalitatea muștelor de nisip;
- $\alpha$ : frecvența mușcăturilor de muște de nisip;
- $b(x)$ : rata de progres de la infecție la imunitate la om;
- $\gamma$ : rata de pierdere a imunității;
- $q$ : probabilitatea de transmitere a leishmaniozei de la o muscă de nisip la un om printr-o înțepătură;
- $\hat{q}$ : probabilitatea de transmitere a leishmaniozei de la un om la o muscă de nisip în momentul unei înțepături.

Modelul constă în următoarele ecuații:

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - \mu s(t) - \alpha \hat{q} s(t) \frac{I(t)}{N}, \quad (8.1)$$

$$\frac{di}{dt} = \alpha \hat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (8.2)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} + \gamma R(t), \quad (8.3)$$

$$I(t, 0) = \alpha q i(t) \frac{S(t)}{N}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x) I(t, x), \quad (8.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x) I(t, x) dx - \gamma R(t), \quad (8.5)$$

cu condițiile inițiale  $s(0)$ ,  $i(0)$ ,  $S(0)$ ,  $I(0, x)$  și  $R(0)$ . Ținem cont că

$$p(t) = s(t) + i(t)$$

verifică

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t) \quad (8.6)$$

și că  $N = S(t) + I(t) + R(t)$  rămâne constantă. Dacă  $\psi(x)$  este distribuția de probabilitate a timpului scurs de la infecție până la apariția simptomelor la



om și dacă  $\sigma(x)$  este probabilitatea de a nu dezvolta simptome în  $x$  unități de timp după infecție, atunci

$$\sigma(x) = 1 - \int_0^x \psi(y) dy = \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right). \quad (8.7)$$

Astfel,

$$b(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y) dy}.$$

### 8.3 Analiză

Să presupunem că  $\Lambda(t)$  este o funcție periodică cu perioada  $T$ . Atunci sistemul (8.1)–(8.5) are o soluție periodică fără boală, dată de  $s(t) = p(t)$ ,  $i(t) = 0$ ,  $S(t) = N$  și  $I(t) = R(t) = 0$ , unde  $p(t)$  este singura soluție periodică a ecuației (8.6). Stabilitatea sa este studiată prin liniarizarea sistemului. Se obține

$$\frac{di}{dt} \approx \alpha \hat{q} p(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (8.8)$$

$$I(t, 0) \approx \alpha q i(t), \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x) I(t, x). \quad (8.9)$$

Acest sistem include atât o ecuație diferențială liniară, cât și o ecuație cu derivate parțiale liniară. Pentru simetrie, să introducem funcția  $i(t, x)$ , unde  $x$  este timpul scurs de la infectarea muștelor de nisip. Fie

$$J(t, x) = (i(t, x), I(t, x)).$$

Scriind = în loc de  $\approx$  pentru sistemul liniarizat, avem

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial J}{\partial x}(t, x) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -b(x) \end{pmatrix} J(t, x) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} \\ \alpha q & 0 \end{pmatrix} \int_0^{+\infty} J(t, x) dx. \end{aligned}$$

Astfel,

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} e^{-\int_0^x b(y) dy} \\ \alpha q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix} J(t-x, 0) dx \\ &+ \int_t^{+\infty} \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} e^{-\int_{x-t}^x b(y) dy} \\ \alpha q e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J(0, x-t) dx. \end{aligned}$$

Să presupunem că

$$h(t) = J(t, 0).$$

Aceasta este o funcție vectorială ale cărei componente reprezintă numărul de noi infecții pe unitate de timp, adică incidența. Atunci ecuația de mai sus este o ecuație de reînnoire, de forma

$$h(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t, x) h(t-x) dx + h_0(t), \quad (8.10)$$

unde  $\mathbf{K}(t, x)$  este  $T$ -periodică în  $t$  și  $h_0(t)$  este o funcție dată. Să notăm faptul că coeficientul  $K_{i,j}(t, x)$  din rândul  $i$  și coloana  $j$  din matricea  $\mathbf{K}(t, x)$  este numărul așteptat de indivizi de tip  $i$  (vectorii sunt de tip 1, oamenii sunt de tip 2) pe care un individ infectat de tip  $j$  îi va infecta într-o unitate de timp, la momentul  $t$ , dacă a fost infectat la momentul  $t-x$ .

Fie  $\mathcal{P}$  ansamblul funcțiilor continue  $T$ -periodice cu valori în  $\mathbb{R}^2$ . Am văzut în Capitolul 7 că

$$h(t) \sim e^{\lambda t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty,$$

unde  $\lambda$  este un număr real și  $v \in \mathcal{P}$  este o funcție nenegativă, nu identic zero, astfel încât

$$v(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx. \quad (8.11)$$

Mai precis, există un singur număr real  $\lambda$  pentru care putem găsi un astfel de element al lui  $\mathcal{P}$  care este pozitiv și care nu este identic zero.

Fie  $\mathcal{R}_0$  raza spectrală a operatorului liniar  $\mathcal{K}$ , care asociază lui  $v \in \mathcal{P}$  funcția

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

care se află, de asemenea, în  $\mathcal{P}$ . Conform teoremei Krein-Rutman, există  $u \in \mathcal{P}$ , cu componente strict pozitive, astfel încât

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) u(t-x) dx = \mathcal{R}_0 u(t). \quad (8.12)$$

În plus,  $\mathcal{R}_0$  are proprietățile unui prag epidemic:  $\lambda > 0$  dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , iar  $\lambda < 0$  dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

Dacă funcția  $p(t)$  este o constantă  $p$ , atunci  $\mathbf{K}(t, x)$  nu depinde de  $t$ . În acest caz, se consideră funcția  $u(t)$  constantă egală cu un vector propriu pozitiv al matricei pozitive

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx,$$

care este matricea următoarei generații. Vedem că  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a acestei matrice. Mai precis, obținem formula

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \widehat{q}}{N}} \times \frac{p}{\mu} \int_0^{+\infty} \sigma(x) dx, \quad (8.13)$$

în care apare produsul dintre numărul mediu de oameni infectați de o muscă de nisip infectată ( $\alpha q/\mu$ ) și numărul mediu de muște de nisip infectate de un om infectat,

$$\frac{\alpha \widehat{q} p}{N} \int_0^{+\infty} \sigma(x) dx.$$

Dacă funcția  $p(t)$  nu este constantă, ci T-periodică, să luăm  $u = (u_1, u_2)$ . Atunci problema valorilor proprii (8.12) se scrie

$$\begin{aligned} \frac{\alpha \widehat{q} p(t)}{N} \int_0^{+\infty} \sigma(x) u_2(t-x) dx &= \mathcal{R}_0 u_1(t) \\ \alpha q \int_0^{+\infty} e^{-\mu x} u_1(t-x) dx &= \mathcal{R}_0 u_2(t). \end{aligned}$$

Să introducem a doua ecuație în prima. Observăm că, dacă  $r_0$  este astfel încât să existe o funcție T-periodică  $u_1(t)$ , pozitivă și neidentic-zero, care verifică

$$p(t) \int_0^{+\infty} \sigma(x) \int_0^{+\infty} e^{-\mu y} u_1(t-x-y) dy dx = r_0 u_1(t), \quad (8.14)$$

atunci

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \widehat{q}}{N}} \times r_0. \quad (8.15)$$

Formula (8.15) generalizează formula clasică (8.13) pentru bolile vectoriale cu o populație periodică de vectori. De notat faptul că  $r_0$  este o funcție complicată de  $p(t)$ ,  $\sigma(x)$  și  $\mu$ . În mod clar,  $r_0$  este o funcție descrescătoare în  $\mu$ . Dacă, în plus,  $p(t)$  este înlocuit cu  $\varepsilon p(t)$ , atunci  $r_0$  devine  $\varepsilon r_0$ . Astfel, concluzia clasică potrivit căreia o boală vectorială poate fi eradicată dacă populația de vectori este divizibilă prin  $(\mathcal{R}_0)^2$ , care este valabilă a priori numai pentru o populație constantă de vectori, rămâne adevărată și dacă populația de vectori este periodică, cu condiția să se utilizeze definiția  $\mathcal{R}_0$  de mai sus.

Pentru a evita confuzia, menționăm faptul că unii autori notează  $\mathcal{R}_0$  ceea ce aici ar fi  $(\mathcal{R}_0)^2$ .

## 8.4 Simulare și estimare a reproductivității

Dorim să estimăm parametrii modelului. Populația totală a orașului Imintanoute este de aproximativ 5.000 locuitori. Cu toate acestea, unele părți ale orașului sunt mai afectate decât altele, deoarece muștele de nisip preferă locurile în care își pot depune ouăle, de exemplu, lângă gropile de gunoi. Există un singur grup omogen în modelul nostru. O modalitate de abordare a acestei probleme este de a considera faptul că populația susceptibilă inițială  $N$  este necunoscută, dar cu constrângerea  $N \leq 5.000$ , și trebuie determinată atunci când se potrivește curba epidemică pe date.

Speranța de viață  $1/\mu$  a unui adult este de aproximativ 10 zile. Prin urmare, se alege  $\mu = 3$  pe lună.

Datele din figura 8.1 arată fluctuațiile sezoniere ale populației de vectori la o constantă multiplicativă între iunie 2002 și decembrie 2003. Populația periodică a modelului nostru se bazează pe datele din perioada ianuarie – decembrie 2003. Populația de vectori între iunie și decembrie 2002 nu a fost, bineînțeles, strict aceeași cu cea dintre iunie și decembrie 2003, deoarece, de exemplu, temperatura medie lunară poate fi fost ușor diferită de la un an la altul. Să notăm cu  $p_{\max}$  numărul maxim de muște de nisip într-un an și să presupunem că

$$\bar{p}(t) = \frac{p(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{\Lambda}(t) = \frac{\Lambda(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{s}(t) = \frac{s(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{i}(t) = \frac{i(t)}{p_{\max}}.$$

Să presupunem că rata de apariție lunară a muștei de nisip  $\bar{\Lambda}(t)$  este o funcție în scară, cu lățimea diviziunii egală cu timpul dintre două observații ale populației de muște de nisip. Înălțimile salturilor sunt ușor de ajustat astfel încât  $\bar{p}(t)$  dat de

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t) \quad (8.16)$$

coincide cu datele (fig. 8.2a și 8.2b). Mai precis, dacă  $\theta_k < \theta_{k+1}$  sunt două momente de observare succesive, atunci

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (8.17)$$

pe intervalul  $]\theta_k; \theta_{k+1}[$ . Această alegere se dovedește a fi compatibilă cu datele, deoarece am găsit

$$\bar{\Lambda} \geq 0$$

pe fiecare interval, cu excepția, bineînțeles, a ultimului interval de la sfârșitul sezonului de transmitere, pentru care am luat  $\bar{p}(\theta_k) > 0$  și  $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$  și pentru care am luat  $\bar{\Lambda}(t) = 0$ .

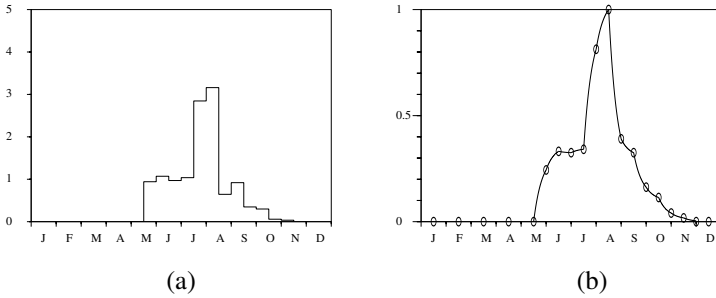


Figura 8.2: (a): rata de apariție a muștelor de nisip  $\bar{\Lambda}(t)$ . (b): populația de muște de nisip  $\bar{p}(t)$ . Curba este calculată cu ajutorul ecuației (8.16).

Să presupunem că la  $t = 0$ , să zicem la începutul anului 2000, un om importă infecția în populația susceptibilă. În acel moment, populația de vectori este zero. Condiția inițială este:  $s(0) = 0$ ,  $i(0) = 0$ ,  $S(0) = N - 1$ ,  $I(0, x) = \delta_{x=0}$  (masa Dirac în  $x = 0$ ) și  $R(0) = 0$ .

Pentru a determina  $b(x)$ , se presupune că distribuția de probabilitate  $\psi(x)$  a timpului dintre infecție și simptome la om este o distribuție Gamma:

$$\psi(x) = a^v x^{v-1} e^{-ax} / \Gamma(v). \tag{8.18}$$

Pentru calculele numerice, să remarcăm faptul că pentru  $x \rightarrow +\infty$ ,

$$b(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y) dy} \approx -\frac{\psi'(x)}{\psi(x)} = a - \frac{v-1}{x}.$$

Se consideră sistemul (8.1)–(8.5). Se împart primele două ecuații cu  $p_{\max}$ . Se obține

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \alpha \hat{q} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{N}, \tag{8.19}$$

$$\frac{d\bar{i}}{dt} = \alpha \hat{q} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{N} - \mu \bar{i}(t), \tag{8.20}$$

$$\tag{8.21}$$

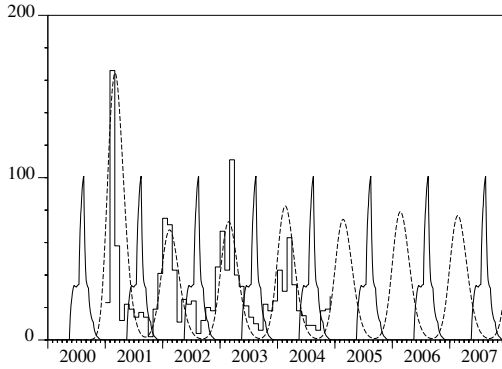


Figura 8.3: Numărul lunar de cazuri noi de leishmanioză cutanată calculată cu ajutorul modelului [linia punctată] și numărul de cazuri raportate [funcția scară]. De asemenea, este prezentată și populația de muște de nisip [în bold, scală arbitrară].

și

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{N} + \gamma R(t), \quad (8.22)$$

$$I(t, 0) = \alpha q p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{N}, \quad (8.23)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x)I(t, x), \quad (8.24)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x)I(t, x) dx - \gamma R(t). \quad (8.25)$$

Astfel, din moment ce  $\bar{\Lambda}(t)$  și  $\mu$  sunt cunoscute, singurii parametri necunoscuți sunt:  $N$ , produsul  $\alpha \hat{q}$ , produsul  $\alpha q p_{\max}$ ,  $\gamma$  și cei doi parametri  $a$  și  $v$ , care definesc  $b(x)$ . Reamintim că, pentru distribuția Gamma,  $v/a$  reprezintă media și  $\sqrt{v}/a$  abaterea standard.

Sistemul (8.19)–(8.25) a fost simulat cu diferite valori ale parametrilor. Se observă o potrivire destul de bună a numărului de cazuri raportate în fiecare lună între ianuarie 2001 și decembrie 2004, adică a datelor din figura 8.1, cu  $N = 800$ ,  $\alpha \hat{q} = 1,1$  pe lună,  $\alpha q p_{\max} = 16.230$  pe lună,  $1/\gamma = 1,2$  an,  $v/a = 6$  lună și  $\sqrt{v}/a = 1,5$  lună (fig. 8.3).

Folosind aceste valori ale parametrilor, se poate calcula numeric reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , definită în secțiunea anterioară. În primul rând, pentru a

simplifica ecuația (8.14), folosim schimbarea de variabilă  $\theta = x + y$  pentru a obține

$$p(t) \int_0^{+\infty} \sigma(x) e^{\mu x} \int_x^{+\infty} e^{-\mu \theta} u_1(t - \theta) d\theta dx = r_0 u_1(t).$$

Integrăm prin părți și observăm că termenul integrat dispare. Ajungem la

$$p(t) \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx = r_0 u_1(t), \quad (8.26)$$

unde

$$g(x) = e^{-\mu x} \int_0^x e^{\mu y} \sigma(y) dy. \quad (8.27)$$

Deoarece  $u_1(t)$  este T-periodică, observăm că

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx &= \int_{-\infty}^t g(t - \theta) u_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t g(t - \theta) u_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^{+\infty} \int_0^T g(t + (n + 1)T - \theta) u_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t \bar{g}(t - \theta) u_1(\theta) d\theta + \int_t^T \bar{g}(t - \theta + T) u_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

unde am notat

$$\bar{g}(x) = \sum_{n=0}^{+\infty} g(x + nT). \quad (8.28)$$

Deci, problema valorilor proprii (8.26) este echivalentă cu problema

$$p(t) \left\{ \int_0^t \bar{g}(t - \theta) u_1(\theta) d\theta + \int_t^T \bar{g}(t - \theta + T) u_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 u_1(t), \quad (8.29)$$

care poate fi ușor de aproximat, deoarece conține doar valorile lui  $u_1(t)$  pe intervalul  $[0; T]$ . Într-adevăr, fie  $n$  un număr întreg suficient de mare. Fie  $t_i = (i - 1)T/n$   $i = 1, \dots, n$  și fie  $\bar{\rho}_0$  raza spectrală a problemei valorilor proprii matriciale

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{n} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} \bar{g}(t_i - t_j) U_j + \sum_{j=i}^n \bar{g}(t_i - t_j + T) U_j \right\} = \bar{\rho}_0 U_i, \quad (8.30)$$

care este de forma  $\mathcal{M} U = \bar{\rho}_0 U$ , unde  $\mathcal{M}$  este o matrice de ordinul  $n$  cu coeficienți pozitivi sau zero și  $U = (U_1, \dots, U_n)$ . Luând în considerare relația (8.15) dintre  $\mathcal{R}_0$  și  $r_0$ , concluzionăm că

$$\sqrt{(\alpha \hat{q}) \times (\alpha q p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / N} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \mathcal{R}_0.$$

Tabela 8.1: Estimarea reproductivității  $\mathcal{R}_0$  în funcție de numărul  $n$  de puncte de discretizare ale intervalului  $[0; T]$ , care reprezintă un an.

$n$	25	50	100	200	400
$\mathcal{R}_0$	1,90	1,93	1,94	1,94	1,94

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 8.1.

În practică, calculăm termenii din (8.30) după cum urmează:

- Pentru populația normalizată de vectori  $\bar{p}(t_i)$ , ecuația  $d\bar{p}/dt = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  și ipoteza că  $\bar{\Lambda}(t)$  este o funcție scară dată de formula (8.17) implică faptul că

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k/\mu] + \bar{\Lambda}_k/\mu$$

dacă  $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$ . Reamintim că  $\bar{p}(t)$  este prezentat în figura 8.2(b).

- Pentru funcția  $\bar{g}(x)$ , trunchiem suma (8.28), păstrând doar primii doi termeni. Dacă se iau mai mult de doi termeni în sumă, nu se schimbă niciunul dintre numerele din tabelul 8.1. Pentru funcția  $g(x)$ , care este folosită pentru a calcula  $\bar{g}(x)$ , folosim ecuațiile (8.7) și (8.27), apoi o integrare prin părți, pentru a obține forma mai convenabilă

$$g(x) = \left[ e^{-\mu x} \int_0^x e^{\mu y} \psi(y) dy + 1 - e^{-\mu x} - \int_0^x \psi(y) dy \right] / \mu.$$

- Raza spectrală  $\bar{\rho}_0$  este calculată cu ajutorul unui software precum Scilab.

În cele din urmă, se pare că  $\mathcal{R}_0 \approx 1,94$  (să zicem 1,9). Epidemia ar putea fi oprită dacă populația de vectori ar fi redusă de un factor ( $\mathcal{R}_0$ )<sup>2</sup>  $\approx 3,8$ . S-a verificat numeric faptul că o simulare a sistemului (8.19)–(8.25) de ecuații cu derivate parțiale cu produsul  $\alpha q p_{\max}$  împărțit la 3,7 conduce în continuare la o epidemie, în timp ce nu va exista epidemie dacă acest produs este împărțit la 3,9. Dacă, în loc să se folosească metoda oarecum complicată din această secțiune, s-ar fi folosit o formulă aproximativă (8.13) cu simbolul  $p$  înlocuit cu media lui  $p(t)$ , s-ar fi obținut  $\mathcal{R}_0 \approx 2,8$ , ceea ce ar fi supraestimat efortul necesar pentru a opri epidemia.

În prezent, nu există niciun medicament profilactic sau vaccin care să poată fi utilizat pentru a preveni leishmanioza. Locurile de apariție a muștelor



de nisip sunt în general necunoscute. Eforturile de control care se concentrează doar asupra stadiilor incipiente nu sunt, în general, fezabile. Prin urmare, controlul leishmaniozei se bazează pe măsuri de reducere a densității muștelor de nisip. O astfel de reducere poate fi obținută prin utilizarea de insecticide.

## Capitolul 9

### Aproximarea reproductivității

*Obiectivul principal al acestui capitol este de a obține o formulă aproximativă în doi termeni pentru reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  a unei boli transmise prin vectori a cărei populație de vectori suferă mici fluctuații sezoniere, de forma  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  cu  $|\varepsilon| \ll 1$ . Primul termen este similar cu cel obținut în cazul unei populații constante  $p$ , dar cu  $p$  înlocuit cu media  $p_0$  a populației de vectori. Corecția relativă maximă datorată celui de-al doilea termen este  $\varepsilon^2/16$  și tinde întotdeauna să scadă  $\mathcal{R}_0$ . Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a unui operator integral. Comparăm patru metode numerice pentru calculul lui  $\mathcal{R}_0$ , folosind ca exemplu un model pentru epidemia de chikungunya din Insula Réunion în 2005–2006. Formulele aproximative și metodele numerice pot fi utilizate pentru multe alte modele epidemiologice care iau în considerare sezonabilitatea.*

#### 9.1 O epidemie de chikungunya în Réunion

Din martie 2005, o epidemie de chikungunya a afectat pentru prima dată insula Réunion din Oceanul Indian. După un vârf inițial de peste 400 de cazuri noi pe săptămână în mai 2005, epidemia a încetinit (fig. 9.1a) datorită iernii sudice mai reci și mai puțin ploioase (fig. 9.1b), care este mai puțin favorabilă proliferării *Aedes albopictus*, țânțarul care transmite virusul chikungunya la om. Trebuie remarcat faptul că insula Réunion se află în emisfera sudică. *Aedes albopictus* a fost, de asemenea, responsabil pentru o mică epidemie de denga care a durat din aprilie până în iulie 2004, adică până la începutul iernii australe [56]. Acest lucru i-a determinat probabil pe epidemiologi să creadă că scenariul epidemiei de denga se va repeta cu chikungunya și că o

campanie de control la scară mică a țânțarilor și o căutare activă a cazurilor ar fi suficiente pentru a opri epidemia înainte de sfârșitul iernii. Nu a fost cazul. După ce a atins un minim de mai puțin de 100 de cazuri noi pe săptămână în septembrie 2005, epidemia de chikungunya a început să crească din nou și a atins un vârf de 40.000 de cazuri noi pe săptămână în februarie 2006. Până atunci, epidemia a devenit un subiect de controversă științifică și politică. De ce nu reușiseră epidemiologii să prezică epidemia? De ce Ministerul Sănătății nu a lansat o campanie de control al vectorilor la scară largă suficient de devreme? Până în iulie 2006, mai mult de 260.000 de persoane au contractat boala de la începutul epidemiei, adică aproximativ o treime din populația insulei. Aproximativ 200 de certificate de deces au indicat chikungunya ca fiind una dintre cauzele decesului. În plus, epidemia a avut un efect semnificativ asupra economiei insulei, în special asupra turismului. Efectul combinat al iernii și al controlului vectorilor a redus numărul de cazuri noi pe săptămână la mai puțin de 1.000 până în iulie 2006.

O întrebare importantă era dacă epidemia ar putea trece din nou prin iarnă și să provoace un nou vârf major în vara următoare. După cum s-a discutat în capitolele anterioare, epidemiologii sunt interesați de un parametru asociat cu epidemia, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , adesea definită ca fiind numărul mediu de cazuri secundare cauzate de un prim caz la începutul epidemiei. Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci epidemia este în creștere. Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , atunci se oprește. Ca și în lucrarea lui Ronald Ross despre malarie [10, capitolul 14], formula pentru  $\mathcal{R}_0$  în cazul bolilor transmise prin vectori este

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q} p}{b \mu N}}, \quad (9.1)$$

unde  $\alpha$  este frecvența cu care vectorii înțepă,  $q$  și  $\hat{q}$  sunt probabilitățile de transmitere per înțepătură de la vector la om și de la om la vector,  $p$  este populația de vectori,  $N$  este populația umană,  $1/b$  este durata medie a infecției la om, iar  $1/\mu$  este speranța de viață a vectorilor adulți.

În special, această formulă arată că  $\mathcal{R}_0$  este proporțional cu  $\sqrt{p}$ . Dacă un sistem de supraveghere ar fi fost capabil să urmărească densitatea vectorilor înainte și în timpul epidemiei și dacă ar fi fost cunoscută valoarea numerică a lui  $\mathcal{R}_0$ , atunci s-ar fi putut prezice că epidemia ar fi încetat dacă o intervenție împotriva vectorilor ar fi împărțit densitatea acestora cu  $(\mathcal{R}_0)^2$ . Dar, întrucât niciun sistem de supraveghere nu monitoriza atunci densitatea de *Aedes albopictus* în Réunion, metoda descrisă mai sus nu a putut funcționa. Prin urmare, părea imposibil să se răspundă în mod rezonabil la întrebarea dacă epidemia de chikungunya va traversa din nou iarna.

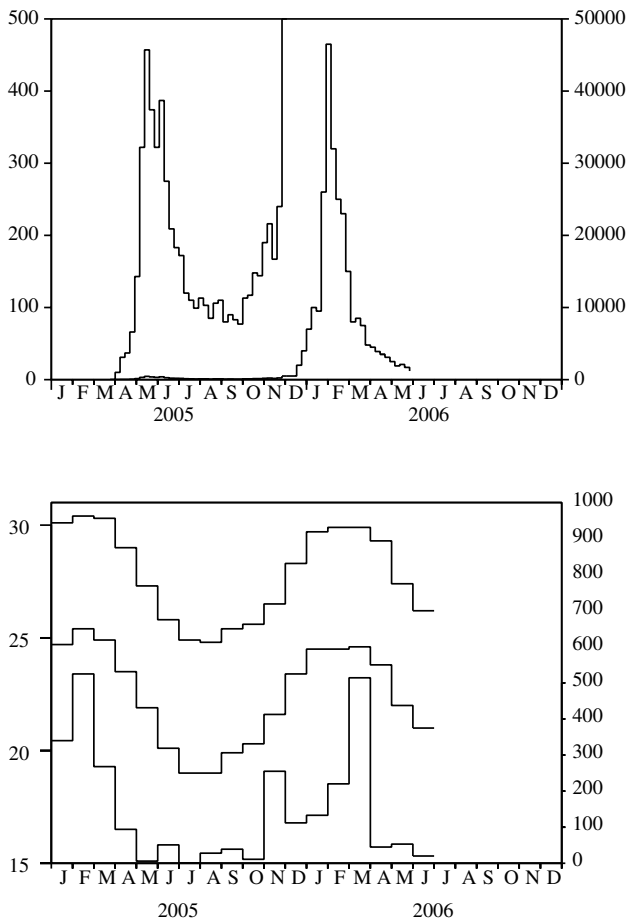


Figura 9.1: (a) Numărul estimat de cazuri noi pe săptămână, reprezentat pe două scări diferite. Pe axa verticală din stânga, puteți vedea clar curba epidemică pentru anul 2005. Pe axa verticală din dreapta, putem vedea cum a evoluat în 2006. Datele sunt de la *Institut de veille sanitaire*. (b) Temperaturile maxime și minime în grade Celsius [curbele de sus și din mijloc, axa din stânga] și precipitațiile în milimetri pe lună [curba de jos, axa din dreapta] în orașul Sainte-Marie din Réunion. Datele sunt de la *Météo France*.

În acest capitol, ne concentrăm asupra părții mai teoretice a problemei, și anume estimarea reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Un aspect frapant al epidemiei de chikungunya este caracterul sezonier al acesteia. Formula (9.1) presupune că populația de vectori  $p$  este constantă pe tot parcursul anului. Apar mai multe întrebări: cum se definește  $\mathcal{R}_0$  atunci când se ia în considerare sezonalitatea, de exemplu dacă presupunem că vectorul populație este o funcție  $p(t)$  periodică în timp? Cum se calculează  $\mathcal{R}_0$ ? Există cazuri speciale în care se poate obține o formulă simplă similară cu 9.1? Evident, aceste întrebări nu sunt specifice chikungunya. Acestea apar, de exemplu, în timpul apariției altor boli transmise prin vectori și, în general, pentru probleme de dinamică a populației influențate de sezonalitate în epidemiologie, ecologie, demografie, imunologie, genetica populațiilor...

Capitolele anterioare au început să răspundă la unele dintre aceste întrebări. Acestea conțin o definiție a lui  $\mathcal{R}_0$  într-un mediu periodic ca fiind raza spectrală a unui operator integral liniar pe un spațiu de funcții periodice. De asemenea, a fost propus un algoritm de calcul al lui  $\mathcal{R}_0$  bazat pe discretizarea operatorului integral. Acest algoritm a fost utilizat pentru a estima  $\mathcal{R}_0$  în timpul unui focar de leishmanioză cutanată în Maroc, pentru care fluctuațiile populației de vectori erau cunoscute cu exactitate din studiile de teren.

Acest nou capitol este organizat după cum urmează. În secțiunea 9.2, reamintim definiția lui  $\mathcal{R}_0$  și arătăm, de asemenea, pentru o anumită clasă de modele „ciclice”, că problema integrală a valorilor proprii în dimensiune  $m$  se reduce la o problemă unidimensională. În partea principală a capitolului, ne concentrăm pe cazul special în care nucleul problemei reduse este de forma

$$K(t, x) = f(t)g(x),$$

unde  $f(t)$  este o funcție periodică. Acest caz include deja multe modele de boli transmise prin vectori și boli transmise direct.

În secțiunea 9.3, sunt prezentate patru metode numerice pentru calculul  $\mathcal{R}_0$  în probleme de valori proprii integrale unidimensionale. Prima metodă este cea prezentată deja în secțiunea 8.4: este o discretizare simplă a operatorului integral. Cea de-a doua metodă utilizează seriile Fourier. Ambele metode funcționează pentru o funcție generală  $g(x)$  și pentru o funcție periodică  $f(t)$ . A treia metodă se referă doar la cazul special în care  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; ea combină seriile Fourier cu o metodă de perturbații pentru  $\varepsilon$  mic. Cea de-a patra metodă funcționează pentru sisteme liniare de ecuații diferențiale ordinare cu coeficienți periodici.

În secțiunea 9.4, luăm în considerare bolile transmise prin vectori și presupunem că populația de vectori este dată de

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (9.2)$$

Folosind mai întâi un model simplu pentru malarie și rezultatele din secțiunea 9.3.3, arătăm că, cu aceleași notații ca și pentru formula (9.1), reproductivitatea este astfel încât

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q} p_0}{b \mu N}} \left( 1 - \frac{b \mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right) \quad (9.3)$$

unde  $\varepsilon$  este mic. Această formulă generalizează formula (9.1). Primul termen este similar cu cel obținut în cazul unei populații constante  $p$  de vectori, dar cu  $p$  înlocuit cu populația medie de vectori  $p_0$ . Corecția relativă maximă datorată celui de-al doilea termen este  $\varepsilon^2/16$  și tinde întotdeauna să scadă  $\mathcal{R}_0$ . Apoi, ne întoarcem la epidemia de chikungunya, folosind un model puțin mai complicat. Forma simplificată (9.2) pentru vectorul populație nu pare prea nerezonabilă dacă ne uităm la curbele de temperatură și de precipitații din Réunion (fig. 9.1b): ambele au un singur maxim în fiecare an, în jurul lunii februarie. După estimarea parametrilor acestui model, vom compara cele patru metode numerice din secțiunea 9.3 pentru calcularea reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Cu toate acestea, valoarea numerică a lui  $\mathcal{R}_0$  obținută în acest mod pentru epidemia de chikungunya nu trebuie luată prea în serios, având în vedere că valorile parametrilor nu sunt cunoscute cu precizie și faptul că ipoteza (9.2) este prea simplificată. Acest lucru poate fi văzut ca un exercițiu de testare a diferitelor metode numerice, ca o sursă de inspirație pentru dezvoltarea teoriei, sau ca o primă încercare de modelare în așteptarea unor studii de teren privind fluctuațiile populației de *Aedes albopictus*.

Ultima secțiune discută aplicabilitatea metodei din secțiunea 9.3.3 pentru a obține formule aproximative pentru  $\mathcal{R}_0$ , în contextul altor modele matematice de boli infecțioase cu coeficienți periodici, în special pentru modelul S-I-R cu o rată de contact periodică și o perioadă de infecție fixă, precum și pentru modelul S-E-I-R cu o rată de contact periodică și perioade de latență și infecțiozitate distribuite exponențial.

## 9.2 Reamintire a definiției reproductivității

Pentru orice  $t \in \mathbb{R}$  și  $x \geq 0$ , fie  $K(t, x)$  o matrice de ordinul  $m$  cu coeficienți pozitivi sau zero. Să presupunem că  $K(t, x)$  este o funcție periodică de  $t$ , cu perioada  $T$  pentru orice  $x \geq 0$ .

Ideea din spatele funcției  $K(t, x)$  este aceea a unui model epidemiologic cu  $m$  compartimente infectate ( $I_1, I_2, \dots, I_m$ ), care pot fi infecțioase sau latente. Coeficientul  $K_{i,j}(t, x)$  din rândul  $i$  și coloana  $j$  reprezintă valoarea așteptată a numărului de indivizi din compartimentul  $I_i$  pe care un individ din compartimentul  $I_j$  „îl generează” la începutul unei epidemii pe unitate de timp, la

momentul  $t$ , dacă a fost în compartimentul  $I_j$  pentru  $x$  unități de timp. Ipoteza de periodicitate din  $K(t, x)$  reprezintă un mediu periodic.

Considerăm operatorul integral liniar  $\mathcal{K}$  definit de

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t, x)v(t-x)dx \tag{9.4}$$

pe spațiul funcțiilor continue  $T$ -periodice cu valori în  $\mathbb{R}^m$ . Cu ipotezele de periodicitate pentru  $K(t, x)$  și  $v(t)$ , formula (9.4) se poate scrie

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

unde

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

(propoziția 7.3). Operatorul  $\mathcal{K}$  este „operatorul de generație următoare”, iar  $K(t, x)$  este nucleul asociat. Fie  $\mathcal{R}_0$  raza spectrală a lui  $\mathcal{K}$ . Operatorul  $\mathcal{K}$  este pozitiv. În anumite ipoteze tehnice (a se vedea capitolul 7), teorema Krein-Rutman arată că  $\mathcal{R}_0$  este o valoare proprie a lui  $\mathcal{K}$  și că există o funcție proprie pozitivă  $u$  asociată cu  $\mathcal{R}_0$ :

$$\int_0^{+\infty} K(t, x)u(t-x)dx = \mathcal{R}_0 u(t). \tag{9.5}$$

În restul acestui capitol, considerăm modele „ciclice” care au următoarea formă particulară: toate elementele  $K_{i,j}(t, x)$  ale nucleului sunt zero, cu excepția  $K_{1,m}(t, x)$  și  $K_{j+1,j}(t, x)$  pentru  $1 \leq j \leq m-1$ . Aceasta include în special cazul general unidimensional  $m = 1$  cu un nucleu arbitrar  $K(t, x)$ . Să presupunem că

$$u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t)).$$

Problema integrală a valorilor proprii (9.5) se scrie

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} K_{1,m}(t, x)u_m(t-x)dx &= \mathcal{R}_0 u_1(t), \\ \int_0^{+\infty} K_{j+1,j}(t, x)u_j(t-x)dx &= \mathcal{R}_0 u_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq m-1. \end{aligned}$$

Înlocuim succesiv ecuația cu  $j = m - 1, j = m - 2, \dots, j = 1$  în prima ecuație:

$$\int_0^{+\infty} \cdots \int_0^{+\infty} \mathbf{K}_{1,m}(t, x_1) \mathbf{K}_{m,m-1}(t - x_1, x_2) \cdots \mathbf{K}_{2,1}(t - x_1 - \cdots - x_{m-1}, x_m) u_1(t - x_1 - \cdots - x_m) dx_1 \cdots dx_m = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t).$$

Să menționăm o proprietate importantă: dacă un element diferit de zero  $\mathbf{K}_{i,j}(t, x)$  este multiplicat cu o anumită constantă, atunci  $(\mathcal{R}_0)^m$  este multiplicat și el cu aceeași constantă. Schimbarea variabilei  $(x_1 = x_1, \dots, x_{m-1} = x_{m-1}, x = x_1 + \cdots + x_m)$  conduce la

$$\int_0^{+\infty} \tilde{\mathbf{K}}(t, x) u_1(t - x) dx = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t), \quad (9.6)$$

unde  $\tilde{\mathbf{K}}(t, x)$  este integrala hipersuprafeței

$$\tilde{\mathbf{K}}(t, x) = \int_{\sigma_x^m} \mathbf{K}_{1,m}(t, x_1) \mathbf{K}_{m,m-1}(t - x_1, x_2) \cdots \mathbf{K}_{2,1}(t - x_1 - \cdots - x_{m-1}, x_m) d\sigma_x^m$$

și

$$\sigma_x^m = \{(x_1, \dots, x_m) \in \mathbb{R}^m; x_1 + \cdots + x_m = x, x_1 \geq 0, \dots, x_m \geq 0\}.$$

Astfel, am redus problema integrală cu valori proprii (9.5), care este  $m$ -dimensională, la o problemă unidimensională (9.6).

În restul acestui capitol, cu excepția secțiunii 9.3.4, considerăm cazul special în care

$$\mathbf{K}_{1,m}(t, x) = f(t) g_m(x), \quad \mathbf{K}_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq m - 1. \quad (9.7)$$

Ecuația (9.6) devine

$$f(t) \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t), \quad (9.8)$$

unde

$$g(x) = \int_{\sigma_x^m} g_1(x_1) \cdots g_m(x_m) d\sigma_x^m. \quad (9.9)$$

Dacă  $m = 1$ , nucleul se reduce la  $\mathbf{K}(t, x) = f(t) g_1(x)$ , astfel încât  $g(x) = g_1(x)$ . Dacă

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq m, \quad (9.10)$$

putem arăta (vezi anexă 9.6) din relația (9.9) că

$$g(x) = a_1 \cdots a_m \sum_{j=1}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (9.11)$$



Această formulă, similară formulei lui Bateman din fizica nucleară, rămâne valabilă pentru  $m = 1$ , cu convenția obișnuită că produsul peste un set gol este egal cu 1.

### 9.3 Metode numerice pentru calcularea reproductivității

#### 9.3.1 Discretizarea problemei integrale a valorilor proprii

Această metodă constă în discretizarea problemei integrale a valorilor proprii (9.8). Ea este prezentată în secțiunea 8.4, așa că o amintim doar pe scurt. Fie  $n$  un număr întreg suficient de mare și fie  $t_k = (k - 1)T/n, k = 1, 2, \dots, n$ . Fie

$$\bar{g}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} g(x + kT). \tag{9.12}$$

Fie  $r_0^{(n)}$  raza spectrală a matricei problemei cu valori proprii

$$f(t_k) \frac{T}{n} \left[ \sum_{j=1}^{k-1} \bar{g}(t_k - t_j) U_j + \sum_{j=k}^n \bar{g}(t_k - t_j + T) U_j \right] = r_0^{(n)} U_k, \tag{9.13}$$

unde  $(U_j)$  este un vector propriu. Este de așteptat ca  $r_0^{(n)} \rightarrow (\mathcal{R}_0)^m$  atunci când  $n \rightarrow +\infty$ . Calculul numeric din  $r_0^{(n)}$  poate fi efectuat cu ajutorul programului gratuit Scilab. Dacă  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  pentru orice  $1 \leq j \leq m$ , din relația (9.11) rezultă că

$$\bar{g}(x) = a_1 \cdots a_m \sum_{j=1}^m \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j T}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \tag{9.14}$$

#### 9.3.2 Serii Fourier: cazul general periodic

Să presupunem că  $\omega = 2\pi/T$ . Se consideră descompunerea Fourier a funcției periodice  $f(t)$ :

$$f(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_k e^{ki\omega t}, \quad f_k = \frac{1}{T} \int_0^T f(t) e^{-ki\omega t} dt, \tag{9.15}$$

unde  $\mathbb{Z}$  este mulțimea numerelor întregi și  $i^2 = -1$ . Coeficienții  $f_k$  sunt numere complexe, cum ar fi  $f_{-k} = f_k^*$  (exponentul \* reprezintă aici numărul complex conjugat). Căutăm o soluție reală a ecuației (9.8) de forma

$$u_1(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}. \tag{9.16}$$

Coefficienții  $c_k$  sunt, de asemenea, numere complexe, astfel încât  $c_{-k} = c_k^*$ . Înlocuim expresiile (9.15) și (9.16) în ecuația (9.8):

$$\left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_k e^{ki\omega t} \right) \left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} \widehat{g}_k c_k e^{ki\omega t} \right) = (\mathcal{R}_0)^m \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}, \quad (9.17)$$

unde

$$\widehat{g}_k = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-ki\omega x} dx. \quad (9.18)$$

Din definiția (9.9) rezultă că

$$\widehat{g}_k = \left( \int_0^{+\infty} g_1(x) e^{-ki\omega x} dx \right) \cdots \left( \int_0^{+\infty} g_m(x) e^{-ki\omega x} dx \right). \quad (9.19)$$

Dacă  $g_k(x) = a_k e^{-b_k x}$  pentru orice  $1 \leq k \leq m$ , atunci

$$\widehat{g}_k = \frac{a_1 \cdots a_m}{(b_1 + ki\omega) \cdots (b_m + ki\omega)} \quad (9.20)$$

pentru orice  $k \in \mathbb{Z}$ . Ecuația (9.17) poate fi scrisă astfel

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} \left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_{k-j} \widehat{g}_j c_j \right) e^{ki\omega t} = (\mathcal{R}_0)^m \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}.$$

Această egalitate este adevărată dacă și numai dacă

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} f_{k-j} \widehat{g}_j c_j = (\mathcal{R}_0)^m c_k \quad (9.21)$$

pentru orice  $k \in \mathbb{Z}$ . De menționat că  $f_j \rightarrow 0$  și  $\widehat{g}_j \rightarrow 0$  când  $j \rightarrow \pm\infty$ . Dacă  $r_0^{(n)}$  este raza spectrală a matricei pătrate trunchiate  $(f_{k-j} \widehat{g}_j)_{-n \leq k, j \leq n}$ , atunci ne așteptăm ca  $r_0^{(n)} \rightarrow (\mathcal{R}_0)^m$  când  $n \rightarrow +\infty$ .

### 9.3.3 Serii Fourier: cazul sinusoidal

Să presupunem că

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (9.22)$$

unde  $0 \leq \varepsilon \leq 1$  și  $0 \leq \phi < 2\pi$ . Aceasta se numește o funcție „sinusoidală”. Pentru problema valorilor proprii (9.8), observăm că o deplasare în timp a lui  $f(t)$  nu modifică  $\mathcal{R}_0$ . Într-adevăr, dacă  $(\mathcal{R}_0)^m$  este raza spectrală asociată lui  $f(t)$  cu funcția proprie  $v_1(t)$ , atunci  $(\mathcal{R}_0)^m$  este raza spectrală asociată și lui

$\tilde{f}(t) = f(t - \tau)$ , cu funcția proprie  $\tilde{v}_1(t) = v_1(t - \tau)$ . Pentru calculul lui  $\mathcal{R}_0$ , putem să presupunem și că  $\phi = 0$ , astfel încât

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

Evident, avem  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  și  $f_k = 0$  pentru  $|k| > 1$ . Sistemul (9.21) devine

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1} c_{k-1} + \widehat{g}_k c_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1} c_{k+1} = (\mathcal{R}_0)^m c_k \quad (9.23)$$

pentru orice  $k \in \mathbb{Z}$ . Deoarece funcția  $g(x)$  este cu valori reale, coeficientul  $\widehat{g}_k$  dat de definiția (9.18) verifică  $\widehat{g}_{-k} = \widehat{g}_k^*$ . De aici rezultă că ecuația (9.23) cu  $c_{-k}$  în al doilea membru este pur și simplu conjugatul complex al ecuației (9.23) cu  $c_k$  în al doilea membru. Prin urmare, putem lăsa deoparte ecuațiile (9.23) pentru  $k < 0$ . Reamintim că  $c_{-1} = c_1^*$  și  $\widehat{g}_{-1} = \widehat{g}_1^*$ . Problema valorilor proprii (9.23) cu  $k \in \mathbb{Z}$  se reduce la

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_1^* c_1^* + \widehat{g}_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_1 c_1 = (\mathcal{R}_0)^m c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1} c_{k-1} + \widehat{g}_k c_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1} c_{k+1} = (\mathcal{R}_0)^m c_k, \quad (k \geq 1). \end{cases} \quad (9.24)$$

Funcția proprie  $v_1(t)$  poate fi normalizată astfel încât  $c_0 = 1$ . Acest lucru este posibil deoarece funcția  $v_1(t)$  este strict pozitivă, astfel încât

$$c_0 = \frac{1}{T} \int_0^T v_1(t) dt > 0.$$

Să căutăm o soluție a sistemului (9.24) de forma

$$(\mathcal{R}_0)^m = \sum_{j \geq 0} \rho_j \varepsilon^j, \quad c_k = \sum_{j \geq 0} c_{k,j} \varepsilon^j, \quad (9.25)$$

care ne așteptăm să fie valabilă cel puțin pentru  $\varepsilon$  mic. Deoarece  $c_0 = 1$ , să notăm că  $c_{0,0} = 1$  și  $c_{0,j} = 0$  pentru orice  $j \geq 1$ . Introducem expresiile (9.25) în prima ecuație a sistemului (9.24) și separăm puterile lui  $\varepsilon^j$ . Se obține  $\widehat{g}_0 = \rho_0$  și

$$\frac{\widehat{g}_1^*}{2} c_{1,j-1}^* + \frac{\widehat{g}_1}{2} c_{1,j-1} = \rho_j \quad (9.26)$$

pentru orice  $j \geq 1$ . În mod similar, introducând expresiile (9.25) în a doua ecuație a sistemului (9.24), obținem  $\widehat{g}_k c_{k,0} = \rho_0 c_{k,0}$  pentru orice  $k \geq 1$  și

$$\frac{\widehat{g}_{k-1}}{2} c_{k-1,j-1} + \widehat{g}_k c_{k,j} + \frac{\widehat{g}_{k+1}}{2} c_{k+1,j-1} = \sum_{\ell=0}^j \rho_\ell c_{k,j-\ell} \quad (9.27)$$

pentru orice  $k \geq 1$  și  $j \geq 1$ . Astfel, pentru orice  $k \geq 1$ ,

$$(\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k) c_{k,0} = 0.$$

Atunci  $c_{k,0} = 0$ , deoarece  $g(x)$  nu este negativ și nu este identic zero, de unde

$$\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k = \int_0^{+\infty} (1 - e^{-ki\omega x}) g(x) dx \neq 0.$$

Știind că

$$\rho_0 = \widehat{g}_0, \quad c_{k,0} = 0 \quad (k \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,j} = 0 \quad (j \geq 1),$$

observăm că, din ecuațiile (9.26) și (9.27), se calculează recursiv coeficienții  $\rho_j$  și  $c_{k,j}$  pentru orice  $k \geq 1$  și  $j \geq 1$ :

$$\rho_j = \operatorname{Re}(\widehat{g}_1 c_{1,j-1}), \quad (9.28)$$

$$c_{k,j} = \frac{1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k} \left[ \frac{\widehat{g}_{k-1}}{2} c_{k-1,j-1} + \frac{\widehat{g}_{k+1}}{2} c_{k+1,j-1} - \sum_{\ell=1}^{j-1} \rho_\ell c_{k,j-\ell} \right], \quad (9.29)$$

unde  $\operatorname{Re}(z)$  reprezintă partea reală a numărului complex  $z$ . Mai precis, dacă coeficienții  $\rho_\ell$  și  $c_{k,\ell}$  sunt calculați pentru  $\ell \leq j-1$  și  $k \geq 1$ , atunci formulele dau o expresie pentru  $\rho_j$  și  $c_{k,j}$ , pentru orice  $k \geq 1$ . Acest algoritm poate începe deoarece  $\rho_0$  și coeficienții  $c_{k,0}$  sunt cunoscuți. Folosind ecuațiile (9.28)–(9.29), putem vedea cu ușurință că  $c_{k,j} = 0$  pentru  $k > j$ , că  $\rho_j = 0$  pentru orice număr întreg impar  $j$ , și că  $c_{k,j} = 0$  când  $k \geq 1$  este impar și  $j \geq 1$  este par.

În practică, să fixăm un număr întreg  $\kappa > 1$  și să considerăm vectorul  $(\rho_j)_{0 \leq j \leq \kappa}$  și matricea dreptunghiulară  $(c_{k,j})_{0 \leq k \leq \kappa+1, 0 \leq j \leq \kappa}$ . Să luăm  $\rho_0 = \widehat{g}_0$ ,  $c_{0,0} = 1$ ,  $c_{k,j} = 0$  pentru orice  $k > j$  din matrice, și  $c_{0,j} = 0$  pentru  $1 \leq j \leq \kappa$ . Algoritmul funcționează după cum urmează:

pentru  $j=1$  până la  $\kappa$ ,  
 | calculați  $\rho_j$  folosind (9.28)  
 | pentru  $k=1$  până la  $j$ ,  
 | | calculați  $c_{k,j}$  folosind (9.29)  
 | sfârșit;  
 sfârșit.

În acest fel, putem vedea cu ușurință că

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{\widehat{g}_0}{2(\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \operatorname{Re} \left( \frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right), \quad (9.30)$$

În cele din urmă găsim

$$(\mathcal{R}_0)^m \approx \widehat{g}_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \operatorname{Re} \left( \frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right) \quad (9.31)$$

pentru  $\varepsilon$  mic; aceasta este corecția de ordinul cel mai mic pentru reproductivitate atunci când sunt luate în considerare mici variații sezoniere.

*Observația 9.1.* Observăm că

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

Astfel, trecerea de la  $\varepsilon$  la  $-\varepsilon$  corespunde unui decalaj temporal de  $f(t)$ . Deci, conform observației făcute la începutul secțiunii 9.3.3,  $\mathcal{R}_0$  trebuie să rămână neschimbată. Acest lucru explică de ce termenii impari  $\rho_{2j+1}$  ( $j \geq 0$ ) din dezvoltarea în serie a  $\mathcal{R}_0$  sunt zero.

*Observația 9.2.* Funcția sinusoidală (9.22) nu este atât de ciudată pe cât ar părea la prima vedere. Într-adevăr, pentru orice funcție pozitivă T-periodică  $f(t)$  cu, de exemplu, o medie egală cu 1, primii termeni ai dezvoltării Fourier sunt  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f'_1 \sin(\omega t)$ , care pot fi puse în forma  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  cu  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f'_1)^2}$  și  $\phi = \arctan(f'_1/f_1)$ .

*Observația 9.3.* Pare dificil să se determine razele de convergență ale seriilor de numere întregi (9.25). Teoremele generale privind perturbațiile analitice ale operatorilor liniari ar arăta că aceste raze sunt strict pozitive, deoarece  $\mathcal{R}_0$  este o valoare proprie simplă izolată a „operatorului de generație următoare”.

*Observația 9.4.* Metoda de perturbare utilizată în această secțiune poate fi considerată dintr-un punct de vedere mai general. Să considerăm, de exemplu, primul membru al ecuației (9.8), funcția  $f(t)$  fiind dată de relația (9.22), ca operator liniar  $\mathcal{L}_\varepsilon$  pe spațiul  $\mathcal{P}$  al funcțiilor reale continue și T-periodice. Fie

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^T \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Să considerăm problema valorilor proprii neperturbate,  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ , adică,

$$\int_0^{+\infty} g(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Să căutăm o soluție de forma

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Găsim că  $(\lambda - \widehat{g}_k) a_k = 0$  pentru orice  $k$ . Astfel, valorile proprii sunt date de  $\lambda_k = \widehat{g}_k$  pentru  $k \in \mathbb{Z}$ , iar spațiul propriu asociat cu  $\lambda_k$  este generat de  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ . Știm că  $\psi_k$  formează o bază. Se consideră baza duală  $\widehat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t} / T$ , cu  $k \in \mathbb{Z}$ , astfel încât  $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$  pentru  $j = k$  și  $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 0$  pentru  $j \neq k$ . Operatorul  $\mathcal{L}_\varepsilon$  este de forma

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

unde

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

Suntem interesați de perturbația

$$\rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$$

a valorii proprii  $\lambda_0 = \rho_0 = \widehat{g}_0$ , a cărei funcție proprie asociată  $\psi_0 = 1$  este pozitivă. Utilizând bine-cunoscutele formule din mecanica cuantică [21, capitolul XI], obținem

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

și

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}' \psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}' \psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{T^2} \sum_{k \neq 0} \frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_k}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k} \left| \int_0^T \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \operatorname{Re} \left( \frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right), \end{aligned}$$

care este identică cu formula (9.30). Expresiile pentru corecțiile de ordin superior sunt mai complicate: metoda și algoritmul ad-hoc pe care le-am folosit pentru a calcula  $\rho_k$  par mai practice.

### 9.3.4 Aplicarea teoriei lui Floquet

În această secțiune, considerăm sistemul linear de ecuații diferențiale ordinare

$$\frac{dI_1}{dt} = -\beta_1(t) I_1(t) + \alpha_m(t) I_m(t), \quad (9.32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\beta_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \alpha_j(t) I_j(t), \quad 1 \leq j \leq m-1, \quad (9.33)$$

unde toate funcțiile  $\beta_j(t)$  și  $\alpha_j(t)$  sunt T-periodice. Acest sistem poate fi derivat din liniarizarea în apropierea echilibrului fără boală al unui model epidemiologic neliniar. Nucleul operatorului de generație următoare asociat este dat de

$$\begin{aligned} K_{1,m}(t,x) &= \alpha_m(t) e^{-\int_{t-x}^t \beta_1(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(t,x) &= \alpha_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \beta_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq m-1, \end{aligned}$$

și  $K_{i,j}(t,x) = 0$  pentru toți ceilalți indici. Prin urmare, este un model „ciclic” în sensul secțiunii 9.2. O observație din această secțiune arată că dacă, de exemplu,  $\alpha_j(t)$  este multiplicat cu o anumită constantă, atunci  $(\mathcal{R}_0)^m$  este multiplicat cu aceeași constantă.

Teoria lui Floquet aplicată la sistemul (9.32)–(9.33) arată că echilibrul nul este instabil dacă și numai dacă raza spectrală a matricei de monodromie este mai mare decât 1. Astfel, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este și singurul număr real pozitiv astfel încât raza spectrală a matricei  $X(T)$  să fie egală cu 1, unde  $X(T)$  este soluția la momentul  $t = T$  a sistemului de ecuații diferențiale

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -\beta_1(t) & 0 & \cdots & 0 & \frac{\alpha_m(t)}{\mathcal{R}_0} \\ \frac{\alpha_1(t)}{\mathcal{R}_0} & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{\alpha_{m-1}(t)}{\mathcal{R}_0} & -\beta_m(t) \end{pmatrix} X(t)$$

cu condiția inițială  $X(0) = \mathcal{I}$  (matricea identitate de ordinul  $m$ ). Astfel,  $\mathcal{R}_0$  este calculată prin combinarea unei metode dihotomice cu un software precum Scilab, care rezolvă numeric ecuațiile diferențiale ordinare.

## 9.4 Bolile transmise prin vectori

### 9.4.1 Malarie

În această secțiune, luăm în considerare un model foarte simplu pentru malarie, și anume o variantă a unuia dintre primele modele propuse de Ross [10, capitolul 14] cu o populație periodică de vectori. Să introducem notațiile:

- $S(t)$  este populația umană susceptibilă;
- $I(t)$  este populația umană infectată;

- $N = S(t) + I(t)$  este populația umană totală;
- $s(t)$  este populația de vectori susceptibili;
- $i(t)$  este populația de vectori infectați;
- $p(t) = s(t) + i(t)$  este populația totală de vectori.

În plus, se iau în considerare următorii parametri:

- $b$  este rata de vindecare umană;
- $\alpha$  este viteza cu care înțeapă vectorii;
- $q$  (sau  $\widehat{q}$ ) este probabilitatea de transmitere prin înțepătură de la vector la om (sau de la om la vector);
- $\Lambda(t)$  este numărul de vectori adulți noi care apar pe unitate de timp, care este o funcție periodică  $T$ ;
- $\mu$  este mortalitatea vectorilor.

Modelul este dat de

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - \alpha \widehat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu s(t), \quad (9.34)$$

$$\frac{di}{dt} = \alpha \widehat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (9.35)$$

și

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} + b I(t), \quad (9.36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} - b I(t). \quad (9.37)$$

Adunând ecuațiile (9.34) și (9.35), observăm că

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

Se presupune că  $p(t)$  este dată de

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



Deoarece  $\mu$  este cunoscută, aceasta determină  $\Lambda(t)$ . Liniarizând sistemul (9.34)–(9.37) în apropierea echilibrului fără boală, se obține

$$\frac{di}{dt} \approx \alpha \widehat{q} p(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad \frac{dI}{dt} \approx \alpha q i(t) - b I(t). \quad (9.38)$$

Nucleul operatorului de generație următoare asociat este

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \widehat{q} p(t)}{N} e^{-bx} \\ \alpha q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.39)$$

Acesta este „ciclic” și are forma particulară (9.7), cu funcțiile  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 2$ ) de forma (9.10) și  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . Formula (9.20) dă

$$\widehat{g}_j = \frac{\alpha^2 q \widehat{q} p_0}{(b + j\omega)(\mu + j\omega)N} \quad (9.40)$$

pentru orice  $j \in \mathbb{Z}$ . În final, relația (9.31) este de forma

$$(\mathcal{R}_0)^2 \approx \frac{\alpha^2 q \widehat{q} p_0}{b \mu N} \left( 1 - \frac{b\mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right).$$

Astfel,

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{\alpha^2 q \widehat{q} p_0}{b \mu N}} \left( 1 - \frac{b\mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right). \quad (9.41)$$

Aceasta este corecția de ordinul cel mai mic a formulei (9.1). Avem inegalitatea

$$0 \leq \frac{b\mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \leq \frac{b\mu}{(b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \leq \frac{\varepsilon^2}{16}.$$

Astfel, ajungem la următoarea concluzie:

Primul termen din formula aproximativă pentru  $\mathcal{R}_0$  este același ca și în cazul unei populații constante  $p$  de vectori, dar cu  $p$  înlocuit cu populația medie de vectori  $p_0$ . Corecția relativă maximă datorată celui de-al doilea termen este  $\varepsilon^2/16$  și tinde întotdeauna să scadă  $\mathcal{R}_0$ .

Ca și în cazul  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ , corecția relativă este întotdeauna mai mică de 1/16, sau aproximativ 6 %.

### 9.4.2 Chikungunya în Réunion

Chikungunya este o boală virală care pare să ducă la o imunitate de durată. În plus, dacă se dorește să se ia în considerare perioada de incubație la om și la vectori, următorul model pare să se potrivească:

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - as(t) \frac{I(t)}{N} - \mu s(t), \quad (9.42)$$

$$\frac{de}{dt} = as(t) \frac{I(t)}{N} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (9.43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -ai(t) \frac{S(t)}{N}, \quad (9.44)$$

$$\frac{dE}{dt} = ai(t) \frac{S(t)}{N} - cE(t), \quad \frac{dI}{dt} = cE(t) - bI(t), \quad (9.45)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI(t), \quad (9.46)$$

unde, în plus față de parametrii de mai sus:

- am presupus  $q = \hat{q}$  și am luat  $a = \alpha q$ ;
- $e(t)$  este populația de vectori infectați, dar neinfecțioși;
- $E(t)$  reprezintă populația umană infectată, dar neinfecțioasă;
- $R(t)$  reprezintă populația umană imună;
- $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  este populația umană totală;
- $1/\gamma$  este perioada medie de latență în vectori;
- $1/c$  este perioada medie de latență la om.

Populația umană totală  $N$  este constantă, în timp ce populația totală de vectori  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  se verifică

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

Acest model este utilizat pentru a încerca să se estimeze reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  pentru epidemia de chikungunya din 2005 și 2006 din Réunion. Deoarece fluctuațiile populației de vectori sunt necunoscute, adoptăm forma simplă  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ , ceea ce nu este prea nerezonabil atunci când observăm curba temperaturii și a precipitațiilor din Réunion (fig. 9.1b), ambele având un singur maxim anual în jurul lunii februarie și un minim în jurul

lunii iulie. Astfel, perioada  $T = \frac{2\pi}{\omega}$  este de un an și putem lua  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . Funcția  $s(t)$  poate fi eliminată din sistemul (9.42)–(9.46) din  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ . Celelalte valori ale parametrilor utilizați pentru simulare sunt rezumate în tabelul 9.1. De exemplu, [81, #83] se referă la întrebarea 83 din întrebările frecvente de pe site-ul [81] creat de epidemiologi și dedicat epidemiei de chikungunya din Réunion.

Se estimează că incubația la om durează între 3 și 7 zile [28, p. 6] sau între 4 și 7 zile [81, #101]. Dar, potrivit [81, #156], oamenii pot începe să devină infecțioși cu 2 sau 3 zile înainte de apariția simptomelor. Prin urmare, s-a ales o perioadă de latență de 4 zile. Perioada de infecție după apariția simptomelor la om este estimată la aproximativ 5 zile [28, p. 7] sau între 5 și 7 zile [81, #49,52]. Având în vedere observația anterioară, se ia o valoare de 7 zile pentru întreaga perioadă de infecție. Perioada de latență pentru vectori este estimată a fi între 9 și 14 zile [81, #83], între 4 și 5 zile [81, #253] sau între una și două săptămâni [81, #395]. Noi am ales 7 zile. Odată infectați, se pare că vectorii rămân infectați până când mor [81, #83]. Durata de viață a unui vector adult este estimată a fi între 4 și 10 săptămâni [81, #83] sau „câteva” săptămâni [81, #404]. Noi am ales o perioadă de o lună. Vectorul poate mușca de 5 sau 6 ori în timpul vieții sale [81, #404]: s-a ales o medie de o mușcătură la fiecare 4 zile. Nu se știa dacă vectorul infectat ar putea transmite virusul la ouăle sale [81, #83/385/442]: modelul nu ia în considerare această posibilitate. Infecția la om duce la o stare de imunitate [81, #10/385] care durează probabil cel puțin câțiva ani, deoarece nimeni nu pare să fi suferit de două ori de chikungunya în timpul epidemiei din Réunion. Cazurile asimptomatice reprezintă între 10 și 15 % din cazuri, conform [81, #385], dar nu par a fi incluse în estimarea numărului de cazuri din figura 9.1; acestea nu sunt luate în considerare în model.

parametru	simbol	valoare
perioada de latență în vectori	$1/\gamma$	7 zile
durata de viață a vectorului	$1/\mu$	1 lună
perioada de latență la om	$1/c$	4 zile
perioada infecțioasă la om	$1/b$	7 zile
perioada dintre două mușcături	$1/a$	4 zile
populația din Réunion	N	785.000
schimbare în caracterul sezonier	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

Tabela 9.1: Valorile parametrilor utilizați pentru simulare

Primul caz de chikungunya în Réunion a fost detectat la 22 februarie

2005. Probabil că a fost importată din Insulele Comore, unde câteva mii de persoane au fost deja infectate. Ținând cont de perioada de latență și de durata infecției, se presupune pentru simulare că un om din compartimentul E ajunge în Réunion la începutul celei de-a cincea săptămâni din 2005. Simularea modelului este continuată până la începutul lunii februarie 2006, adică până la punerea în aplicare a unui control vectorial pe scară largă, ca urmare a vârfului ridicat; acest control nu este inclus în model. Controlul vectorial la nivel scăzut înainte de această dată se presupune a fi neglijabil.

Parametrii  $p_0$  și  $\varepsilon$  pentru populația de vectori sunt necunoscuți și trebuie să fie estimați cu ajutorul curbei epidemice (fig. 9.1). Să presupunem  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  și  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Utilizând o metodă rudimentară de încercare și eroare, se găsește o bună potrivire a curbei epidemice, având în vedere simplitatea modelului, cu un număr maxim de întâpături pe om pe săptămână egal cu  $ap_{\max}/N = 1,2$  și un număr minim de întâpături pe om pe săptămână egal cu 6 % din acest maxim, adică  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$  (fig. 9.2). De aici  $p_{\max}$ ,  $p_{\min}$ ,

$$p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2, \quad \varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min}).$$

Numeric,  $\varepsilon \approx 0,887$ . Este ușor de verificat că  $\Lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  rămâne pozitiv deoarece

$$\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}.$$

Acum, că toți parametrii acestui model sunt fixați, trecem la estimarea reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Liniarizând ecuațiile (9.43) și (9.45) în apropierea echilibrului fără boală, obținem

$$\begin{aligned} \frac{de}{dt} &\approx ap(t) \frac{I(t)}{N} - (\gamma + \mu) e(t), \\ \frac{di}{dt} &\approx \gamma e(t) - \mu i(t), \\ \frac{dE}{dt} &\approx ai(t) - cE(t), \\ \frac{dI}{dt} &\approx cE(t) - bI(t). \end{aligned}$$

Nucleul operatorului de generație următoare asociat este

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{ap(t)}{N} e^{-bx} \\ \gamma e^{-(\gamma + \mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & ae^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & ce^{-cx} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.47)$$

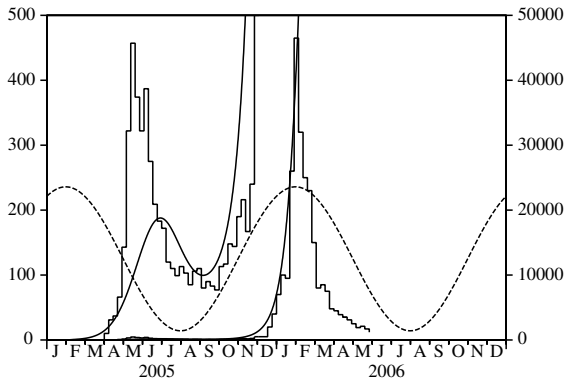


Figura 9.2: Estimarea parametrilor  $p_0$  și  $\varepsilon$  prin adaptarea curbei netede produse de model la curba epidemică înainte de controlul vectorial pe scară largă din februarie 2006. Curba punctată arată modificarea presupusă a populației de vectori (nescalată).

El este „ciclic” și are forma particulară (9.7) cu  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ , în timp ce funcțiile  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) sunt de forma (9.10). Astfel,  $g(x)$ ,  $\widehat{G}(x)$  și  $\widehat{g}_k$  sunt date de formulele (9.11), (9.14) și (9.20).

Cu valorile parametrilor de mai sus, obținem  $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 3,4$  folosind oricare dintre cele patru metode din secțiunea 9.3. Tabelul 9.2 prezintă convergența primelor trei metode.

Prima metodă:	$n$	12	25	50	100	200
	$(\mathcal{R}_0)^2$	3,10	3,40	3,39	3,39	3,39
A doua metodă:	$n$	0	1	2	3	4
	$(\mathcal{R}_0)^2$	3,87	3,50	3,42	3,39	3,39
A treia metodă:	$\kappa$	0	2	4	10	12
	$(\mathcal{R}_0)^2$	3,87	3,46	3,41	3,39	3,39

Tabela 9.2: Convergența primelor trei metode numerice.

Prima metodă (secțiunea 9.3.1) pare să convergă mai lent decât celelalte. Acest lucru se datorează probabil faptului că înlocuiește funcția  $f(t)$  cu o funcție etajată  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq n}$ , care nu este o aproximare bună pentru cazul special în care  $f(t)$  este sinusoidală.

A doua metodă (secțiunea 9.3.2) utilizează coeficienții Fourier  $f_k$  din  $f(t)$ , care în cazul nostru particular sunt pur și simplu  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  și  $f_k = 0$  pentru  $|k| > 1$ . Din acest motiv, convergența metodei este foarte rapidă. Ambele metode necesită calcularea razei spectrale a unei anumite matrice.

Pe de altă parte, cea de-a treia metodă (secțiunea 9.3.3) necesită doar operații elementare și poate fi realizată cu un simplu calculator. Reamintim faptul că  $\kappa$  este numărul de termeni pe care îi păstrăm în expresia din  $(\mathcal{R}_0)^2$  în seria de puteri ale lui  $\varepsilon$ . Observăm că aproximația dată de formula (9.1), cu  $p$  înlocuit cu media  $p_0$  a populației de vectori, corespunde cu  $\kappa = 0$  din tabel. Diferența față de valoarea exactă a  $(\mathcal{R}_0)^2$  este de 14 %. Dacă includem termenul de ordin  $\varepsilon^2$  ca în formula (9.31), diferența se reduce la 2 % chiar dacă  $\varepsilon$  nu este foarte mic.

Convergența celei de-a patra metode (secțiunea 9.3.4) este determinată de discretizarea ecuației diferențiale. Acest lucru este controlat, de obicei, de rezolvitorul de ecuații diferențiale. Cu Scilab, valoarea corectă  $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 3,39$  este ușor de găsit după un număr de iterații ale dihotomiei.

## 9.5 Alte aplicații

### Modele epidemiologice cu $m = 1$ .

Să considerăm un model epidemiologic cu un singur compartiment infectat și un nucleu de forma

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (9.48)$$

Atunci  $\mathcal{R}_0$  poate fi aproximat prin formula (9.31). Nucleul (9.48) apare, de exemplu, în modelele epidemiologice S-I-S, S-I-R sau S-I-R-S cu o rată de contact sinusoidală.

Dacă perioada de infecție este distribuită exponențial, atunci  $g(x) = a e^{-bx}$  și este ușor de verificat că  $\hat{g}_0 = a/b$  și termenul de ordinul  $\varepsilon^2$  din formula (9.31) se anulează, astfel încât  $\mathcal{R}_0 \approx a/b$ . Propoziția 7.14 a demonstrat formula exactă  $\mathcal{R}_0 = a/b$  în acest caz. Desigur, acest „rezultat” a fost deja observat de mult timp, deoarece nucleul (9.48) apare în legătură cu ecuația

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

care poate fi rezolvată în mod explicit și pentru care se poate demonstra cu ușurință că starea de echilibru zero este instabilă dacă și numai dacă  $a/b > 1$ . Prin analogie cu cazul trivial când  $\varepsilon = 0$ , mai mulți autori care au propus  $\mathcal{R}_0 = a/b$  ca definiție, au observat că  $\mathcal{R}_0$  este media în timp a funcției  $a [1 +$

$\varepsilon \cos(\omega t - \phi)]/b$  și au crezut că această proprietate de medie rămâne valabilă pentru modele mai complicate, ceea ce nu este cazul.

Dacă perioada de infecție este o constantă fixată  $\tau$ , atunci  $g(x) = a$  pentru  $x < \tau$  și  $g(x) = 0$  pentru  $x > \tau$ . Prin urmare,

$$\hat{g}_0 = a\tau, \quad \hat{g}_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega},$$

iar din formula (9.31) rezultă

$$\mathcal{R}_0 \approx a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[ \frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (9.49)$$

Această formulă arată că, spre deosebire de cazul modelului malariei din 9.4.1, sezonalitatea poate fie să crească, fie să scadă reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , în funcție de valoarea numerică din  $\omega\tau$ .

### Modele epidemiologice cu $m = 2$ .

Considerăm un model epidemiologic cu două compartimente infectate care, atunci când este liniarizat în apropierea echilibrului fără boală, ia forma

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

Sistemul (9.38) a avut această formă. Nucleul operatorului de generație următoare asociat este

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.50)$$

Din formula (9.31) rezultă

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{a_1 a_2}{b_1 b_2}} \left( 1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right). \quad (9.51)$$

Ca un exemplu de acest tip, putem găsi un model pentru malarie cu  $\omega = 2\pi$ ,  $\varepsilon = 15/25$ ,  $a_1 = 20$  pe an,  $a_2 = 20 \times 25$  pe an,  $b_1 = 50$  pe an și  $b_2 = 4$  pe an. Cele patru metode numerice din 9.3, împreună cu formula aproximativă (9.51), dau  $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 49,4$ . Termenul de cel mai mic ordin este  $\rho_0 = 50$ .

Un alt exemplu este modelul epidemiologic S-E-I-R sau S-E-I-R-S cu o rată de contact sinusoidală. Ca valori numerice, considerăm  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3$  și  $b_2 = 0,99$ . O simulare numerică ar arăta că în

acest caz nu se poate stabili nicio epidemie. Dar, dacă  $\varepsilon = 0$ , avem  $(\mathcal{R}_0)^2 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . Prin urmare, calcularea mediei ratei de contact nu este modalitatea corectă de determinare a pragului epidemic. Într-adevăr, cele patru metode numerice din secțiunea 9.3 dau  $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 0,973 < 1$  pentru  $\varepsilon = 0,8$ . Formula aproximativă (9.51) dă  $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 0,974$ .

## 9.6 Anexă

Pornind de la definiția (9.9) a funcției  $g(x)$  și presupunând relația (9.10), demonstrăm formula (9.11) prin recurență. Desigur, nu restrângem generalitatea presupunând că  $a_j = 1$  pentru orice  $j$ . Pentru  $m = 2$ , un calcul simplu arată că

$$g(x) = \int_0^x e^{-b_1 x_1 - b_2 (x-x_1)} dx_1 = \frac{e^{-b_1 x}}{b_2 - b_1} + \frac{e^{-b_2 x}}{b_1 - b_2}.$$

Să presupunem că formula (9.11) este adevărată pentru un număr întreg  $m$ . Apoi

$$\begin{aligned} g(x) &= \int_{\sigma_x^{m+1}} e^{-b_1 x_1 - \dots - b_m x_m - b_{m+1} x_{m+1}} d\sigma_x^{m+1} \\ &= \int_0^x \left( \int_{\sigma_{x-x_{m+1}}^m} e^{-b_1 x_1 - \dots - b_m x_m} d\sigma_{x-x_{m+1}}^m \right) e^{-b_{m+1} x_{m+1}} dx_{m+1}. \end{aligned}$$

Din ipoteza recurenței,

$$\begin{aligned} g(x) &= \int_0^x \left( \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m}}^m \frac{e^{-b_j (x-x_{m+1})}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} \right) e^{-b_{m+1} x_{m+1}} dx_{m+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m}}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} \int_0^x e^{(b_j - b_{m+1}) x_{m+1}} dx_{m+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m+1}}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} + e^{-b_{m+1} x} \sum_{j=1}^m \frac{1}{(b_j - b_{m+1}) \prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \end{aligned}$$

A doua sumă din ultimul rând este descompunerea în elemente simple a fracției raționale din  $b_{m+1}$ :

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq m} (b_j - b_{m+1})}.$$



Astfel,

$$g(x) = \sum_{j=1}^{m+1} \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq m+1}} (b_k - b_j)},$$

iar formula (9.11) este adevărată pentru  $m + 1$ .

## Capitolul 10

### Modele cu un factor periodic simplu

*Pentru modelele epidemiologice în timp continuu cu un coeficient periodic sinusoidal, se arată că rata de creștere și reproductivitatea sunt cele mai mari soluții ale unor ecuații simple care implică fracții continue. Ca exemplu, se ia în considerare un model S-E-I-S, în care persoanele infectate devin din nou susceptibile atunci când se recuperează, cu o perioadă de latență fixă, o perioadă infecțioasă distribuită exponențial și o rată de contact sinusoidală. Se arată că, în afara câtorva valori excepționale ale parametrilor, pragul epidemic nu depinde numai de rata medie de contact, ci și de amplitudinea fluctuațiilor.*

#### 10.1 Introducere

La începutul unei epidemii, numărul  $h(t)$  de noi infecții pe unitate de timp, adică incidența, este adesea corelat cu rata reală de contact  $a(x)$  și rata de vindecare  $b(x)$ , unde  $x$  este timpul scurs de la infectare, printr-o ecuație de forma

$$h(t) = \int_0^t K(x)h(t-x)dx + h_0(t), \quad (10.1)$$

unde

$$K(x) = a(x)e^{-\int_0^x b(y)dy}$$

iar  $h_0(t)$  este o funcție care depinde de condițiile inițiale. Lotka [10, capitolul 24] a arătat că  $h(t)$  și populația totală infectată crește ca și  $e^{\lambda t}$ , unde  $\lambda$  este singura rădăcină reală a ecuației

$$1 = \int_0^{+\infty} K(x)e^{-\lambda x} dx. \quad (10.2)$$

Relațiile analoge în timp discret pentru (10.1) și (10.2) sunt: modelul matriței populației Leslie și ecuația caracteristică a matriței Leslie [10, capitolul 25]. Euler a studiat deja un caz special, de aceea ecuația (10.2) este adesea denumită „ecuația Euler-Lotka”. Lotka definește reproductivitatea ca fiind

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} K(x) dx. \tag{10.3}$$

În epidemiologie,  $\mathcal{R}_0$  reprezintă numărul mediu de persoane infectate de o persoană pe parcursul infecției sale. Incidența  $h(t)$  crește asimptotic ( $\lambda > 0$ ) dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Ea scade ( $\lambda < 0$ ) dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

În demografie,  $h(t)$  este numărul de nașteri pe unitate de timp,  $x$  este vârsta,  $a(x)$  este fertilitatea și  $b(x)$  este mortalitatea. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este atunci numărul mediu de descendenți produși de un individ în timpul vieții sale.

Multe populații de animale, de plante, dar și boli infecțioase prezintă fluctuații sezoniere. Aceste fluctuații influențează atât rata de creștere, cât și reproductivitatea. În acest caz, înlocuim modelul (10.1) cu

$$h(t) = \int_0^t K(t,x) h(t-x) dx + h_0(t), \tag{10.4}$$

unde  $K(t,x)$  este o funcție periodică de  $t$ , cu perioada  $T$ , continuă și pozitivă. Fie  $\mathcal{K}_\lambda$  operatorul integral liniar

$$(\mathcal{K}_\lambda v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t,x) e^{-\lambda x} v(t-x) dx \tag{10.5}$$

pe spațiul funcțiilor periodice continue  $T$ . Atunci, rata de creștere  $\lambda$  este singurul număr real pentru care raza spectrală a acestui operator este egală cu 1 (propoziția 7.19). Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  poate fi definită în același mod ca și raza spectrală a operatorului  $\mathcal{K}$ , cu

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

pe același spațiu al funcțiilor periodice continue  $T$ . Ca și mai înainte,  $\lambda > 0$  dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$  și  $\lambda < 0$  dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Dacă  $K(t,x)$  nu depinde de  $t$ , aceste definiții și rezultate se reduc la cele ale lui Lotka.

Să presupunem acum că

$$K(t,x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t)] g(x), \tag{10.6}$$

unde  $\omega = 2\pi/T$ ,  $|\varepsilon| \leq 1$  și  $g \geq 0$ . Fie  $\xi$  limita inferioară a tuturor numerelor reale  $s$  astfel încât integrala

$$\int_0^{+\infty} g(x) e^{-sx} dx$$

este finită. Să presupunem că  $\xi < 0$ . Fie

$$\widehat{g}_n(s) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-sx - ni\omega x} dx \quad (10.7)$$

pentru orice  $n \in \mathbb{Z}$  și pentru orice număr real  $s > \xi$ .

Se arată în secțiunea 10.2 că, pentru orice  $|\varepsilon| \leq 1$ , rata de creștere  $\lambda$  și reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  sunt cele mai mari rădăcini reale ale următoarelor ecuații, care implică fracții continue,

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 = 2\operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_1(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_2(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}, \quad (10.8)$$

$$\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_0(0)} - 1 = 2\operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_1(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_2(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}, \quad (10.9)$$

unde  $\operatorname{Re}(z)$  este partea reală a numărului complex  $z$ . Aceste ecuații relativ simple, cu o singură necunoscută, pot fi utilizate pentru a calcula numeric rata de creștere  $\lambda$  și reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , pentru orice  $|\varepsilon| \leq 1$ . Dacă scriem, de exemplu,  $\lambda(\varepsilon)$  pentru a sublinia dependența ratei de creștere de parametrul  $\varepsilon$ , atunci vom vedea că, în general, avem inegalitatea  $\lambda(\varepsilon) \neq \lambda(0)$  pentru  $\varepsilon \neq 0$ . Cu alte cuvinte, pragul de creștere a populației ( $\lambda > 0$ ) nu poate fi obținut pur și simplu prin calcularea mediei coeficientului periodic  $1 + \varepsilon \cos(\omega t)$  pe o perioadă, deoarece acest lucru ar fi echivalent cu calculul  $\varepsilon = 0$ .

Din ecuațiile (10.8) și (10.9), arătăm în secțiunea 10.3 că

$$\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$$

pentru  $\varepsilon$  mic, unde  $\lambda_0$  este definit implicit și  $\lambda_2$  explicit prin

$$1 = \widehat{g}_0(\lambda_0), \quad \lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}'_0(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right), \quad (10.10)$$

unde ' reprezintă derivata. De asemenea, regăsim rezultatul din capitolul 9 pentru reproductivitate,

$$\mathcal{R}_0 \approx R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$$

pentru  $\varepsilon$  mic, unde

$$R_{0,0} = \widehat{g}_0(0), \quad R_{0,2} = \frac{\widehat{g}_0(0)}{2} \operatorname{Re} \left( \frac{\widehat{g}_1(0)}{\widehat{g}_0(0) - \widehat{g}_1(0)} \right). \quad (10.11)$$

În secțiunea 10.4, luăm ca exemplu modelul epidemiologic S-E-I-S cu o perioadă de latență fixă și o perioadă infecțioasă distribuită exponențial.

## 10.2 Calcule

Raza spectrală a operatorului liniar pozitiv (10.5) este o funcție descrescătoare de  $\lambda$ , iar rata de creștere a modelului (10.4) este singurul număr real pentru care această rază spectrală este egală cu 1. Prin urmare, conform teoremei Krein-Rutman, rata de creștere  $\lambda$  este, de asemenea, cel mai mare număr real astfel încât să existe o funcție periodică non-trivială  $v(t)$  cu

$$\int_0^{+\infty} K(t,x) e^{-\lambda x} v(t-x) dx = v(t) \quad (10.12)$$

pentru orice  $t$ . Să luăm mai întâi în considerare cazul în care

$$K(t,x) = f(t)g(x),$$

$f(t)$  fiind o funcție periodică  $T$ . Descompunerea în serii Fourier este

$$f(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} f_n e^{ni\omega t}, \quad v(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} v_n e^{ni\omega t},$$

unde  $\omega = 2\pi/T$ . Ecuația (10.12) este echivalentă cu un sistem infinit de ecuații liniare

$$\sum_{n \in \mathbb{Z}} f_{k-n} \widehat{g}_n(\lambda) v_n = v_k \quad (k \in \mathbb{Z}), \quad (10.13)$$

unde  $\widehat{g}_n$  este definit prin formula (10.7).

Să considerăm acum cazul special în care

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t).$$

Din  $f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}$ , sistemul (10.13) se scrie

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1}(\lambda) v_{k-1} + \widehat{g}_k(\lambda) v_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1}(\lambda) v_{k+1} = v_k \quad (k \in \mathbb{Z}). \quad (10.14)$$

Acesta este un sistem tridiagonal. Să îl rescriem sub forma

$$\frac{1}{\widehat{g}_k(\lambda)} - 1 = \frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)}{\widehat{g}_k(\lambda)} \frac{v_{k-1}}{v_k} + \frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)}{\widehat{g}_k(\lambda)} \frac{v_{k+1}}{v_k}. \quad (10.15)$$

Când  $k = 0$ , această ecuație se scrie astfel

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 = \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_0(\lambda)}{\widehat{g}_{-1}(\lambda)} \frac{v_0}{v_{-1}}} + \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_0(\lambda)}{\widehat{g}_1(\lambda)} \frac{v_0}{v_1}}. \quad (10.16)$$

Ecuția (10.15) cu  $k - 1$  sau  $k + 1$  în loc de  $k$  arată, de asemenea, că

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_k(\lambda)}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} \frac{v_k}{v_{k-1}} = \frac{1}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)}{\widehat{g}_{k-2}(\lambda)} \frac{v_{k-1}}{v_{k-2}}}, \quad (10.17)$$

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_k(\lambda)}{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)} \frac{v_k}{v_{k+1}} = \frac{1}{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)}{\widehat{g}_{k+2}(\lambda)} \frac{v_{k+1}}{v_{k+2}}}. \quad (10.18)$$

Să combinăm ecuațiile (10.16) și (10.17)-(10.18) în mod iterativ. Se obțin fracțiile continue

$$\begin{aligned} \frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 &= \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_{-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_{-2}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}} \\ &+ \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_1(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_2(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}. \end{aligned}$$

Deoarece  $\widehat{g}_k(\lambda)$  și  $\widehat{g}_{-k}(\lambda)$  sunt numere complexe conjugate, ajungem la „ecuația caracteristică” (10.8), rata de creștere  $\lambda$  fiind cea mai mare soluție a acesteia.

Ecuția (10.9) se obține în mod similar din problema valorilor proprii

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) u(t - x) dx = \mathcal{R}_0 u(t). \quad (10.19)$$

$\mathcal{R}_0$  este cel mai mare număr real astfel încât această ecuație să aibă o soluție ne-trivială  $u(t)$  de perioadă  $T$ . Pentru cazul special

$$\mathbf{K}(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) g(x),$$

ecuația (10.19) conduce la

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1}(0) u_{k-1} + \widehat{g}_k(0) u_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1}(0) u_{k+1} = \mathcal{R}_0 u_k \quad (k \in \mathbb{Z}),$$

și după calcule similare cu ecuația (10.9).

### 10.3 Formule aproximative

Pornind de la ecuațiile (10.8)–(10.9), putem găsi aproximările (10.10)–(10.11). Să începem cu rata de creștere  $\lambda$ . Să căutăm începutul unei dezvoltări în serie pentru  $\varepsilon$  mic de forma  $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_1 \varepsilon + \lambda_2 \varepsilon^2$ . Când  $\varepsilon = 0$ , al doilea membru al ecuației (10.8) se anulează și obținem  $\lambda_0$  ca unică soluție a ecuației  $\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1$ , care este, desigur, identică cu ecuația Euler-Lotka (10.2). În plus, modificarea  $\varepsilon \mapsto -\varepsilon$  corespunde înlocuirii lui  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$  prin  $f(t - T/2)$ . Acum, operatorul

$$v(t) \mapsto \int_0^{+\infty} K(t - T/2, x) e^{-\lambda x} v(t - x) dx$$

pe spațiul funcțiilor periodice  $T$  are aceleași valori proprii ca și operatorul (10.5), funcțiile proprii fiind decalate cu  $T/2$ . Pentru a evidenția dependența lui  $\lambda$  de  $\varepsilon$ , să notăm prin  $\lambda(\varepsilon)$ . Astfel,  $\lambda(-\varepsilon) = \lambda(\varepsilon)$  și  $\lambda_1 = 0$ . Capitolul 9 a folosit un argument similar pentru aproximarea reproductivității  $\mathcal{R}_0$ .

Prin urmare, avem  $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$  și rămâne de determinat  $\lambda_2$ . Rata de creștere  $\lambda$  este o soluție a ecuației implicite (10.8). Din  $\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1$ , observăm că

$$\widehat{g}_0(\lambda_0) - \widehat{g}_k(\lambda_0) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} (1 - e^{-k i \omega x}) dx \neq 0$$

pentru orice număr întreg  $k \geq 1$  dacă presupunem, de exemplu, că funcția  $g(x)$  este strict pozitivă cel puțin pe un mic interval cuprins în  $[0; +\infty[$ . Prin urmare,  $\widehat{g}_k(\lambda_0) \neq 1$  și  $1/\widehat{g}_k(\lambda_0) - 1 \neq 0$  pentru orice număr întreg  $k \geq 1$ . Pentru a păstra doar termenul de ordine  $\varepsilon^2$  în cel de-al doilea membru al ecuației (10.8), înlocuim numitorul cu aproximația de ordinul cel mai mic: înlocuim  $\widehat{g}_1(\lambda)$  cu  $\widehat{g}_1(\lambda_0)$  și neglijam „restul” fracției continue, deoarece este de ordinul  $\varepsilon^2$ , ceea ce dă

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 \approx 2 \operatorname{Re} \left( \frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right). \quad (10.20)$$

Dar

$$\widehat{g}_0(\lambda) \approx \widehat{g}_0(\lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2) \approx \widehat{g}_0(\lambda_0) + \lambda_2 \varepsilon^2 \widehat{g}_0'(\lambda_0) = 1 + \lambda_2 \varepsilon^2 \widehat{g}_0'(\lambda_0).$$

Utilizăm aproximarea pentru  $\widehat{g}_0(\lambda)$  și identificăm termenii de ordinul  $\varepsilon^2$  în relația (10.20). Acest lucru dă

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right), \quad (10.21)$$

ceea ce este echivalent cu relația (10.10). De menționat faptul că această formulă poate fi scrisă într-o formă ușor diferită. Într-adevăr, punând

$$c_1 = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} \cos(\omega x) dx, \quad s_1 = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} \sin(\omega x) dx,$$

vedem că  $\widehat{g}_1(\lambda_0) = c_1 - is_1$ . Deci

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{c_1 - is_1}{1 - c_1 + is_1} \right) = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \frac{(1 - c_1)c_1 - s_1^2}{(1 - c_1)^2 + s_1^2}.$$

În același mod, să luăm  $\mathcal{R}_0 \approx R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  pentru  $\varepsilon$  mic. Din ecuația (10.3) sau din ecuația (10.9) cu  $\varepsilon = 0$ , găsim că  $R_{0,0} = \widehat{g}_0(0)$ . Pentru a păstra doar termenul de ordine  $\varepsilon^2$  în cel de-al doilea membru al ecuației (10.9), înlocuim numitorul cu aproximația de ordinul cel mai mic, folosind  $R_{0,0} = \widehat{g}_0(0)$  și neglijând „restul” din fracția continuă, deoarece este de ordinul  $\varepsilon^2$ , ceea ce dă

$$\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_0(0)} - 1 \approx 2 \operatorname{Re} \left( \frac{\varepsilon^2/4}{\widehat{g}_0(0)/\widehat{g}_1(0) - 1} \right)$$

și conduce la formula (10.11).

## 10.4 Un model S-E-I-S cu o perioadă de latență fixă

Modelele epidemiologice numite S-E-I-R sau S-E-I-S au o perioadă de latență și un compartiment infecțios. Acestea au fost studiate pe larg din punct de vedere matematic sau numeric atunci când, în plus, rata de contact este periodică.

Să presupunem că perioada de latență este fixă și să prezentăm diferitele formulări posibile ale modelului S-E-I-S. Observăm că modelul S-E-I-R conduce la aceleași ecuații liniarizate în apropierea echilibrului fără boală; prin urmare, acesta are același prag epidemic.

Formularea ce conține o ecuație cu derivate parțiale are trei compartimente:

- $S(t)$  este populația susceptibilă la momentul  $t$ ;



- $E(t, x)$  este populația infectată, dar nu încă infecțioasă, care la momentul  $t$  a fost infectată pentru  $x$  unități de timp;
- $I(t)$  este populația infecțioasă la momentul  $t$ .

Parametrii modelului sunt

- $N$  este populația totală, care rămâne constantă;
- $L$ : perioada de latență fixă;
- $b$ : rata de recuperare a persoanelor infecțioase, astfel încât perioada de infectare să fie distribuită exponențial;
- $a(t)$ : rata efectivă de contact la momentul  $t$ , care este o funcție periodică  $T$ .

Modelul are forma

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -a(t)S(t)I(t)/N + bI(t), \\ E(t, 0) &= a(t)S(t)I(t)/N, \quad \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial E}{\partial x} = 0 \quad (0 < x < L), \\ \frac{dI}{dt} &= E(t, L) - bI(t), \end{aligned}$$

cu  $E(t, x) = 0$  pentru  $x > L$ . Integrând ecuația cu derivate parțiale de-a lungul curbelor caracteristice, se obține  $E(t, L) = E(t - L, 0)$ . Prin urmare, sistemul poate fi scris într-o formă mai compactă folosind ecuații diferențiale cu întârziere:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -a(t)S(t)I(t)/N + bI(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) &= a(t - L)S(t - L)I(t - L)/N - bI(t). \end{aligned}$$

Liniazăm aceste ecuații în vecinătatea echilibrului fără boală ( $S = N, I = 0$ ). Se obține

$$\frac{dI}{dt}(t) \approx a(t - L)I(t - L) - bI(t). \tag{10.22}$$

Fie  $h(t) = a(t)I(t)$  numărul de noi infecții pe unitate de timp în acest model liniarizat. Apoi

$$\frac{d}{dt} \left[ e^{bt} I(t) \right] = e^{bt} h(t - L).$$

Integrăm între  $-\infty$  și  $t$  și facem o schimbare de variabilă. Se obține următoarea ecuație integrală pentru  $h(t)$ :

$$h(t) = a(t) \int_0^{+\infty} \phi(x) h(t-x) dx, \quad (10.23)$$

unde

$$\phi(x) = \begin{cases} 0, & x < L, \\ e^{-b(x-L)}, & x > L. \end{cases} \quad (10.24)$$

Nucleul este  $K(t, x) = a(t) \phi(x)$ .

Să presupunem că în ecuația (10.6) avem  $a(t) = a_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t)]$ , astfel încât  $K(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) g(x)$  cu  $g(x) = a_0 \phi(x)$ . Conform definiției (10.7), avem

$$\widehat{g}_n(s) = a_0 \int_L^{+\infty} e^{-b(x-L)} e^{-sx - ni\omega x} dx = a_0 \frac{e^{-sL - ni\omega L}}{s + b + ni\omega}. \quad (10.25)$$

Putem rezolva apoi ecuațiile implicite (10.8) și (10.9) pentru rata de creștere  $\lambda$  și reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  cu diferite valori ale parametrilor folosind o dihotomie simplă. Observăm, de exemplu, că numitorul din cel de-al doilea membru al ecuației (10.8) poate fi aproximat prin numărul complex  $z_1$  obținut prin algoritmul iterativ

$$z_n = \frac{1}{\widehat{g}_n(\lambda)} - 1, \quad z_{k-1} = \frac{1}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{z_k} \quad (k = n, n-1, \dots, 2).$$

Eroarea introdusă este foarte mică dacă  $n$  este suficient de mare; noi am folosit  $n = 20$ , dar rezultatul cu  $n = 2$  este deja foarte apropiat. În plus, a trebuit să fim atenți la dihotomie deoarece ecuațiile (10.8) și (10.9) pot avea mai multe rădăcini reale:  $\lambda$  și  $\mathcal{R}_0$  sunt cele mai mari. Figura 10.1 prezintă reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  în funcție de perioada de latență  $L$  pentru diferite valori ale  $\varepsilon$ , dar cu  $T$ ,  $a_0$  și  $b$  fixe. Am luat  $T = 1$ ,  $\log 2/b = 1/12$  și  $a_0/b = 1, 2$ .

Pentru o anumită valoare a perioadei de latență  $L$ , reproductivitatea poate varia considerabil în funcție de  $\varepsilon$ . Pentru  $\varepsilon = 1$ , o mare parte a curbei pentru  $\mathcal{R}_0$  este sub 1, adică sub pragul epidemic, în timp ce  $R_{0,0} = a_0/b$  (valoarea corespunzătoare lui  $\varepsilon = 0$ ) este deasupra acestui prag: calcularea mediei ratei de contact ar prezice un rezultat fals.

### Observații.

- Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este independentă de  $L$  atunci când  $\varepsilon = 0$ . Folosind formula (10.3) sau ecuația (10.9), vedem că  $\mathcal{R}_0 = \widehat{g}_0(0) = a_0/b$

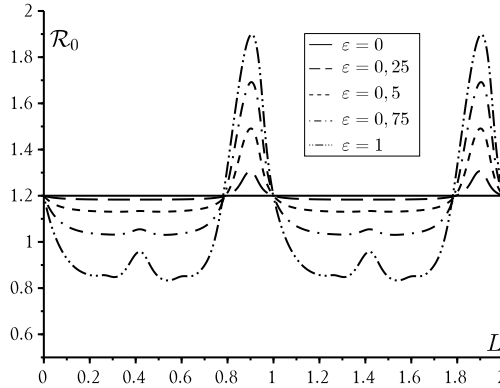


Figura 10.1: Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  în funcție de perioada de latență  $L$  pentru  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . Alți parametri:  $T = 1$ ,  $\log 2/b = 1/12$  și  $a_0/b = 1,2$ .

când  $\varepsilon = 0$ . Fără periodicitate, perioada de latență nu influențează numărul de cazuri secundare, deoarece toți indivizii supraviețuiesc perioadei de latență și devin infecțioși, iar rata de contact rămâne aceeași.

- Reproductivitatea este o funcție periodică de  $L$ , cu perioada  $T$ . Acest lucru rezultă din ecuația (10.9) și din faptul că

$$\widehat{g}_n(0) = a_0 \frac{e^{-ni\omega L}}{b + ni\omega}$$

rămâne neschimbată atunci când  $L$  este înlocuită cu  $L + T$ . Intuitiv, un individ infectat experimentează același mediu după o perioadă de latență  $L$  sau după o perioadă de latență  $L + T$ ; produce același număr de cazuri secundare.

- Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  nu depinde de  $\varepsilon$  atunci când  $L = 0$  și, prin urmare, și atunci când  $L$  este un multiplu întreg de  $T$ . Când  $L = 0$ , modelul se reduce la un model S-I-S cu o perioadă de infecție distribuită exponențial. În acest caz particular, reproductivitatea se obține prin calcularea mediei vitezei de contact (propoziția 7.14). Într-adevăr, putem verifica că  $\mathcal{R}_0 = a_0/b$  este o soluție a (10.9) când  $L = 0$  deoarece

$$\mathcal{R}_0 / \widehat{g}_n(0) - 1 = \mathcal{R}_0(b + ni\omega) / a_0 - 1 = ni\omega / b$$

este pur imaginar pentru orice număr întreg  $n \geq 1$ : ambii membri ai ecuației (10.9) sunt zero.

- Pentru o perioadă de latență fixă  $L$ , reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  poate fi o funcție crescătoare sau descrescătoare de  $\varepsilon$ . Pentru a înțelege acest lucru, să folosim formula aproximativă (10.11) pentru  $\varepsilon$  mic. Se arată că reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  verifică  $\mathcal{R}_0 \approx R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$ , cu

$$R_{0,0} = \frac{a_0}{b}, \quad R_{0,2} = \frac{a_0}{2b} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{e^{i\omega L}(1+i\omega/b) - 1} \right).$$

Pentru  $\varepsilon$  mic,  $\mathcal{R}_0$  este o funcție crescătoare (sau descrescătoare) de  $\varepsilon$  dacă  $R_{0,2} > 0$  (sau  $R_{0,2} < 0$ ). De menționat faptul că  $R_{0,2} = 0$  dacă și numai dacă  $e^{i\omega L}(1+i\omega/b) - 1$  este pur imaginar. Această condiție este scrisă

$$\cos(\omega L) - \frac{\omega}{b} \sin(\omega L) - 1 = 0.$$

Fie  $\psi \in ]0, \pi/2[$  singurul număr real astfel încât

$$\cos \psi = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}}, \quad \sin \psi = \frac{\omega/b}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}},$$

adică  $\psi = \arctan(\omega/b)$ . Observăm că  $\psi$  depinde numai de produsul  $bT$ . Astfel  $R_{0,2} = 0$  dacă și numai dacă

$$\begin{aligned} \cos(\omega L + \psi) &= \cos(\omega L) \cos \psi - \sin(\omega L) \sin \psi \\ &= \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}} = \cos \psi, \end{aligned}$$

adică, dacă  $\omega L + \psi = \pm \psi + 2k\pi$  cu  $k \in \mathbb{Z}$ . Din  $\omega = 2\pi/T$ , observăm că  $R_{0,2} = 0$  dacă  $L = kT$  sau  $L = (k - \psi/\pi)T$  cu  $k \in \mathbb{Z}$ . În special, având în vedere valorile numerice din figura 10.1,  $R_{0,2} = 0$  când  $L/T = 1 - \psi/\pi \approx 0,794$ . Dar, contrar a ceea ce ar putea sugera figura 10.1, cele patru curbe care corespund diferitelor valori ale  $\varepsilon > 0$  ( $\varepsilon$  nu este „mic”) nu intersectează linia orizontală  $\mathcal{R}_0 = a_0/b$  exact la  $L/T = 1 - \psi/\pi$ , ci foarte aproape.

În mod similar, figura 10.2 reprezintă rata de creștere  $\lambda$  în funcție de perioada de latență  $L$  pentru diferite valori ale  $\varepsilon$ , dar cu parametrii  $T$ ,  $a_0$  și  $b$  fixați ca mai înainte. Rata de creștere  $\lambda$  nu este o funcție periodică de  $L$ : o perioadă de latență mai lungă tinde să scadă  $\lambda$ , deși nu în mod monoton din cauza „rezonanțelor” dintre  $L$  și  $T$ .

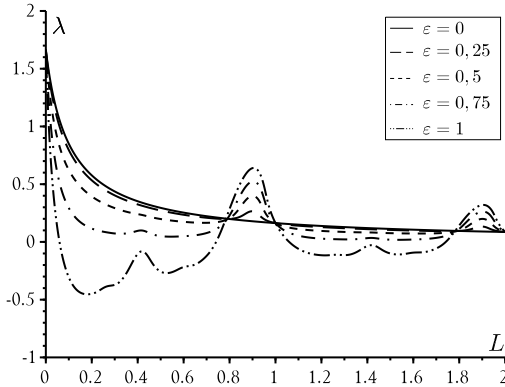


Figura 10.2: Rata de creștere  $\lambda$  în funcție de perioada de decalaj  $L$  pentru  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . Ceilalți parametri sunt cei din figura 10.1.

Cu toate acestea, rata de creștere  $\lambda$  este încă independentă de  $\varepsilon$  atunci când  $L$  este un multiplu de  $T$ , adică  $L = kT$  pentru  $k = 0, 1, 2, \dots$ . Într-adevăr, reamintim că  $\lambda_0$  este soluția unică a ecuației

$$\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1 \Leftrightarrow a_0 e^{-\lambda_0 kT} / (\lambda_0 + b) = 1.$$

Deci  $\lambda = \lambda_0$  este și ea o soluție a ecuației (10.8), deoarece

$$1/\widehat{g}_n(\lambda) - 1 = (\lambda_0 + b + ni\omega) e^{\lambda_0 kT} / a_0 - 1 = ni\omega e^{\lambda_0 kT} / a_0$$

este pur imaginar pentru orice număr întreg  $n \geq 1$ : partea stângă și partea dreaptă a ecuației (10.8) sunt zero.

Pentru o perioadă de latență generală  $L$ , folosind relațiile (10.10) și (10.25), observăm că  $\lambda$  verifică  $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$  pentru  $\varepsilon$  mic, cu  $\lambda_0$  definit implicit prin

$$\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1 \Leftrightarrow a_0 e^{-\lambda_0 L} / (\lambda_0 + b) = 1.$$

Relațiile (10.10) și (10.25) sunt valabile și pentru  $\lambda_2$ : întrucât

$$\begin{aligned}\widehat{g}_1(\lambda_0) &= a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L - i\omega L}}{\lambda_0 + b + i\omega} \\ &= a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L}}{\lambda_0 + b} \times \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega/(\lambda_0 + b)} = \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega/(\lambda_0 + b)}, \\ \widehat{g}'_0(\lambda_0) &= -a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L}}{\lambda_0 + b} \left( L + \frac{1}{\lambda_0 + b} \right) = - \left( L + \frac{1}{\lambda_0 + b} \right),\end{aligned}$$

obținem

$$\begin{aligned}\lambda_2 &= -\frac{1}{2\widehat{g}'_0(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right) \\ &= \frac{1}{2[L + 1/(\lambda_0 + b)]} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{e^{i\omega L}[1 + i\omega/(\lambda_0 + b)] - 1} \right).\end{aligned}$$

## 10.5 Concluzie

În afară de modelele S-E-I-S / S-E-I-R menționate în secțiunea anterioară, stabilitatea liniară a echilibrului trivial al altor câteva modele epidemiologice se reduce la ecuația (10.4) cu  $K(t, x)$  dată de formula (10.6). Acesta este, în special, cazul modelelor epidemiologice cu  $m$  compartimente infectate  $I_1, I_2, \dots, I_m$ , unde infecția urmează un ciclu ( $I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow \dots \rightarrow I_m \rightarrow I_1$ ) și cu o funcție de contact doar sinusoidală (capitolul 9). Modelul epidemiologic S-I-S / S-I-R cu o perioadă fixă de infecție  $L$  și o rată de contact sinusoidală corespunde cu  $g(x) = a_0$  pentru  $x < L$  și  $g(x) = 0$  pentru  $x > L$ . Plecând de la

$$\widehat{g}_n(s) = a_0 \left( 1 - e^{-sL - ni\omega L} \right) / (s + ni\omega),$$

putem arăta și în acest caz, ca în secțiunea anterioară, că  $\mathcal{R}_0$  și  $\lambda$  sunt independente de  $\varepsilon$  dacă  $L$  este un multiplu de  $T$ . Acesta este un caz degenerat, deoarece nu există niciun motiv ca perioada de infecție să aibă vreo relație aritmetică cu perioada de contact, care este de obicei de o săptămână (mai puține contacte la sfârșit de săptămână) sau un an (mai puține contacte în timpul vacanței de vară pentru bolile copilăriei, probabilitate mai mare de transmitere a bolilor transmise prin aer în timpul iernii).

Semnificația mai generală a acestor rezultate este că media pentru  $\mathcal{R}_0$  și  $\lambda$ , adică obținerea aceluiași rezultat pentru  $\varepsilon = 0$  și  $\varepsilon \neq 0$ , ar trebui să fie considerată excepțională. În afară de cazurile degenerate similare celor

deja menționate, singura situație în care calcularea mediei este corectă este cea în care există un singur compartiment infecțios, o perioadă infecțioasă distribuită exponențial și nicio perioadă de latență (propoziția 7.14). Pe de altă parte, nu este corectă, de exemplu, pentru două compartimente infecțioase, ca în cazul bolilor transmise prin vectori, sau pentru o perioadă infecțioasă care nu este distribuită exponențial, sau pentru o perioadă de latență diferită de zero.

# Capitolul 11

## Rezonanța ratei de creștere

*Au existat numeroase studii privind rezonanța dintre perioada naturală a unei boli endemice și o rată de contact sezonier periodică. Acest capitol nu se concentrează pe rezonanța pentru bolile endemice, ci pe rezonanța pentru bolile emergente. Periodicitatea poate avea o influență majoră asupra ratei inițiale de creștere și, prin urmare, asupra pragului epidemic. Rezonanța apare atunci când ecuația Euler-Lotka are o rădăcină complexă a cărei parte imaginară este apropiată de pulsul ratei de contact și a cărei parte reală nu este prea departe de rata de creștere. Acest fenomen de rezonanță este ilustrat pe câteva modele simple de epidemii cu contacte săptămânale care variază periodic. Sunt explicate diferențele surprinzătoare dintre un model S-E-I-R periodic cu o perioadă de latență distribuită exponențial și același model cu o perioadă de latență fixă.*

### 11.1 Introducere

Bolile infecțioase pot prezenta oscilații amortizate în apropierea unei stări de echilibru endemice [2, §2.5.1]. Într-adevăr, în cazul unui model simplu, format dintr-un sistem de ecuații diferențiale ordinare, valorile proprii ale matricei Jacobi în acest punct de echilibru pot fi complexe, ceea ce determină o anumită „perioadă naturală” de oscilație. Începând cu anii 1970 și, în special, de la apariția „teoriei haosului”, numeroase lucrări au arătat că rezonanța dintre această perioadă naturală și o rată de contact periodică sau un alt factor periodic poate induce un comportament dinamic neașteptat, chiar și pentru modele neliniare foarte simple (a se vedea secțiunile 16.1 și [20]). În primul rând, atunci când ecuațiile liniarizate din apropierea echilibrului endemic au



o valoare proprie complexă  $x + iy$  cu o parte imaginară  $y$  apropiată de pulsația  $\omega$  a ratei de contact și cu o parte reală  $x$  apropiată de 0 („rezonanță simplă”), atunci oscilații relativ mici ale ratei de contact pot provoca oscilații mari ale prevalenței. În al doilea rând, atunci când raportul  $y/\omega$  este apropiat de un număr rațional  $p/q \neq 1$  cu numere întregi mici  $p$  și  $q$  și pentru amplitudini de oscilație suficient de mari ale ratei de contact, prevalența poate oscila la o frecvență subarmonică. Haosul poate apărea, de asemenea, pentru anumite intervale de valori ale parametrilor. În acest fel, teoria ar putea încerca să explice seriile cronologice ale incidenței anumitor boli, cum ar fi rujeola, care a fost cândva endemică, dar cu vârfuri epidemice cam la fiecare doi ani în anumite orașe și a cărei „perioadă naturală” de oscilație în apropierea echilibrului său endemic a fost, prin urmare, considerată a fi de aproape doi ani. În ecologie, există, de asemenea, fenomene similare de rezonanță între un mediu fluctuant și o perioadă naturală de oscilație în apropierea unei stări de echilibru care nu este zero.

Independent de aceasta, se știe încă din lucrările lui Lotka [46] că ecuația caracteristică (10.2) sau ecuația Euler-Lotka pentru modelele liniare în timp continuu poate avea și rădăcini complexe, care provoacă „valuri de populație”. Lotka credea că există întotdeauna un număr infinit de astfel de rădăcini și că una dintre ele are asociată o perioadă naturală apropiată de o generație, adică două sau trei decenii pentru populațiile umane. Coale a studiat cazul fertilității periodice și a constatat o creștere semnificativă a ratei de creștere a modelului atunci când perioada de fertilitate este apropiată de o generație. Alte lucrări au studiat rezonanța în modele matriciale liniare în timp discret: dată fiind legătura dintre modelele în timp discret și cele în timp continuu, rezonanța apare atunci când matricea care descrie creșterea într-un mediu constant are o valoare proprie complexă  $x + iy$  astfel încât  $\arctan(y/x)$  este apropiat de  $\omega$  și astfel încât modulul este apropiat de raza spectrală a matricei.

Modelele obținute prin liniarizarea modelelor epidemiologice neliniare în apropierea echilibrului fără boală (nu în apropierea echilibrului endemic) sunt foarte asemănătoare cu modelele populaționale liniare menționate în paragraful anterior; variabila vârstei este înlocuită cu timpul scurs de la infectare. Prin urmare, este de așteptat ca rezonanța ratei inițiale de creștere să apară, de asemenea, într-un mediu periodic, ceea ce modifică semnificativ pragul epidemic. Acest lucru poate avea consecințe importante pentru bolile emergente. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, pentru multe boli transmise prin aer, timpul mediu între două generații de infecție este de ordinul a una sau două săptămâni; acest lucru depinde de perioada de latență. Astfel, rezonanța a priori este așteptată doar dacă rata de contact variază cu o peri-

oadă de același ordin de mărime, de obicei dacă variază săptămânal. Acest lucru nu este nerezonabil dacă ne gândim că ratele de contact pot fi diferite între zilele lucrătoare și cele de weekend. În cazul copiilor de vârstă școlară, este probabil ca rata de contact să scadă la sfârșit de săptămână.

Secțiunea 11.2 reamintește cum se calculează rata de creștere în modelele de populație liniare, periodice și continue în timp. Se oferă o formulă generală pentru perturbația de ordinul întâi; aceasta implică noțiunea de valoare reproductivă într-un mediu periodic. Dar pentru o mică perturbație periodică a unui model cu coeficienți care nu depind de timp, această formulă arată că este necesar să se includă un termen de ordinul al doilea pentru a studia rezonanța ratei de creștere.

Secțiunea 11.3 prezintă trei metode diferite de studiere a rezonanței. Primele două metode, una pur numerică și cealaltă parțial analitică, se bazează pe rezultatele din capitolul 10. A treia metodă sugerează, așa cum ne-am așteptat, că rezonanța ratei de creștere apare atunci când ecuația Euler-Lotka are o rădăcină complexă cu o parte imaginară apropiată de impulsul ratei de contact și o parte reală apropiată de rata de creștere; există, de asemenea, o condiție tehnică suplimentară.

Secțiunea 11.4 aplică cele trei metode la cinci modele epidemiologice clasice cu rate de contact periodice pentru a arăta cum modelele relativ apropiate pot avea proprietăți foarte diferite:

- un model S-I-R cu o perioadă infecțioasă distribuită exponențial; rezonanța ratei inițiale de creștere este imposibilă. Scopul este de a sublinia faptul că acest model este excepțional în sensul că rata de creștere inițială este chiar complet independentă de frecvența factorului periodic.
- un model S-I-R cu o perioadă de infecție fixă, pentru care este posibilă rezonanța. Dar cu valorile parametrilor aleși aici, rezonanța este foarte slabă.
- un model S-E-I-R cu o perioadă latentă și o perioadă infecțioasă care sunt distribuite exponențial; rezonanța este imposibilă (a se vedea capitolul 9), dar rata de creștere depinde de factorul periodic, spre deosebire de primul model S-I-R.
- un model S-E-I-R cu o perioadă latentă fixă și o perioadă infecțioasă distribuită exponențial, în care, spre deosebire de modelele anterioare, este posibilă o rezonanță puternică, ca în capitolul 10.
- un model S-E-I-R cu o perioadă latentă distribuită în mod Gamma și o perioadă infecțioasă distribuită exponențial; acesta este o generalizare

a celor două modele anterioare, care arată cum rezonanța devine imposibilă atunci când distribuția perioadei latente se schimbă progresiv de la o masă Dirac la o exponențială.

Un aspect esențial este acela că ecuația Euler-Lotka pentru modelul autonom poate să nu aibă altă rădăcină complexă decât rădăcina sa reală. Desigur, se știe de mult timp că două modele epidemiologice cu o distribuție diferită doar pentru timpul petrecut într-un compartiment pot avea proprietăți calitative diferite, de exemplu în ceea ce privește existența soluțiilor periodice pentru modelele epidemiologice autonome.

Pe scurt, regula a priori rezonabilă din punct de vedere biologic, conform căreia rezonanța pragului epidemic este importantă atunci când frecvența mediului este apropiată de o frecvență naturală a bolii, nu funcționează întotdeauna. În mod surprinzător, nu funcționează pentru cele mai simple modele, modelele S-I-R și S-E-I-R cu perioade de latență și infectivitate distribuite exponențial. Această regulă ar trebui să fie înlocuită cu un studiu mai precis al rădăcinilor complexe ale ecuației Euler-Lotka. Un fenomen de rezonanță similar poate apărea în cazul reproductivității  $\mathcal{R}_0$  (capitolul 10). Prin urmare, estimările lui  $\mathcal{R}_0$  ar trebui revizuite pentru bolile care se propagă într-un mediu periodic.

Anexa 11.6 conține o demonstrație a creșterii exponențiale a valorii reproductivă totale a unei populații într-un mediu periodic; acesta este un corolar al studiului nostru și o generalizare a unui rezultat clasic al lui Fisher pentru modelele autonome.

## 11.2 Teoria perturbativă: formule de ordinul întâi

### 11.2.1 Rata de creștere inițială ca valoare proprie

Atunci când se studiază stabilitatea echilibrului fără boală al unui model epidemiologic, se începe prin liniarizarea modelului în apropierea acestui echilibru. Sistemul liniar rezultat poate fi de obicei scris ca o ecuație integrală de reînnoire de forma

$$h(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t, x) h(t-x) dx + h_0(t), \quad (11.1)$$

unde nucleul  $\mathbf{K}(t, x)$  este o funcție pozitivă care este T-periodică în raport cu t dacă sistemul inițial are coeficienți T-periodici. Retineți aici că  $h(t)$  poate fi un vector  $(h_1(t), \dots, h_m(t))$ , în care indicele  $i = 1, \dots, m$  reprezintă diferite tipuri de persoane infectate, în timp ce  $\mathbf{K}(t, x)$  este o matrice pătrată de ordinul

$m$ . Funcția  $h_i(t)$  reprezintă numărul de persoane noi care intră în compartimentul infectat  $i$  pe unitate de timp la momentul  $t$ . Funcția  $K_{i,j}(t,x)$  indică numărul mediu de infecții de tipul  $i$  produse pe unitate de timp la momentul  $t$  de către o persoană infectată la momentul  $t-x$  și care intră în compartimentul  $j$ . Astfel,  $x$  este timpul scurs de la infectare. Funcția vectorială  $h_0(t)$  depinde numai de condițiile inițiale.

Pentru simplificare, vom lua în considerare doar cazul  $m = 1$ , deoarece acesta este suficient pentru exemplele din secțiunile următoare. Acest caz apare, de exemplu, atunci când se ia în considerare o singură populație de persoane infectate cu o rată efectivă de contact  $a(t,x)$  (produsul dintre rata de contact și probabilitatea de transmitere per contact) și o rată de vindecare  $b(t,x)$  care depind de timpul  $t$  și de timpul  $x$  de la infectare. Se presupune că funcțiile  $a(t,x)$  și  $b(t,x)$  sunt  $T$ -periodice în raport cu  $t$ . Fie  $I(t,x)$  densitatea populației infectate de la  $x$  unități de timp la  $t$ . În aproximația liniară din apropierea echilibrului fără boală,  $I(t,x)$  este o soluție a sistemului

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} + b(t,x)I(t,x) = 0, \quad I(t,0) = \int_0^{+\infty} a(t,x)I(t,x)dx. \quad (11.2)$$

Fie  $h(t) = I(t,0)$ . Atunci  $h(t)$  verifică ecuația (11.1) cu

$$K(t,x) = a(t,x)\sigma(t-x,x), \quad \sigma(\tau,x) = \exp\left(-\int_0^x b(\tau+y,y)dy\right). \quad (11.3)$$

Funcția  $\sigma(\tau,x)$  reprezintă probabilitatea ca o persoană nou infectată la momentul  $\tau$  să fie încă infectată la momentul  $\tau+x$ . Rata de creștere inițială  $\lambda$  a epidemiei este unicul număr real astfel încât ecuația integrală

$$v(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} K(t,x)v(t-x)dx \quad (11.4)$$

are o soluție  $v(t)$  pozitivă, netrivială și  $T$ -periodică (capitolul 7). Este, de asemenea, unicul număr real  $\lambda$  astfel încât să existe o funcție  $v(t,x)$  pozitivă, netrivială,  $T$ -periodică în raport cu  $t$ , care să satisfacă relațiile

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial v}{\partial x} + b(t,x)v(t,x) = -\lambda v(t,x), \quad v(t,0) = \int_0^{+\infty} a(t,x)v(t,x)dx \quad (11.5)$$

și condiția de normalizare

$$\frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} v(t,x)dx dt = 1. \quad (11.6)$$

Rata de creștere  $\lambda$  este în continuare unicul număr real astfel încât să existe o funcție  $w(t, x)$  pozitivă, netrivială, T-periodică în raport cu  $t$ , care să satisfacă ecuația adjuncată

$$\frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t, x) w(t, x) + a(t, x) w(t, 0) = \lambda w(t, x), \quad (11.7)$$

și condiția de normalizare

$$\langle v, w \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} v(t, x) w(t, x) dx dt = 1. \quad (11.8)$$

Tripleta  $(\lambda, v, w)$  este cea din propoziția 7.22.

Numim  $w(t, x)$  „valoarea de reproducere a unui individ infectat de  $x$  unități de timp, la momentul  $t$ ”. În modelele demografice,  $a(t, x)$  ar fi fertilitatea și  $b(t, x)$  mortalitatea. În afară de normalizare, această funcție  $w(t, x)$  este generalizarea, pentru modelul cu coeficienți periodici, a definiției lui Fisher [74, p. 379] pentru valoarea de reproducere în modelele autonome.

Cu această definiție a lui  $w(t, x)$ , se poate generaliza și o observație a lui Fisher, arătând că valoarea totală de reproducere a unei populații care verifică sistemul (11.2), definită prin

$$W(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) w(t, x) dx, \quad (11.9)$$

este egală cu  $W(0) e^{\lambda t}$  (anexa 11.6).

### 11.2.2 Formule perturbative de ordinul întâi pentru rata de creștere

Să luăm mai întâi în considerare cazul în care  $b(t, x) = b_0(t, x) + \varepsilon b_1(t, x)$ , cu două funcții  $b_0(t, x)$  și  $b_1(t, x)$  periodice în raport cu  $t$  și de aceeași perioadă. Să scriem prima ecuație din (11.5) sub forma  $\mathcal{L}_\varepsilon v = \lambda v$ , unde  $\mathcal{L}_\varepsilon$  este un operator diferențial liniar pe un spațiu de funcții T-periodice (în raport cu variabila  $t$ ) care satisfac restricția dată de a doua ecuație din (11.5). Atunci  $\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{M}$  cu  $(\mathcal{M}v)(t, x) = -b_1(t, x) v(t, x)$ . Fie  $(\lambda_0, v_0, w_0)$  tripleta asociată cu  $\mathcal{L}_0$ . Conform teoriei perturbative a operatorilor liniari [21, capitolul XI], care dă o formulă analogă formulei (6.14) în dimensiune finită, valoarea proprie principală  $\lambda_\varepsilon$  asociată lui  $\mathcal{L}_\varepsilon$  este astfel încât  $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \varepsilon \Lambda + o(\varepsilon)$  când  $\varepsilon \rightarrow 0$ , unde

$$\Lambda = \langle \mathcal{M} v_0, w_0 \rangle = -\frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} b_1(t, x) v_0(t, x) w_0(t, x) dx dt. \quad (11.10)$$

Observați că  $\Lambda < 0$  dacă  $b_1 > 0$ , așa cum ar trebui să fie.

În mod similar, să luăm în considerare cazul în care  $a(t, x) = a_0(t, x) + \varepsilon a_1(t, x)$ , cu două funcții  $a_0(t, x)$  și  $a_1(t, x)$  periodice în raport cu  $t$ . Să scriem ecuația (11.7) în forma  $\mathcal{L}'_\varepsilon v = \lambda v$ . Atunci  $\mathcal{L}'_\varepsilon = \mathcal{L}'_0 + \varepsilon \mathcal{N}$  cu  $(\mathcal{N}w)(t, x) = a_1(t, x)w(t, 0)$ . Rețineți că  $(\lambda_0, w_0, v_0)$  este tripleta asociată cu  $\mathcal{L}'_0$ . Aceeași teorie perturbativă arată că valoarea proprie principală  $\lambda_\varepsilon$  asociată lui  $\mathcal{L}'_\varepsilon$  este astfel încât  $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \varepsilon \Lambda' + o(\varepsilon)$  când  $\varepsilon \rightarrow 0$ , unde

$$\Lambda' = \langle \mathcal{N}w_0, v_0 \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T w_0(t, 0) \int_0^{+\infty} a_1(t, x) v_0(t, x) dx dt. \quad (11.11)$$

Observați că  $\Lambda' > 0$  dacă  $a_1 > 0$ , așa cum ar trebui să fie.

**Coefficienți independenți de timp.** Dacă  $a(t, x) = a_0(x)$  și  $b(t, x) = b_0(x)$ , atunci ecuația (11.4) arată că rata de creștere  $\lambda_0$  este unica soluție reală a ecuației Euler-Lotka

$$1 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} K_0(x) dx \quad (11.12)$$

unde

$$K_0(x) = a_0(x) \sigma_0(x), \quad \sigma_0(x) = \exp\left(-\int_0^x b_0(y) dy\right).$$

Soluțiile ecuațiilor (11.5)-(11.6) și (11.7)-(11.8) sunt date de formulele datorate lui Lotka și Fisher pentru piramida vârstelor și pentru valoarea reproducitivă:

$$\begin{aligned} v_0(x) &= \frac{e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x)}{\int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 y} \sigma_0(y) dy}, \\ w_0(x) &= w_0(0) \int_x^{+\infty} e^{-\lambda_0(y-x)} \frac{\sigma_0(y)}{\sigma_0(x)} a_0(y) dy. \end{aligned} \quad (11.13)$$

Dacă  $b(x) = b_0(x) + \varepsilon b_1(x)$  sau  $a(x) = a_0(x) + \varepsilon a_1(x)$ , atunci formulele (11.10) și (11.11) se reduc la

$$\begin{aligned} \Lambda &= -\frac{\int_0^{+\infty} b_1(x) \int_x^{+\infty} e^{-\lambda_0 y} \sigma_0(y) a_0(y) dy dx}{\int_0^{+\infty} x e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_0(x) dx}, \\ \Lambda' &= \frac{\int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_1(x) dx}{\int_0^{+\infty} x e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_0(x) dx}. \end{aligned} \quad (11.14)$$

**Coefficienți independenți de  $x$ .** Dacă  $a(t, x) = a(t)$  și  $b(t, x) = b(t)$ , atunci soluțiile ecuațiilor (11.4), (11.5)-(11.6) și (11.7)-(11.8) sunt

$$\lambda = \frac{1}{T} \int_0^T (a(t) - b(t)) dt,$$

$$v(t, x) = \frac{a(t-x) e^{-\int_{t-x}^t a(\tau) d\tau} \psi(t)}{\frac{1}{T} \int_0^T \psi(\tau) d\tau}, \quad w(t, x) = \frac{\frac{1}{T} \int_0^T \psi(\tau) d\tau}{\psi(t)},$$

unde am notat

$$\psi(t) = e^{-\lambda t + \int_0^t (a(\tau) - b(\tau)) d\tau}.$$

Valoarea reproductivă  $w(t, x)$  este atunci independentă de  $x$ . Dacă  $b(t) = b_0(t) + \varepsilon b_1(t)$  sau  $a(t) = a_0(t) + \varepsilon a_1(t)$ , atunci formulele (11.10) și (11.11) se reduc la

$$\Lambda = -\frac{1}{T} \int_0^T b_1(t) dt, \quad \Lambda' = \frac{1}{T} \int_0^T a_1(t) dt,$$

așa cum se cuvine având în vedere expresia lui  $\lambda$ .

**Mici perturbații periodice în cazul autonom.** Să considerăm acum cazul unei mici perturbații periodice a unei situații autonome de forma

$$a(t, x) = (1 + \varepsilon \cos \omega t) a_0(x), \quad b(t, x) = b_0(x) \tag{11.15}$$

cu  $|\varepsilon| \leq 1$ . În acest caz, nucleul (11.3) are forma

$$K(t, x) = (1 + \varepsilon \cos \omega t) g(x), \tag{11.16}$$

cu  $g(x) = a_0(x) \sigma_0(x)$ . Funcțiile  $v_0(t, x)$  și  $w_0(t, x)$  sunt întotdeauna independente de  $t$  și sunt date de formulele (11.13). Deoarece media temporală a  $a_1(t, x) = \cos(\omega t) a_0(x)$  este zero, formula (11.11) arată că  $\Lambda' = 0$ . Prin urmare  $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + o(\varepsilon)$ . Trebuie să studiem termenul de ordin  $\varepsilon^2$  pentru a vedea cum poate apărea rezonanța ratei de creștere  $\lambda_\varepsilon$ .

Nu toate situațiile interesante sunt de forma (11.15). De exemplu, dacă studiem influența unei mici schimbări climatice asupra unei boli transmise prin vectori, atunci  $a_0(t, x)$  și  $b_0(t, x)$  vor fi funcții periodice de timp din cauza sezonității populației de vectori. Într-un astfel de caz, este probabil ca modificarea de ordinul întâi a ratei de creștere dată de formula (11.11) să fie diferită de zero.

În restul acestui capitol (cu excepția anexei), accentul va fi pus pe modelele liniarizate care pot fi scrise ca o ecuație de reînnoire (11.1) cu un nucleu  $K(t, x)$  de forma (11.16), deși unele dintre aceste modele nu pot fi scrise ca sub forma ecuației cu derivate parțiale (11.2).

### 11.3 Formula de ordinul doi și rezonanța

Capitolul 10 a dezvoltat o metodă numerică specială pentru a calcula rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  atunci când nucleul  $K(t, x)$  este de forma (11.16). Retineți,

totuși, că metodele din 9 și 10 ar putea gestiona un factor periodic arbitrar, în special în cazul unei funcții periodice în trepte, care este mai realistă nu numai pentru diferența anuală dintre perioada școlară și cea de vacanță, ci și pentru diferența săptămânală dintre zilele săptămânii și cele de weekend.

Putem spune, în mod vag, că există „rezonanță” dacă  $\lambda_\varepsilon$  este semnificativ mai mare decât  $\lambda_0$  atunci când  $\varepsilon \neq 0$  pentru anumite valori speciale ale impulsului  $\omega$ , adică dacă anumite frecvențe speciale favorizează creșterea. Atunci, întrebările care se pun sunt: se poate produce rezonanța și dacă da, pentru ce valori ale parametrilor?

Primul și cel mai evident mod de a răspunde la aceste întrebări este de a calcula numeric  $\lambda_\varepsilon$  și de a o compara cu  $\lambda_0$ . Capitolul 10 a arătat că rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  definită de ecuațiile (11.4) și (11.16) este cea mai mare rădăcină reală a următoarei ecuații, care implică o fracție continuă:

$$1/\widehat{g}_0(\lambda) - 1 = 2\operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_1(\lambda) - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_2(\lambda) - 1 - \frac{\varepsilon^4/4}{\dots}}}, \quad (11.17)$$

unde  $\operatorname{Re}$  reprezintă partea reală și unde prin definiție

$$\widehat{g}_n(\lambda) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda x - ni\omega x} dx \quad (11.18)$$

este transformata Laplace a lui  $g$  calculată în  $\lambda + ni\omega$ . Când  $\varepsilon = 0$ , ecuația (11.17) se reduce la  $\widehat{g}_0(\lambda) = 1$ , care este ecuația Euler-Lotka (11.12).

Există o a doua metodă de detectare a rezonanței. Capitolul 10 oferă o formulă aproximativă de ordinul al doilea pentru  $\lambda_\varepsilon$  atunci când  $\varepsilon$  este mic:

$$\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \alpha \varepsilon^2 + o(\varepsilon^2) \quad \text{cu} \quad \alpha = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right). \quad (11.19)$$

În acest fel, vedem că rezonanța apare dacă  $\alpha > 0$  și  $\alpha$  nu sunt mici în comparație cu  $\lambda_0$ . Aceste condiții pot fi ușor verificate numeric.

În cele din urmă, există o a treia și poate cea mai interesantă metodă de detectare a rezonanței. Rezonanța este de așteptat să apară atunci când ecuația Euler-Lotka (11.12) are o pereche de rădăcini complexe conjugate  $\lambda = x \pm iy$  cu partea imaginară  $y$  apropiată de  $\omega$  și partea reală  $x$  apropiată de rata de creștere  $\lambda_0$ . Într-adevăr, să presupunem că  $\lambda = \xi + i\omega$  este o rădăcină exactă a ecuației (11.12). Atunci

$$\widehat{g}_1(\xi) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\xi x - i\omega x} dx = 1.$$



Dacă partea reală  $\xi$  este apropiată de  $\lambda_0$ , mai precis dacă  $(\lambda_0 - \xi)/\omega$  este mică, avem aproximativ

$$\widehat{g}_1(\lambda_0) \approx \widehat{g}_1(\xi) + (\lambda_0 - \xi)\widehat{g}_1'(\xi) = 1 + (\lambda_0 - \xi)\widehat{g}_1'(\xi).$$

Să înlocuim această aproximare în formula (11.19) pentru  $\alpha$  înlocuit cu  $\lambda_0 - \xi$  care este mic, fapt ce se va utiliza de mai multe ori pentru obținerea formulei de aproximare. Se obține

$$\alpha \approx \frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)(\lambda_0 - \xi)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{\widehat{g}_1'(\xi)} \right). \quad (11.20)$$

Știm că, pentru orice rădăcină  $\lambda = \xi + i\omega$  a ecuației (11.12), inegalitatea strictă  $\xi < \lambda_0$  este adevărată. Într-adevăr, cu

$$1 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} g(x) dx, \quad 1 = \int_0^{+\infty} e^{-(\xi+i\omega)x} g(x) dx,$$

avem în primul rând

$$1 = \left| \int_0^{+\infty} e^{-(\xi+i\omega)x} g(x) dx \right| \leq \int_0^{+\infty} e^{-\xi x} g(x) dx.$$

Deci  $\xi \leq \lambda_0$ . Dacă am avea  $\xi = \lambda_0$ , am putea deduce prin scădere

$$0 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} (1 - e^{-i\omega x}) g(x) dx,$$

a cărui parte reală ar da

$$0 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} [1 - \cos(\omega x)] g(x) dx,$$

ceea ce este imposibil dacă funcția pozitivă  $g(x)$  nu este identic zero. Prin urmare  $\xi < \lambda_0$ .

Rețineți, de asemenea, că

$$\widehat{g}_0'(\lambda_0) = - \int_0^{+\infty} x g(x) e^{-\lambda_0 x} dx < 0.$$

Mai mult, pentru orice număr complex  $z = x + iy$ , avem  $\operatorname{Re}(1/z) = x/(x^2 + y^2)$ ; semnul lui  $\operatorname{Re}(1/z)$  este același cu semnul lui  $\operatorname{Re}(z)$ . Deci, pentru formula (11.20), trebuie doar să determinăm semnul lui  $\operatorname{Re}(\widehat{g}_1'(\xi))$ . Dacă

$$\operatorname{Re}(\widehat{g}_1'(\xi)) < 0,$$

atunci  $\alpha$  este pozitiv și mare din cauza numitorului mic  $\lambda_0 - \xi$ . Cu alte cuvinte,  $\lambda_\varepsilon$  este semnificativ mai mare decât  $\lambda_0$ : există o rezonanță. Gradul de rezonanță se măsoară, într-un fel, prin distanța  $\lambda_0 - \xi$ . Cu cât este mai mică, cu atât mai mare este rezonanța. Reamintim, de asemenea, că  $\lambda_0 - \xi$  este legat de viteza cu care populația tinde spre forma sa stabilă (în sensul lui Lotka, cu durata infecției  $x$  înlocuind vârsta). În modelele epidemiologice, această noțiune nu este foarte importantă, deoarece termenii neliniari domină rapid dinamica. Condiția  $\text{Re}(\widehat{g}_1'(\xi)) < 0$  ar trebui să fie considerată o condiție tehnică suplimentară pentru apariția rezonanței.

Pentru această a treia metodă, un aspect important este acela că ecuația Euler-Lotka poate să nu aibă o altă rădăcină complexă decât cea reală. Acest lucru face distincția între modelele în care poate apărea rezonanța și cele în care nu apare. Deși este posibil să se calculeze timpul mediu de generare în fiecare model, acest lucru nu înseamnă că există întotdeauna o rădăcină complexă a ecuației Euler-Lotka cu o parte imaginară apropiată de acest timp de generare.

În secțiunea următoare, vom studia aceste trei metode pentru mai multe modele epidemiologice simple cu o rată de contact periodică, pentru a arăta cum modele a priori foarte asemănătoare pot avea proprietăți destul de diferite în ceea ce privește rezonanța ratei inițiale de creștere.

## 11.4 Exemple

### 11.4.1 Modelul periodic S-I-R

Fie  $S(t)$  numărul de persoane susceptibile,  $I(t)$  numărul de persoane infectate și  $R(t)$  numărul de persoane vindecate. Fie  $N = S(t) + I(t) + R(t)$  populația totală, care este constantă. Se consideră modelul dat de

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI,$$

cu  $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$  și  $|\varepsilon| \leq 1$ . Proporțiile

$$s(t) = S(t)/N, \quad i(t) = I(t)/N, \quad r(t) = R(t)/N$$

verificați

$$\frac{ds}{dt} = -a(t)si, \quad \frac{di}{dt} = a(t)si - bi, \quad \frac{dr}{dt} = bi.$$

cu  $s + i + r = 1$ . Parametrul  $a(t)$  este rata efectivă de contact cu o perioadă  $T = 2\pi/\omega$ . Parametrul  $b$  este rata de recuperare. Spre deosebire de lucrările

privind rezonanța pentru bolile endemice, adăugarea nașterilor și a deceselor sau revenirea la compartimentul susceptibililor nu sunt importante pentru pragul epidemic. Acești termeni au fost omisi în acest model, precum și în celelalte modele de mai jos, pentru ca discuția să fie cât mai simplă posibil.

Echilibrul fără boală este  $(s, i, r) = (1, 0, 0)$ . Liniarizăm sistemul în apropierea acestui echilibru și punem  $h(t) = a(t) i(t)$ ; acesta este numărul de noi infecții pe unitate de timp în această aproximare. Putem verifica că  $h(t)$  este o soluție a unei ecuații de forma (11.1) cu un nucleu dat de formula (11.16). Folosind relațiile (11.12), (11.18) și (11.19), găsim cu ușurință

$$g(x) = a_0 e^{-bx}, \quad \widehat{g}_n(\lambda) = a_0 / (b + \lambda + ni\omega), \quad \lambda_0 = a_0 - b, \quad \alpha = 0.$$

Prima metodă de detectare a rezonanței este calcularea numerică a  $\lambda_\varepsilon$ . Pentru acest model, în capitolul 10 s-a observat deja că  $\lambda = \bar{a} - b = \lambda_0$  este o rădăcină a (11.17) pentru orice  $|\varepsilon| \leq 1$ , dar a priori poate nu este cea mai mare. Deci putem bănuși că  $\lambda_\varepsilon = \lambda_0$ . Și, într-adevăr, pornind de la definiția (11.4) din  $\lambda_\varepsilon$ , putem arăta că  $\lambda_\varepsilon$  este exact egal cu  $\lambda_0$  (a se vedea observația de după corolarul 7.20). Nu există rezonanță, indiferent de valorile parametrilor.

A doua metodă se concentrează pe  $\alpha$ . Aici  $\alpha$  este zero, ceea ce tinde să confirme că nu există rezonanță. În ceea ce privește cea de-a treia metodă, observăm că  $\lambda_0$  este singura rădăcină în întregul plan complex a ecuației Euler-Lotka (11.12): nu există rezonanță.

### 11.4.2 Modelul periodic S-I-R cu o perioadă fixă de infecție

Să ne uităm direct la modelul pentru proporții, dar păstrând literele majuscule S-I-R

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -a(t)S(t)I(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) &= a(t)S(t)I(t) - a(t - \tau)S(t - \tau)I(t - \tau), \\ \frac{dR}{dt}(t) &= a(t - \tau)S(t - \tau)I(t - \tau), \end{aligned}$$

cu  $S + I + R = 1$  și  $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$ . Parametrul  $\tau$  reprezintă durata perioadei de infecție.

Echilibrul fără boală este  $(S, I, R) = (1, 0, 0)$ . Numărul de noi infecții pe unitate de timp în modelul liniarizat,  $h(t) = a(t)I(t)$ , este o soluție a unei ecuații de forma (11.1) cu un nucleu (11.16). Aici

$$g(x) = \begin{cases} a_0, & x < \tau, \\ 0, & x > \tau, \end{cases} \quad \widehat{g}_n(\lambda) = \begin{cases} a_0 \tau, & \lambda + ni\omega = 0, \\ a_0 \frac{1 - e^{-\lambda\tau - ni\omega\tau}}{\lambda + ni\omega}, & \text{altfel} \end{cases}$$

și

$$1 = a_0 \frac{1 - e^{-\lambda_0 \tau}}{\lambda_0}. \quad (11.21)$$

Observați că  $\lambda_0$  este o funcție implicită de  $\tau$ , dar că

$$\tau = -\frac{1}{\lambda_0} \log \left( 1 - \frac{\lambda_0}{a_0} \right). \quad (11.22)$$

Mai mult,  $\lambda_0 \rightarrow -\infty$  când  $\tau \rightarrow 0$ ,  $\lambda_0$  își schimbă semnul când  $\tau = 1/a_0$  și  $\lambda_0 \rightarrow a_0$  când  $\tau \rightarrow +\infty$ ; acest lucru poate fi ușor de demonstrat cu ajutorul relațiilor (11.21) și (11.22). Formula (11.19) pentru  $\alpha$  nu poate fi cu adevărat simplificată. Să presupunem că perioada  $T = 2\pi/\omega = 1$  ar reprezenta o săptămână. Ca exemplu, să luăm în considerare cazul în care  $a_0 = 1$  pe săptămână.

Cu prima metodă, figura 11.1(a) arată modul în care rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  depinde de perioada de infecție  $\tau$  pentru  $0 < \tau < 2,5$  și pentru diferite valori ale  $\varepsilon$ . Un zoom pe figură ar arăta că  $\lambda_\varepsilon > \lambda_0$  pentru  $\varepsilon \neq 0$  când  $1 < \tau < 1,43$  și când  $2 < \tau < 2,44$  (aproximativ). Cu toate acestea, diferența nu este semnificativă. Există doar o rezonanță slabă.

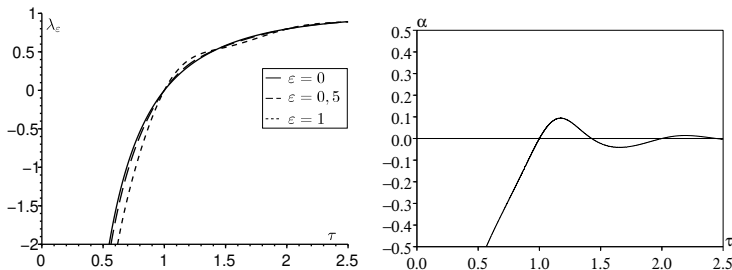


Figura 11.1: Rezonanță slabă în modelul periodic S-I-R cu o perioadă de infecție fixă. (a) Rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  în funcție de perioada de infecție  $\tau$  pentru diferite valori ale lui  $\varepsilon$ . (b) Coeficientul  $\alpha$  în funcție de  $\tau$ .

Cu cea de-a doua metodă, figura 11.1(b) arată cum depinde coeficientul  $\alpha$  de perioada de infecție  $\tau$  în același interval. Din punct de vedere numeric,  $\alpha > 0$  pentru  $1 < \tau < 1,43$  și  $2 < \tau < 2,44$ , așa cum ar trebui. Maximul  $\alpha/\lambda_0$ , care este atins când  $\tau \approx 1,17$ , este de aproximativ 9%. Acest lucru confirmă slăbiciunea rezonanței.

Cu cea de-a treia metodă, reamintim mai întâi că există întotdeauna o singură rădăcină reală  $\lambda_0$  a ecuației Euler-Lotka (11.21). Dar și această ecuație

are un număr infinit de perechi de rădăcini complexe conjugate: acesta este cazul mai general pentru modelele în care  $g(x)$  are un suport compact. Dintre aceste rădăcini complexe, unele pot avea o parte imaginară egală cu  $\omega$  pentru anumite valori particulare ale  $\tau$ . Pentru a găsi aceste valori, observăm că ecuația (11.21) cu  $\lambda = x + iy$  în loc de  $\lambda_0$  este echivalentă (dacă excludem  $x = y = 0$ ) cu sistemul real  $x = a_0(1 - e^{-x\tau} \cos(y\tau))$  și  $y = a_0 e^{-x\tau} \sin(y\tau)$ . Să punem  $y = \omega$  și să eliminăm  $x$  din a doua ecuație. Obținem o singură ecuație pentru  $\tau$ :

$$\frac{1}{\omega\tau} \log \left[ \frac{\omega}{a_0 \sin(\omega\tau)} \right] - \frac{1}{\tan(\omega\tau)} + \frac{a_0}{\omega} = 0. \quad (11.23)$$

Primul membru este o funcție continuă de  $\tau$  pentru orice  $nT < \tau < (n+1/2)T$  și toate numerele întregi  $n \geq 1$ , care tinde la  $-\infty$  când  $\tau \rightarrow nT^+$  și care tinde la  $+\infty$  când  $\tau \rightarrow (n+1/2)T^-$ . Prin urmare, (11.23) are un număr infinit de soluții pozitive  $\tau_1 < \tau_2 < \dots$ . Pentru exemplul nostru în care  $\omega = 2\pi$  și  $a_0 = 1$ , obținem:  $\tau_1 \approx 1,19$ ,  $\tau_2 \approx 2,20$ ,  $\tau_3 \approx 3,21 \dots$

Când  $\tau = \tau_1$ , rădăcinile complex conjugate ale ecuației (11.21) cu partea reală mai mare sunt  $x_1 \pm i\omega$  sau  $x_1 \approx -1,61$ , în timp ce  $\lambda_0 \approx 0,30$ . Astfel, deși condiția tehnică  $\text{Re}(\hat{g}_1'(x_1)) \approx -1,2 < 0$  este îndeplinită, diferența dintre  $x_1$  și  $\lambda_0$  este prea mare pentru a se produce o rezonanță semnificativă:  $(\lambda_0 - x_1)/\omega \approx 0,30$ . În mod similar, atunci când  $\tau = \tau_2$ , rădăcinile complex conjugate ale ecuației (11.21) cu a doua cea mai mare parte reală sunt  $x_2 \pm i\omega$  cu  $x_2 \approx -0,85$ , în timp ce  $\lambda_0 \approx 0,85$ . Astfel, deși condiția tehnică  $\text{Re}(\hat{g}_1'(x_2)) \approx -2,23 < 0$  este îndeplinită, diferența dintre  $x_2$  și  $\lambda_0$  este din nou prea mare pentru a se produce o rezonanță semnificativă:  $(\lambda_0 - x_2)/\omega \approx 0,27$ . Aceeași concluzie este valabilă și pentru celelalte rădăcini complexe care pentru  $\tau = \tau_n$  au partea imaginară egală cu  $\omega$ .

### 11.4.3 Modelul periodic S-E-I-R

Să presupunem acum că există o proporție  $E(t)$  din populație care este infectată, dar nu este încă infecțioasă, adică în faza de latență. Luată în considerare modelul pentru proporții

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = a(t)SI - cE, \quad \frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI,$$

cu  $S + E + I + R = 1$  și  $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$ . Noul parametru  $c$  este proporția indivizilor infectați care devin infecțioși. Când  $c \rightarrow +\infty$ , acest model tinde spre modelul S-I-R din secțiunea 11.4.1.

Echilibrul fără boli este  $(S, E, I, R) = (1, 0, 0, 0)$ . Numărul de noi infecții pe unitate de timp în modelul liniarizat,  $h(t) = a(t)I(t)$ , este o soluție a unei

ecuații de forma (11.1) cu un nucleu (11.16). Aici,

$$g(x) = a_0 c \frac{e^{-cx} - e^{-bx}}{b - c}, \quad \widehat{g}_n(\lambda) = \frac{a_0 c}{(\lambda + c + ni\omega)(\lambda + b + ni\omega)},$$

$$\lambda_0 = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4a_0c}}{2}, \quad (11.24)$$

$$\alpha = \frac{-(a_0c)^2}{\sqrt{(b-c)^2 + 4a_0c} [\omega^2 + (b-c)^2 + 4a_0c]}.$$

Pentru prima metodă, se ia în considerare cazul în care  $T = 2\pi/\omega = 1$  este o săptămână, care modelează diferențele în ratele de contact între zilele lucrătoare și cele de weekend, și în care perioada medie de infecție  $1/b$  este egală cu 2 zile sau  $2/7$  săptămâni. Să luăm o rată medie de contact  $a_0$  astfel încât reproductivitatea  $a_0/b$  atunci când  $\varepsilon = 0$  este egală cu 1,2, o ipoteză rezonabilă dacă luăm în considerare o boală emergentă. Figura 11.2 arată modul în care rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  depinde de perioada medie de latență  $1/c$  pentru diferite valori ale  $\varepsilon$ . Rețineți că  $\lambda_\varepsilon$  este întotdeauna mai mic decât  $\lambda_0$  atunci când  $\varepsilon \neq 0$  este prezent. Nu există rezonanță.

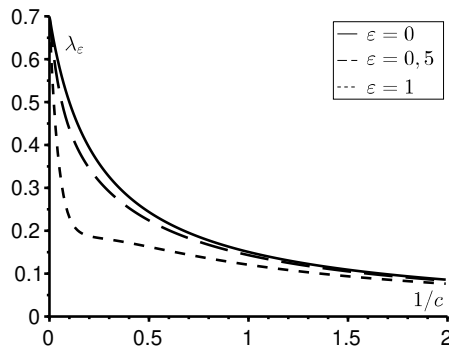


Figura 11.2: Absența rezonanței în modelul periodic S-E-I-R. Rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  în funcție de perioada medie de latență  $1/c$  (în săptămâni) pentru diferite valori ale lui  $\varepsilon$ .

Pentru cea de-a doua metodă, rețineți că  $\alpha < 0$ : nu există rezonanță. În ceea ce privește cea de-a treia metodă, ecuația Euler-Lotka (11.12) pentru acest model are o singură rădăcină, și anume  $\lambda_0$ , în partea din planul complex în care converge integrala celui de-al doilea membru al ecuației (11.12):

$\operatorname{Re}(\lambda) > \max\{-b, -c\}$ . Rețineți că  $\lambda_0$  este o soluție a unei ecuații polinomiale de gradul 2. Cealaltă soluție, dată de formula (11.24) cu semnul minus în fața rădăcinii pătrate, este o rădăcină a ecuației dedusă din (11.12) prin continuarea analitică a integralei. Pentru această a doua soluție, integrala este divergentă. În orice caz, această soluție este un număr real; nu există rezonanță.

#### 11.4.4 Modelul periodic S-E-I-R cu o perioadă de latență fixă

Modelul este dat de

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -a(t)S(t)I(t), & \frac{dE}{dt} &= a(t)S(t)I(t) - a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau), \\ \frac{dI}{dt} &= a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau) - bI(t), & \frac{dR}{dt} &= bI(t), \end{aligned}$$

cu  $S + E + I + R = 1$  și  $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$ . Parametrul  $\tau$  este acum perioada de latență. Când  $\tau \rightarrow 0$ , modelul tinde spre cel din secțiunea 11.4.1.

Echilibrul fără boli este  $(S, E, I, R) = (1, 0, 0, 0)$ . Numărul de noi infectați pe unitate de timp, în modelul liniarizat,  $h(t) = a(t)I(t)$ , este o soluție a unei ecuații de forma (11.1) cu un nucleu (11.16). Aici

$$g(x) = \begin{cases} 0, & x < \tau, \\ a_0 e^{-b(x-\tau)}, & x > \tau, \end{cases} \quad \hat{g}_n(\lambda) = a_0 \frac{e^{-ni\omega\tau - \lambda\tau}}{\lambda + b + ni\omega},$$

$$\lambda_0 = a_0 e^{-\lambda_0\tau} - b. \quad (11.25)$$

Ecuația pentru  $\lambda_0$  este din nou implicită. Formula (11.19) pentru  $\alpha$  nu poate fi cu adevărat simplificată.

Pentru prima metodă, la fel ca în secțiunea anterioară, au fost alese  $T = 2\pi/\omega = 1$  săptămână,  $1/b = 2$  zile sau  $2/7$  săptămâni și  $a_0/b = 1,2$ . Figura 11.3(a) arată modul în care rata de creștere  $\lambda_\varepsilon$  depinde de perioada de decalaj  $\tau$  pentru diferite valori ale  $\varepsilon$ . Observați în figura 11.3(a) că rezonanța apare aproximativ pentru  $0,66 < \tau < 1$  și  $1,66 < \tau < 2$ . Există, de asemenea, o rezonanță pentru valori mai mari ale  $\tau$  care nu este prezentată. Capitolul 10 prezintă o cifră similară pentru un model ușor diferit (S-E-I-S și nu S-E-I-R); dar nu a fost dată nicio explicație pentru „umflături”.

Cu cea de-a doua metodă se poate verifica numeric că  $\alpha > 0$  cel puțin pentru  $0,66 < \tau < 1$  și  $1,66 < \tau < 2$  (fig. 11.3b). Cu cea de-a treia metodă, întrebarea este dacă ecuația Euler-Lotka (11.25) poate avea soluții  $\lambda$  cu o parte imaginară  $y$  egală cu  $\omega$ . Să presupunem  $\lambda = x + iy$ . Ecuația pentru  $\lambda$  poate fi scrisă ca un sistem real pentru  $x$  și  $y$ :  $x = a_0 e^{-x\tau} \cos(y\tau) - b$  și

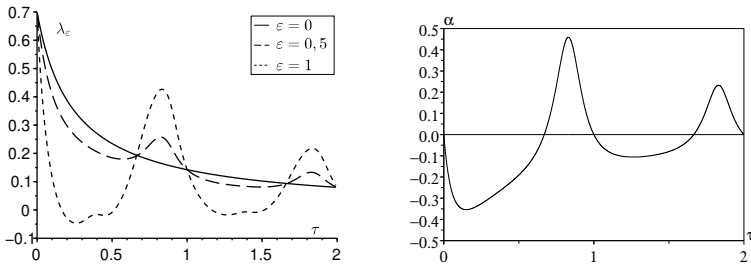


Figura 11.3: Rezonanța în modelul periodic S-E-I-R cu o perioadă de latență fixă. (a) Rata de creștere  $\lambda_c$  în funcție de perioada de latență  $\tau$  (în săptămâni) pentru diferite valori ale lui  $\epsilon$ . (b) Coeficientul  $\alpha$  în funcție de  $\tau$ .

$y = -a_0 e^{-x\tau} \sin(y\tau)$ . Să punem  $y = \omega$  și să eliminăm  $x$  din a doua ecuație. Se obține

$$\frac{1}{\omega\tau} \log \left[ -\frac{\omega}{a_0 \sin(\omega\tau)} \right] - \frac{1}{\tan(\omega\tau)} - \frac{b}{\omega} = 0. \quad (11.26)$$

Ca și în secțiunea 11.4.2, primul membru este o funcție continuă a  $\tau$  pentru orice  $(n - 1/2)T < \tau < nT$  și toate numerele întregi  $n \geq 1$ , care tinde la  $-\infty$  când  $\tau \rightarrow (n - 1/2)T^+$  și care tinde la  $+\infty$  când  $\tau \rightarrow nT^-$ . Astfel, ecuația (11.26) are un număr infinit de soluții  $\tau_1 < \tau_2 < \dots$  care tind spre  $+\infty$ , pentru care ne putem aștepta la rezonanță. Să rezolvăm numeric ecuația (11.26) cu aceleași valori ale parametrilor ca mai sus. Se obține:  $\tau_1 \approx 0,82$ ,  $\tau_2 \approx 1,83$ ,  $\tau_3 \approx 2,83 \dots$

Când  $\tau = \tau_1$ , rădăcinile complex conjugate ale (11.25) cu partea reală mai mare sunt  $x_1 \pm i\omega$  cu  $x_1 \approx -0,61$ , în timp ce  $\lambda_0 \approx 0,17$ . Condiția tehnică  $\text{Re}(\hat{g}_1'(x_1)) \approx -0,88 < 0$  este verificată, iar diferența dintre  $x_1$  și  $\lambda_0$  este destul de mică:  $(\lambda_0 - x_1)/\omega \approx 0,12$ . Deci există rezonanță când  $\tau \approx \tau_1$ . Când  $\tau = \tau_2$ , rădăcinile complex conjugate ale (11.25) cu partea reală care vine a doua în ordine descrescătoare sunt  $x_2 \pm i\omega$  cu  $x_2 \approx -0,28$ , în timp ce  $\lambda_0 \approx 0,086$ . Din nou, condiția tehnică  $\text{Re}(\hat{g}_1'(x_2)) \approx -1,89 < 0$  este verificată, iar diferența dintre  $x_2$  și  $\lambda_0$  este mică:  $(\lambda_0 - x_2)/\omega \approx 0,06$ . Există rezonanță când  $\tau \approx \tau_2$ . Există, de asemenea, rezonanță când  $\tau = \tau_n$  pentru  $n > 2$ .

Din punct de vedere practic, nu este imposibil ca o boală să aibă o perioadă de latență  $\tau$  apropiată de  $\tau_1$  (aici aproximativ 6 zile) urmată în medie de două zile de perioadă de infecție. O rată de contact cu o perioadă de o săptămână, datorită diferenței dintre zilele lucrătoare și cele de weekend, poate



provoca o rezonanță puternică pentru o astfel de boală. Timpul mediu între două generații

$$\frac{\int_0^{+\infty} x g(x) dx}{\int_0^{+\infty} g(x) dx} = \tau_1 + 1/b \approx 7,7 \text{ zile}$$

este apropiat de perioada  $T = 7$  zile a ratei de contact. Dar această regulă aproximativă pentru rezonanță nu a funcționat pentru modelul din secțiunea anterioară. Diferența dintre figura 11.2 și figura 11.3a este puțin surprinzătoare. Acestea sunt modele S-E-I-R, primul cu o perioadă de latență distribuită exponențial, iar al doilea cu o perioadă de latență fixă. Concluzia biologică, dacă boala se va declanșa sau nu, pare să depindă foarte mult de alegerea între aceste două modele a priori similare. Prin urmare, modele foarte asemănătoare se pot comporta foarte diferit în ceea ce privește rezonanța ratei de creștere.

Modelele S-E-I-R în care perioada de latență și perioada infecțioasă sunt fixe prezintă o rezonanță similară a ratei de creștere. Este încă posibil să se găsească valori ale parametrilor pentru care există o rădăcină complexă  $x + iy$  a ecuației Euler-Lotka cu o parte imaginară egală cu  $\omega$ . Dar trucul de eliminare a părții reale  $x$  pentru a obține o singură ecuație ca în ecuația (11.26) nu mai funcționează.

#### 11.4.5 Model periodic S-E-I-R cu o perioadă de latență distribuită conform unei distribuții Gamma

Pentru a înțelege de ce modelele din ultimele două secțiuni dau rezultate atât de diferite, să luăm în considerare cazul unei perioade latente care urmează distribuția Gamma. Aceasta este o generalizare atât a distribuției exponențiale, cât și a distribuției Dirac atunci când perioada latentă este fixă. Mai precis, fie

$$\psi(x) = \beta^v x^{v-1} e^{-\beta x} / \Gamma(v)$$

distribuția perioadei latente, unde  $\beta > 0$  și  $v \geq 1$  sunt numere reale. Perioada medie de latență este  $\tau = v/\beta$  iar varianța este  $v/\beta^2 = \tau^2/v$ . Când  $v = 1$ , găsim distribuția exponențială cu o medie egală cu  $1/\beta$  din secțiunea 11.4.3. Distribuția Gamma tinde spre distribuția Dirac în  $x = \tau$  din secțiunea 11.4.4 dacă  $v$  și  $\beta$  tind spre  $+\infty$ , în timp ce raportul  $v/\beta$  este menținut constant și egal cu  $\tau$ .

Modelul este

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad E(t, 0) = a(t)S(t)I(t), \quad \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial E}{\partial x} = -c(x)E(t, x),$$

$$\frac{dI}{dt} = \int_0^{+\infty} c(x)E(t, x) dx - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t),$$

cu

$$S(t) + \int_0^{+\infty} E(t, x) dx + I(t) + R(t) = 1$$

și  $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$ . Coeficientul  $c(x)$  este legat de distribuția  $\psi(x)$  prin relațiile

$$\exp\left(-\int_0^x c(y) dy\right) = 1 - \int_0^x \psi(y) dy, \quad c(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y) dy}.$$

Se poate demonstra că numărul de infecții noi pe unitate de timp în modelul liniarizat,  $h(t) = a(t)I(t)$ , este soluția unei ecuații de forma (11.1) cu un nucleu (11.16) și

$$g(x) = a_0 \int_0^{+\infty} e^{-b(x-y)} \psi(y) dy.$$

De asemenea, se poate demonstra că

$$\widehat{g}_n(\lambda) = \frac{a_0 \beta^v}{(b + \lambda + ni\omega)(\beta + \lambda + ni\omega)^v}, \quad \lambda_0 = \frac{a_0 \beta^v}{(\beta + \lambda_0)^v} - b.$$

Formula pentru  $\lambda_0$  este din nou implicită. Formula (11.19) pentru  $\alpha$  nu poate fi simplificată.

În figura 11.4 este prezentat semnul  $\alpha$  (mai precis liniile de nivel  $\alpha = 0$ ) în diagrama  $(\tau, 1/v)$ . Reamintim că  $\alpha > 0$  este o condiție necesară pentru rezonanță. Linia orizontală de sus,  $v = 1$ , corespunde cazului unei perioade de latență distribuită exponențial și se află în partea din diagramă în care  $\alpha < 0$ , așa cum se așteaptă din figura 11.2. Limita  $1/v \rightarrow 0$  corespunde perioadei de latență fixă, astfel încât linia orizontală de jos corespunde figurii 11.3 și are mai multe părți unde  $\alpha > 0$ . În acest fel, vedem cum dispare rezonanța pe măsură ce crește varianța  $\tau^2/v$ .

## 11.5 O mie și unul de modele periodice

Lista acestor modele ar putea continua până ne plictisim, de exemplu, cu o rată de contact periodică a unei forme diferite, o vaccinare periodică, o populație de vectori sau un rezervor periodic, o demografie periodică sau o

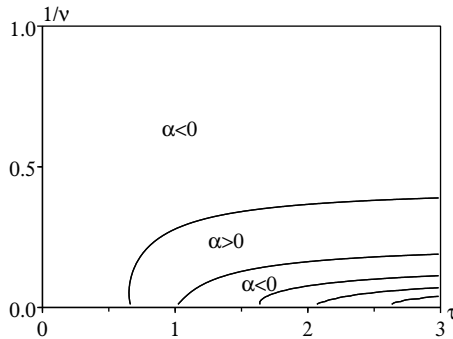


Figura 11.4: Linii de nivel  $\alpha = 0$  în diagrama  $(\tau, 1/v)$ . Zonele în care  $\alpha > 0$  sunt cele în care poate apărea rezonanța. În partea din dreapta jos a diagramei, zonele în care  $\alpha < 0$  alternează cu cele în care  $\alpha > 0$ , dar sunt reprezentate doar liniile de nivel  $\alpha = 0$ .

migrație periodică. Mai mult, ecuația liniară (11.1) se regăsește în majoritatea celorlalte probleme de dinamică a populației (demografie, ecologie, teoria chemostatului, imunologie etc.), cel puțin în aproximație liniară. Astfel, același fenomen de rezonanță poate fi studiat, de exemplu, în cazul recoltelor periodice, al înfloririi periodice a fitoplanctonului, al intrărilor și ieșirilor periodice dintr-un chemostat, al tratamentelor antivirale periodice, al tratamentelor periodice împotriva cancerului, al modelelor periodice ale populației celulare etc. Rezonanța este așteptată pentru unele modele și nu pentru altele. Răspunsul depinde de modelul liniarizat în apropierea stării staționare triviale (sau periodice), dar nu și de termenii neliniari utilizați. Astfel, majoritatea modelelor cu un număr mic de compartimente conduc la aceleași calcule ca cele de mai sus.

Principala întrebare care rămâne este dacă, pentru anumite boli sau pentru anumite aplicații din alte domenii ale dinamicii populației, acest fenomen de rezonanță joacă un rol semnificativ. Aceasta este o întrebare dificilă, deoarece pentru modele foarte asemănătoare, cum ar fi modelele S-E-I-R cu o perioadă de latență exponențială sau fixă, concluziile sunt diferite, chiar dacă ambele modele ar putea fi adecvate pentru aceeași boală. Modelele cu o funcție  $g(x)$  cu suport compact sunt, totuși, mai realiste. În acest caz, ecuația Euler-Lotka are un număr infinit de rădăcini complex conjugate. Prin urmare, este posibil ca rezonanța să apară pentru anumite valori ale parametrilor.

## 11.6 Anexă: creșterea exponențială a valorii totale de reproducere într-un mediu periodic

Demonstrația începe cu definiția (11.9) și apoi utilizează prima ecuație a sistemului (11.2) și o integrare prin părți:

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \int_0^{+\infty} \left[ I(t, x) \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial t} w(t, x) \right] dx \\ &= \int_0^{+\infty} \left[ I(t, x) \frac{\partial w}{\partial t} - \frac{\partial I}{\partial x} w(t, x) - b(t, x) I(t, x) w(t, x) \right] dx \\ &= \int_0^{+\infty} \left[ \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t, x) w(t, x) \right] I(t, x) dx + I(t, 0) w(t, 0). \end{aligned}$$

Folosind a doua ecuație a sistemului (11.2) și ecuația (11.7), obținem în final

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \int_0^{+\infty} \left[ \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t, x) w(t, x) + w(t, 0) a(t, x) \right] I(t, x) dx \\ &= \lambda \int_0^{+\infty} w(t, x) I(t, x) dx = \lambda W(t). \end{aligned}$$

Astfel  $W(t) = W(0) e^{\lambda t}$ .

*Observația 11.1.* Cu definiția (11.5) a funcției  $v(t, x)$ , vedem că dacă  $I(0, x) = v(0, x)$ , atunci  $I(t, x) = e^{\lambda t} v(t, x)$ . Creșterea exponențială a valorii totale de reproducere  $W(t)$  implică egalitatea

$$\int_0^{+\infty} v(t, x) w(t, x) dx = \int_0^{+\infty} v(0, x) w(0, x) dx$$

pentru orice  $t > 0$ . Prin urmare, normalizarea (11.8) ia forma mai simplă

$$\int_0^{+\infty} v(t, x) w(t, x) dx = 1.$$

## Capitolul 12

### Modelul lui Kermack și McKendrick pentru ciuma din Bombay

*Figura care arată modul în care modelul Kermack și McKendrick se potrivește cu datele din 1906 pentru epidemia de ciumă din Bombay este una dintre cele mai reproduse figuri din cărțile despre modelarea matematică a epidemiilor. În acest capitol, se arată că ipoteza unor parametri constanți în acest model conduce la valori numerice nerealiste. În plus, rapoartele publicate la acea vreme arată că epidemiile de ciumă au apărut în Bombay cu o sezonabilitate remarcabilă în fiecare an din 1897 până cel puțin în 1911. Așadar, epidemia din 1906 nu este un bun exemplu de epidemie care se oprește, pentru că numărul de persoane susceptibile de a fi infectate a scăzut sub un anumit prag, ci un exemplu de epidemie sezonieră. Se prezintă un model pentru ciuma din Bombay cu caracter sezonier și se calculează reproductivitatea asociată șobolanilor și puricilor.*

#### 12.1 O ajustare înșelătoare

Figura care arată modul în care modelul S-I-R al lui Kermack și McKendrick (capitolul 1) se potrivește cu datele din 1906 pentru epidemia de ciumă din Bombay este bine cunoscută celor care fac modele (fig. 12.1). Ea a fost reprodusă în numeroase cărți de epidemiologie matematică [44], biomatematică [1, 30] și istoria modelării matematice [37]. Datele, a căror origine nu este precizată de Kermack și McKendrick, provin dintr-un raport al unei anchete asupra ciumei din India publicat în 1907. Pentru referințe la datele epidemiologice din acest capitol, a se vedea [3]. Pentru informații istorice despre Kermack și McKendrick, a se vedea [10, capitolul 18].

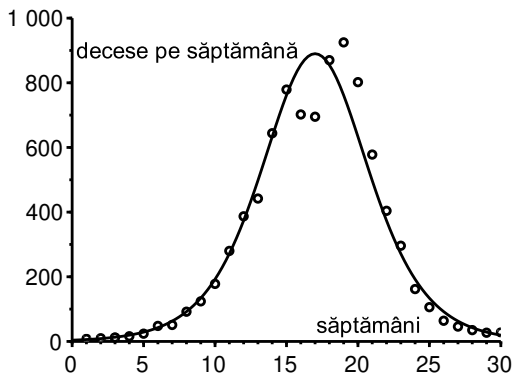


Figura 12.1: Numărul săptămânal de decese cauzate de ciumă în Bombay între 17 decembrie 1905 și 21 iulie 1906. Ecuatia curbei este  $890/\text{ch}^2(0,2t - 3,4)$ .

Cu toate acestea, Kermack și McKendrick nu au obținut curba clopotului din figura 12.1 direct din modelul lor original, un sistem de trei ecuații diferențiale, deoarece acestea nu aveau o soluție explicită. În schimb, ei au folosit o anumită aproximare (secțiunea 1.4) pentru care au obținut o soluție explicită: numărul de decese pe unitatea de timp  $dR/dt$  era de forma

$$\frac{dR}{dt} \approx \frac{\alpha}{\text{ch}^2(\beta t - \gamma)}, \quad (12.1)$$

unde cei trei parametri  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$  depind într-un mod complicat de parametrii modelului. Potrivirea datelor a fost  $\alpha = 890$  pe săptămână,  $\beta = 0,2$  pe săptămână și  $\gamma = 3,4$ . Kermack și McKendrick au menționat, de asemenea, câteva ipoteze simplificatoare în modelul lor; de exemplu, modelul lor nu ia în considerare în mod explicit șobolanii și puricii care transmit ciuma. Aceștia au remarcat:

„Niciuna dintre aceste ipoteze nu este strict îndeplinită și, prin urmare, ecuația numerică nu poate fi decât o aproximare foarte aproximativă. Nu trebuie să se aștepte o potrivire perfectă și nu trebuie să se facă deducții cu privire la valorile reale ale diferitelor constante.”

În ciuda acestei atenționări, ar putea fi interesant de studiat mai atent acest aspect. În special, ne putem întreba:

- care sunt valorile parametrilor modelului original care corespund ajustării din figura 12.1?
- care este reproductivitatea asociată  $\mathcal{R}_0$ ?

În secțiunea 12.2, sunt amintite contextul istoric și formulele obținute de Kermack și McKendrick. În secțiunea 12.3, prezentăm calculele care ne permit să găsim valorile parametrilor din ajustare, le aplicăm la cazul ciumei din Bombay și explicăm că valorile obținute sunt mai degrabă nerealiste. Prin urmare, ipoteza unor valori constante ale parametrilor trebuie să fie pusă sub semnul întrebării. Secțiunea 12.4 discută rolul sezonității, care este cu siguranță responsabilă pentru declinul epidemiei din 1906, și propune un model periodic pentru această epidemie de ciumă. Modelul include purici, șobolani și oameni. Secțiunea 12.5 prezintă mai întâi o definiție a reproductivității asociate cu fiecare tip de gazdă pentru modelele periodice. Acest lucru se aplică modelului din secțiunea anterioară. Secțiunea 12.6 compară reproductivitățile modelului periodic cu reproductivitatea unui model redus.

## 12.2 Ciuma bubonică din Bombay și formulele obținute de Kermack și McKendrick

Ciuma bubonică a apărut în Bombay (actualul Mumbai) în august 1896. Aceasta a devenit endemică și a reapărut în anii următori, cu un puternic caracter sezonier, după cum s-a discutat în secțiunea 12.4. Ciuma s-a răspândit și în India, provocând peste zece milioane de decese între 1898 și 1918 [57, p. 26]. În ianuarie 1905, secretarul de stat pentru India, *Royal Society* și Institutul Lister au înființat un comitet consultativ. Comitetul de lucru al acestuia a avut sediul la Bombay. Comitetul a efectuat numeroase experimente de laborator și investigații pe teren pentru a studia toate aspectele bolii. Ca urmare, nu mai puțin de optzeci și patru de rapoarte despre ciuma din India, cu sute de tabele, diagrame și hărți, au fost publicate între septembrie 1906 și aprilie 1917 ca numere speciale ale *Journal of Hygiene*. Majoritatea informațiilor din acest capitol provin din aceste rapoarte (jurnalul a fost digitalizat).

Epidemia de ciumă sezonieră din 1906, care a durat din ianuarie până în iulie 1906, a fost prima epidemie pe care Comisia a studiat-o și, de asemenea, cea care a primit cea mai mare atenție. Dar, în realitate, a fost de „gravitate moderată”. Comisia a confirmat rolul șobolanilor și al puricilor lor în răspândirea ciumei, rol care fusese demonstrat experimental de Paul-Louis Simond în 1898. Este demn de remarcat faptul că M. Kesava Pai, cu care McKendrick avea să scrie o lucrare în 1911, și directorul Institutului Pasteur din India din

Kasauli, unde McKendrick avea să lucreze între 1905 și 1920, au fost membri ai comisiei.

Kermack și McKendrick au studiat un model matematic cu trei compartimente:

- persoane sensibile  $S(t)$ ;
- oameni infectați cu ciumă  $I(t)$ ;
- persoane moarte sau imune  $R(t)$ .

Notățiile originale au fost  $x(t)$ ,  $y(t)$  și  $z(t)$ ; notațiile S-I-R au devenit standard abia mult mai târziu. Populația totală este de  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ . Ecuațiile au fost

$$\frac{dS}{dt} = -kSI, \quad \frac{dI}{dt} = kSI - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI, \quad (12.2)$$

unde  $k = a/N$ ,  $a$  este rata efectivă de contact și  $b > 0$  o rată de mortalitate sau de vindecare. În cazul în care condițiile inițiale sunt  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$ ,  $R(0) = 0$  și dacă  $a/b \approx 1$  cu  $a > b$ , atunci numărul de decese pe unitatea de timp este dat de formula aproximativă (12.1) cu

$$\alpha = \frac{b^3 \delta^2}{2S_0 k^2}, \quad \beta = \frac{\delta b}{2}, \quad \text{th}(\gamma) = \frac{kS_0 - 1}{\delta}, \quad \delta = \sqrt{\left(\frac{kS_0}{b} - 1\right)^2 + 2S_0 I_0 \frac{k^2}{b^2}}$$

(secțiunea 1.4). Având în vedere formula (12.1), numărul  $\alpha$  este maximul funcției  $dR/dt$  (aproximativ 900 pe săptămână în figura 12.1), iar  $t^* = \gamma/\beta$  este momentul în care se atinge maximul (19 săptămâni de la început în această figură). Deci, în procesul de ajustare există de fapt un singur parametru necunoscut, să spunem  $\beta$ . Kermack și McKendrick au încercat probabil mai multe valori. După o estimare inițială de  $\beta$ , probabil și-au dat seama că ajustarea lor la întreaga curbă ar putea fi îmbunătățită prin modificarea ușoară a  $\alpha$  (de aici  $\alpha = 890$  pe săptămână) și  $t^* = \gamma/\beta$  (de aici  $t^* = 17$  săptămâni). În cele din urmă au optat pentru  $\beta = 0,2$  pe săptămână și, astfel, pentru  $\gamma = 3,4$ . Cu toate acestea, modelul are patru parametri:  $S_0$ ,  $I_0$ ,  $k$  și  $b$ . Cum pot fi derivați patru parametri necunoscuți din doar trei ecuații?

### 12.3 Valorile parametrilor

Să presupunem  $\phi = kS_0/b$ . Apoi

$$\alpha = \frac{b \delta^2 S_0}{2 \phi^2}, \quad \beta = \frac{\delta b}{2}, \quad \text{th}(\gamma) = \frac{\phi - 1}{\delta}, \quad \delta = \sqrt{(\phi - 1)^2 + 2 \phi I_0 / S_0}.$$



Deci  $\delta = (\phi - 1)/\text{th}(\gamma)$  și obținem din ultima ecuație

$$S_0 = \frac{2\phi I_0}{\delta^2 - (\phi - 1)^2} = \frac{2\phi I_0}{(\phi - 1)^2 \left( \frac{1}{\text{th}^2(\gamma)} - 1 \right)} = \frac{2\phi I_0 \text{sh}^2(\gamma)}{(\phi - 1)^2}. \quad (12.3)$$

Dar ecuațiile pentru  $\alpha$  și  $\beta$  indică, de asemenea, că  $b = 2\beta/\delta$  și

$$S_0 = \frac{2\phi^2\alpha}{b\delta^2} = \frac{\phi^2\alpha}{\beta\delta} = \frac{\phi^2\alpha \text{th}(\gamma)}{\beta(\phi - 1)} = \frac{\phi^2\alpha \text{sh}(\gamma)}{\beta(\phi - 1) \text{ch}(\gamma)}. \quad (12.4)$$

Să eliminăm  $S_0$  între ecuațiile (12.3) și (12.4). Ajungem la

$$\phi(\phi - 1) = \frac{2\beta I_0 \text{sh}(\gamma) \text{ch}(\gamma)}{\alpha} = \frac{\beta I_0 \text{sh}(2\gamma)}{\alpha}. \quad (12.5)$$

Singura rădăcină pozitivă a acestei ecuații pătratice din  $\phi$  este

$$\phi = \frac{1 + \sqrt{1 + 4\beta I_0 \text{sh}(2\gamma)/\alpha}}{2}. \quad (12.6)$$

Avem patru necunoscute, dar trei ecuații. Mai multe alegeri pentru parametrii  $(S_0, I_0, k, b)$  corespund aceluiași triplet  $(\alpha, \beta, \gamma)$ . Cum se poate aranja acest lucru? Se poate decide să se fixeze unul dintre parametri: perioada medie de infecție  $1/b$  a ciumei, mărimea inițială  $S_0$  a populației sensibile din Bombay în 1905 sau numărul inițial de persoane infectate  $I_0$ . Nu pare posibil să se stabilească a priori parametrul  $k$ .

La început, s-ar putea crede că stabilirea perioadei de infecție este relativ simplă. Durata medie a bolii în cazurile mortale este de aproximativ 5,5 zile. Cu toate acestea, există, de asemenea, o perioadă de incubație de aproximativ 3 zile în medie. În cele din urmă, nu trebuie să uităm că modelul (12.2) este o simplificare a procesului de infectare. Șobolanii infectați își infectează puricii, care infectează alți șobolani și, ocazional, și oamenii. Focarul de ciumă la om este complet determinat de focarul de ciumă la șobolani, cu doar câteva zile de întârziere. Imaginați-vă că sistemul (12.2) este un model pentru ciuma la șobolani. În experimentele de laborator, șobolanii Bombay cărora le-a fost transmisă efectiv ciuma au murit în medie la 9 zile de la prima expunere la puricii infectați. Dar, din nou, trebuie reamintit faptul că această perioadă poate avea puțin de-a face cu „perioada aparent infecțioasă”, deoarece puricii părăsesc șobolanii doar atunci când aceștia sunt deja morți. Experimentele au arătat că puricii pot rămâne infecțioși timp de două săptămâni în timpul sezonului de ciumă, dar numai o săptămână în afara acestui sezon. Prin urmare, există o variație sezonieră considerabilă, care este discutată în continuare în

secțiunea 12.4. Prin urmare, este dificil de ales o valoare pentru  $1/b$  pentru un model autonom atât de simplu ca sistemul (12.2).

Acum luați în considerare mărimea inițială  $S_0$  a populației care ar putea fi în Bombay în decembrie 1905. La acea vreme, populația din Bombay era concentrată aproape în întregime pe „Insula Bombay” și pe cele 22 de mile pătrate ale sale. Recensământul din februarie 1906 a indicat o populație de aproximativ un milion de locuitori. Să fixăm  $S_0 = 10^6$ . Ecuația (12.4) arată că  $\phi$  este o soluție a ecuației de gradul doi  $(\alpha \text{th} \gamma) \phi^2 - (\beta S_0) \phi + \beta S_0 = 0$ . Numeric, se obține  $\phi \approx 202$  sau  $\phi \approx 1,005$ . Dar relația (12.5) arată că  $I_0 = \alpha \phi (\phi - 1) / (\beta \text{sh}(2\gamma))$ . Rezultă fie  $I_0 \approx 446.000$ , fie  $I_0 \approx 0,06$ ; ambele soluții sunt absurde, prima pentru că epidemia din 1906 a ucis aproximativ 10.000 persoane, iar a doua pentru că  $I_0$  este un număr de persoane. Prin urmare, nu este posibil să se considere întreaga populație ca fiind populația la risc.

Rămâne de verificat dacă fixarea  $I_0$  oferă valori realiste pentru parametri. De exemplu, să stabilim  $I_0 = 1$  la începutul curbei epidemice. De fapt, Kermack și McKendrick (a se vedea figura 12.1) nu specifică ce eveniment corespunde timpului  $t = 0$ . Odată ales numărul  $I_0$ , ecuația (12.6) dă  $\phi$ . Putem calcula  $\delta = (\phi - 1) / \text{th}(\gamma)$  și  $b = 2\beta / \delta$ . În cele din urmă  $S_0$  este dată de formula (12.3) și  $k = \phi b / S_0$ . Împreună cu  $I_0 = 1$ , obținem  $b \approx 4,32$  pe săptămână,  $S_0 \approx 57.368$  și  $k \approx 8,23 \times 10^{-5}$  pe săptămână. Rețineți că perioada medie de infectare ar fi de  $1/b \approx 0,23$  săptămâni sau 1,6 zile. Populația expusă riscului ar fi  $N = S_0 + I_0 \approx 57.369$ . Reproductivitatea ar fi  $\mathcal{R}_0 = kN/b \approx 1,09$  și numeric aproape egală cu  $\phi$ . Acest  $\mathcal{R}_0$  pare destul de mic în comparație cu valorile tipice pentru alte boli infecțioase, mai ales că epidemia de ciumă nu s-a datorat unei creșteri lente a densității populației până la pragul  $\mathcal{R}_0 = 1$ , ci aproape sigur sosirii șobolanilor infectați cu vaporul; cea de-a treia pandemie de ciumă a început în 1894 în Hong Kong. Cu toate acestea, deoarece „perioada aparentă de infecție”  $1/b$  (care este dificil de interpretat, după cum s-a menționat mai sus) este, de asemenea, foarte scurtă, timpul de dublare  $\log(2) / (kS_0 - b)$  la începutul epidemiei ia o valoare rezonabilă, de aproximativ 13 zile. O problemă mai mare apare atunci când se ia în considerare populația expusă riscului  $N \approx 57.000$ . Din rapoartele privind distribuția geografică a cazurilor de ciumă la om, se pare că toate zonele dens populate ale insulei Bombay au fost afectate de epidemie. Nu există niciun motiv evident pentru care doar 57.000 persoane ar trebui să fie în pericol, în condițiile în care populația totală este de aproximativ un milion.

Ne-am putea întreba dacă o alegere ușor diferită a lui  $I_0$  (presupus a fi un număr întreg) ar putea duce la valori mai rezonabile ale parametrilor. Acest lucru este prezentat în tabelul 12.1, unde este inclusă  $\mathcal{R}_0$  și nu  $k$ . Curbele de epidemie corespunzătoare (nearătate) rămân toate apropiate de cea din figura

12.1, dar apropierea se deteriorează pe măsură ce  $I_0$  crește.

Tabela 12.1: Sensibilitatea parametrilor la alegerea lui  $I_0$ .

$I_0$	$S_0$	$1/b$ (zile)	$\mathcal{R}_0$
1	57.368	1,6	1,09
2	35.439	3,0	1,17
3	28.202	4,3	1,24

Tabelul 12.1 pare să sugereze că procesul de estimare nu este cu adevărat robust. Dar se presupune că  $\mathcal{R}_0$  este puțin peste 1, unde modelul este foarte sensibil la mici modificări ale valorilor parametrilor. În orice caz, diferitele valori ale  $S_0$  și  $N = S_0 + I_0$  din tabelul 12.1 sunt toate mult prea mici pentru a fi realiste.

Până acum s-a presupus implicit că toate infecțiile duc la moarte. Dar studiile raportează 11.010 decese la 12.245 infecții, adică 90 % mortalitate. Deoarece  $R(t)$  include atât decesele, cât și persoanele vindecate, curba pentru  $dR/dt$  (fig. 12.1) trebuie redimensionată cu un nou maxim  $\alpha$  egal cu  $890/0,9 \approx 989$ , parametrii  $\beta$  și  $\gamma$  rămânând aceiași. Cu  $I_0 = 1$ , noii parametri sunt  $S_0 \approx 69.183$ ,  $1/b \approx 1,5$  zile și  $\mathcal{R}_0 \approx 1,08$ . Există o diferență mică față de cazul în care există o mortalitate de 100 %; populația estimată la risc rămâne prea mică.

În concluzie, se pare că ajustarea curbei epidemice în ipoteza unor parametri constanți conduce la valori nerealiste ale parametrilor. Nu este suficient că, așa cum scriu Kermack și McKendrick, „curba calculată, care implică faptul că ratele nu au variat în timpul perioadei epidemice, este aproximativ în concordanță cu cifrele observate”.

## 12.4 Caracter sezonier

Soluția la problema din secțiunea anterioară este, de fapt, foarte simplă. Modelul (12.2) trebuie abandonat. Curba din figura 12.1 poate fi obținută cu valori mai realiste ale parametrilor prin includerea sezonității. Scopul este acum de a dezvolta un astfel de model al epidemiei de ciumă și de a estima reproductivitatea corespunzătoare  $\mathcal{R}_0$ . Aceasta va include cele două gazde principale, șobolani și puricii, pentru care reproductivitatea  $\mathcal{T}_0$  a unui tip este o măsură mai bună decât  $\mathcal{R}_0$  a efortului necesar pentru a controla epidemia. Prin urmare, se va discuta, de asemenea, calculul lui  $\mathcal{T}_0$  pentru modelele sezoniere, care poate prezenta un interes mai larg.

Ciuma a apărut în Bombay în august 1896, dar prima adevărată epidemie a început în primăvara anului 1897. A devenit endemică. Decesele cauzate de ciumă au avut loc aproape în fiecare lună, cel puțin până în 1911, cu vârful în martie sau aprilie în fiecare an (fig. 12.2). Mortalitatea ridicată a fost observată în mod constant între decembrie și iunie, iar mortalitatea scăzută între iulie și noiembrie. Ciuma a rămas frecventă în Bombay până în 1923 [57, p. 28]. Această sezonabilitate regulată este foarte diferită de epidemiile de ciumă din secolele XIV–XVIII din Europa, care au avut loc în mod neregulat.

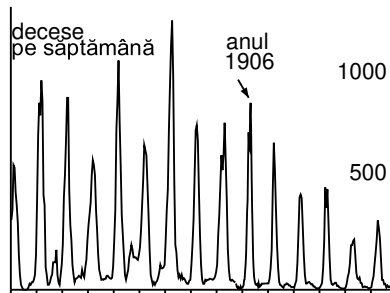


Figura 12.2: Numărul săptămânal de decese cauzate de ciumă în Bombay între ianuarie 1897 și decembrie 1911.

Lucrările care au avut loc în același timp cu epidemia din India au investigat originea acestei sezonality. O comparație cu statisticile meteorologice a arătat că epidemia nu poate fi susținută atunci când temperatura medie este mai mare de  $80^{\circ}\text{F}$ , adică  $26,7^{\circ}\text{C}$ . S-a ajuns la o concluzie similară pentru alte părți ale Indiei, umiditatea având un rol secundar. Bacilii ciumei sunt sensibili la temperatură. Experimentele de laborator au arătat că proporția de purici în stomacul cărora bacilii ciumei se înmulțesc abundent poate fi de câteva ori mai mare pe vreme rece decât pe vreme caldă. În mod corespunzător, puricii pot rămâne infecțioși mult mai mult timp pe vreme rece decât pe vreme caldă. Utilizarea unei camere reci sau a unei camere încălzite a avut rezultate similare.

Un alt factor a fost prezența sezonieră a puricilor de șobolan. Între ianuarie și martie au fost prinși mai mulți purici folosind cobai ca momeală decât în celelalte luni ale anului. Numărul mediu de purici găsit a fost cel mai mare la șobolanii capturați între februarie și mai. Cu toate acestea, variațiile în

abundența puricilor ar putea fi cauzate de faptul că puricii părăsesc șobolanii morți de ciumă pentru a găsi o nouă gazdă.

Caracterul sezonier al fertilității șobolanilor, estimat prin proporția de șobolani tineri și gestanți din rândul șobolanilor capturați, pare mai puțin important. Cu toate acestea, populațiile de șobolani au fluctuat cu siguranță din cauza mortalității cauzate de ciumă.

Având în vedere toate aceste elemente, este clar că declinul epidemiei din 1906, în luna iunie, nu trebuie atribuit unei scăderi a numărului de oameni susceptibili sub un anumit prag, așa cum sugerează modelul Kermack și McKendrick, ci pur și simplu unui factor sezonier care afectează baciliile și puricii. Ca model alternativ, se poate încerca să se păstreze aceleași ecuații (12.2), dar cu coeficienți periodici  $k$  sau  $b$ . Dar, în acest stadiu, pare adecvat un model ceva mai complex și mai realist. Fie

- $S(t)$  fie numărul de șobolani sensibili,
- $I(t)$  numărul de șobolani infectați,
- $R(t)$  numărul de șobolani imuni,
- $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  numărul total de șobolani în viață.

Mai precis, va fi luat în considerare doar șobolanul negru, deși rapoartele indică în mod clar că epizootia de ciumă la acești șobolani a fost întotdeauna precedată, la doar câteva săptămâni distanță, de o epizootie similară la șobolanii bruni. Fie

- $V(t)$  să fie numărul de vectori, adică puricii infectați care trăiesc liberi și care nu sunt încă atașați de un șobolan sau de un om,
- $H(t)$  numărul de oameni infectați,
- $D(t)$  incidența deceselor cauzate de ciumă la om.

Oamenii sensibili și puricii sensibili nu sunt incluși, deoarece aceștia erau probabil în exces: reamintim că la o populație de un milion de locuitori se înregistrau anual aproximativ 10.000 decese cauzate de ciumă umană. Deoarece ciuma bubonică este în principal o epizootie la șobolani, omul fiind doar o gazdă ocazională a puricilor de șobolan, se ia în considerare numărul de șobolani susceptibili și imunizați. Procesul de infectare este rezumat după

cum urmează:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(P) - mS - c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}V + \varepsilon\mu I, \quad (12.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}V - \mu I, \quad (12.8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \eta\mu I - mR, \quad (12.9)$$

$$\frac{dV}{dt} = \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I - cV, \quad (12.10)$$

$$\frac{dH}{dt} = c\omega\pi(\theta(t))V - bH, \quad D(t) = \sigma bH(t). \quad (12.11)$$

Tabelul 12.2 prezintă semnificația parametrilor și valorile numerice ale acestora. Adăugăm câteva comentarii privind modelul și parametrii:

- Observați similitudinea dintre acest model și modelele de infecție cu HIV în interiorul gazdei: șobolanii infectați eliberează purici atunci când mor, la fel cum celulele CD4 infectate eliberează virioni HIV.
- Modelul este potrivit pentru ciuma bubonică, de departe cea mai frecventă în India [57, p. 28], dar, desigur, nu și pentru ciuma pneumonică, care a fost, de exemplu, principala formă a epidemiei de ciumă din Harbin, China, în 1910. Ciuma pneumonică poate fi transmisă direct între oameni.
- Experimentele de laborator au arătat că transmiterea directă a peștei bubonice nu poate avea loc în absența puricilor.
- Datele din lucrarea clasică a lui Leslie [10, capitolul 25] sunt pentru șobolani bruni (rețineți că  $\log(2)/m \approx 23$  luni este timpul de înjumătățire). Cu toate acestea, reproducerea experimentală a șobolanilor negri, a căror populație crește ca  $e^{(r-m)t}$ , a dat rezultate similare. Parametrul  $K$  din expresia  $\Lambda(P)$ , care este legat de mărimea populației de șobolani, este un parametru liber care a fost utilizat pentru ajustarea curbei ciumei la om.
- Timpul mediu necesar pentru ca un purice liber să găsească o gazdă a fost considerat ca fiind de  $1/c \approx 1$  zi, din cauza următoarei observații: „într-o clădire din Bombay, în care se înregistrase o mare mortalitate în rândul șobolanilor, care s-a dovedit a fi datorată ciumei, am luat purici de șobolan în număr mare de pe picioarele oamenilor care au intrat în unele dintre camerele acelei clădiri, chiar și pentru o perioadă scurtă de

timp”. Dacă se ia ziua  $1/c \approx 0,5$ , nu există aproape nicio diferență (a se vedea secțiunea 12.6 de mai jos).

Tabela 12.2: Valorile parametrilor.

$\Lambda(P)$	fertilitatea șobolanilor $\Lambda(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{lună}$ $K = 50.000$	ajustare
$1/m$	speranța de viață a șobolanilor	$m = 0,03/\text{lună}$	
$1/c$	timpul ca puricii liberi să-și găsească o gazdă	$c = 30/\text{lună}$	
$\omega$	proporția de purici liberi care găsesc o gazdă umană	$\omega = 2\%$	ajustare
$\pi(\theta)$	probabilitatea de transmitere de la purice la șobolan sau la om ( $\theta$ în °F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \text{th}(\theta - 80))$ , $\pi_0 = 90\%$	ajustare
$\theta(t)$	temperatură (°F)	figura 12.3	
$1/\mu$	durata ciumei la șobolani	$\mu = 3/\text{lună}$	
$\varepsilon$	proporția de șobolani care se recuperează fără imunitate	$\varepsilon = 10\%$	
$\eta$	proporția de șobolani imunizați	$\eta = 10\%$	
$\chi$	numărul de purici pe un șobolan	$\chi = 4$	
$\nu$	transmiterea de la șobolan la purici	$\nu = \pi_0$	ipoteza
$1/b$	durata ciumei umane	$b = 4/\text{lună}$	
$\sigma$	mortalitate	$\sigma = 90\%$	

- Proporția  $\omega$  de purici liberi care găsesc o gazdă umană depinde de condițiile sanitare din Mumbai. Acesta a fost folosit ca parametru de ajustat, observându-se că numărul de decese cauzate de ciumă este aproape proporțional cu  $\omega$ .
- Probabilitatea de transmitere  $\pi(\theta)$  modelează dependența de tempera-

tură a dezvoltării bacililor în stomacul puricilor. A fost aleasă o funcție netedă cu un prag relativ ascuțit la  $80^{\circ}\text{F}$ , astfel încât puricii să aibă aproximativ jumătate din șansele de a transmite ciurma pe vreme caldă decât pe vreme rece. Probabilitatea maximă de transmitere  $\pi_0$  este un parametru liber care a fost utilizat pentru a se potrivi cu curba ciurmei la om. Un studiu menționează o probabilitate de transmitere per mușcătură de mai puțin de 15 %; rețineți, totuși, că  $\pi(\theta)$  este probabilitatea generală de transmitere, ceea ce implică mușcături multiple ale puricilor pe gazda lor șobolan.

- Figura 12.3 arată temperatura medie înregistrată în Bombay din ianuarie 1897 până în decembrie 1906, cu un pas de timp de două săptămâni. Este aproape de o funcție periodică. Pentru modelul nostru, facem ipoteza simplificatoare că  $\theta(t)$  este o funcție periodică reală cu o perioadă  $T = 1$  de un an și cu valori obținute prin calcularea mediei celor zece ani de date din figura 12.3. Nu există o corelație evidentă între abaterea temperaturii lunare de la media sa și variațiile în mărimea vârfurilor epidemice sezoniere din figura 12.2.

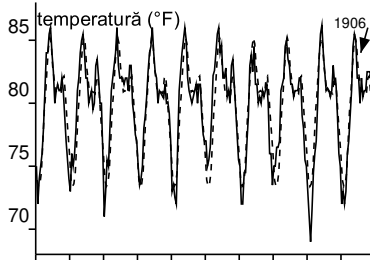


Figura 12.3: Temperatura medie în  $^{\circ}\text{F}$  în Bombay între ianuarie 1897 și decembrie 1906 și funcția periodică care o aproximează cel mai bine (linia punctată).

- Proporțiile  $\eta$  și  $\varepsilon$  de șobolani infectați care supraviețuiesc ciurmei cu sau fără imunitate nu sunt ușor de estimat, deoarece mulți dintre șobolanii folosiți în experimentele de laborator erau deja imuni. Dar experimente similare cu cobai neimunizați în condiții de temperatură favorabile au sugerat că 10–20 % ar putea supraviețui. Pentru simplificare, s-a presupus că  $\varepsilon = \eta = 10\%$ . Astfel, un șobolan infectat care supraviețuiește ciurmei are o șansă de 50 % de a fi imun și o șansă de 50 % de a fi încă



sensibil.

- Numărul de purici găsiți pe șobolanii negri variază în funcție de sezon. Au fost păstrați doar  $\chi \approx 4$  purici în medie pe șobolan.
- Deoarece șobolanul este un animal cu sânge cald, s-a presupus că probabilitatea de transmitere a ciumei de la șobolan la purice nu depinde de temperatura exterioară și este egală cu probabilitatea maximă de transmitere de la purice la șobolan, adică  $\nu = \pi_0$ .

Pe scurt, trei parametri liberi principali ( $K$ ,  $\omega$ ,  $\pi_0$ ) au fost păstrați pentru a ajusta numărul de decese cauzate de ciură. Acești parametri au fost ajustați prin încercări și erori pentru a avea un număr maxim de decese pe săptămână sub 1.000, pentru a avea un vârf epidemic în martie sau aprilie și pentru a avea o epidemie sezonieră care să dureze aproximativ 5 luni. În cele din urmă, au fost alese  $K = 50.000$ ,  $\omega = 2\%$  și  $\pi_0 = 90\%$ . Populația de șobolani negri în absența ciurii este astfel de  $S^* = K(r/m - 1) \approx 620.000$ , adică mai puțin de un șobolan negru pe cap de locuitor. Cu alegerea noastră a valorilor parametrilor și cu un șobolan infectat introdus la începutul lunii august 1896, modelul (12.7)–(12.11) converge către o soluție periodică, care este comparată cu datele pentru anii 1904–1907 în figura 12.4.

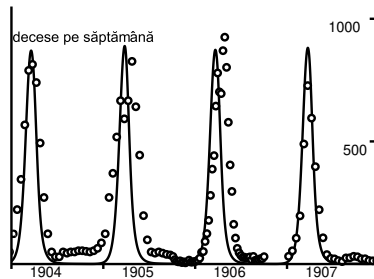


Figura 12.4: Numărul săptămânal de decese cauzate de ciură între ianuarie 1904 și decembrie 1907 și componenta  $D(t)$  a soluției modelului periodic.

Rezultatul modelului nu poate fi ajustat la întreaga serie de timp din figura 12.2 din următoarele motive. Primul vârf epidemic produs de model după introducerea unui caz infectat este de câteva ori mai mare decât vârfurile din anii următori, deoarece toți șobolanii sunt susceptibili la început. Acest lucru nu este ceea ce se observă în figura 12.2. Posibile explicații pot fi

găsite într-un raport despre ciuma din Bombay publicat în 1897, adică la un an după începerea epidemiei și cu câțiva ani înainte de înființarea comitetului consultativ și a comitetului de lucru. Raportul detaliază dificultățile întâmpinate în obținerea unor estimări fiabile ale mortalității cauzate de ciumă în primul an al epidemiei: în unele luni, s-a estimat că decesele înregistrate ca fiind datorate ciumei (fig. 12.2) reprezentau mai puțin de o treime din excesul de mortalitate calculat prin scăderea mortalității medii din anii precedenți din mortalitatea totală observată în timpul epidemiei. În schimb, un raport publicat zece ani mai târziu, în 1907, era foarte încrezător în statisticile privind ciuma, deoarece identificarea cazurilor de ciumă devenise o rutină. Astfel, mărimea primelor vârfuri epidemice din figura 12.2 este discutabilă. Un alt factor important este scăderea populației de la 850.000 la 437.000 între decembrie 1896 și februarie 1897; oamenii au fugit din Bombay pentru a scăpa de ciumă. Această migrație, considerată atunci „probabil unică în istoria lumii”, a redus cu siguranță mărimea primului vârf epidemic. Populația a revenit la un nivel normal la câteva luni după primul vârf. În cele din urmă, este posibil ca vârfurile epidemice mai mici de după 1907 (fig. 12.2) să se fi datorat intervențiilor eficiente sugerate de comisie după o înțelegere atentă a epidemiologiei ciumei. Toate acestea tind să justifice de ce figura 12.4 se concentrează doar pe perioada 1904–1907.

Figura 12.5 prezintă oscilațiile periodice ale populației de șobolani. Comparativ cu situația din afara bolii, ciuma a redus populația totală de șobolani de aproximativ cinci ori. Populația de șobolani sensibili este, de asemenea, foarte mică în timpul sezonului de ciumă, din februarie până în aprilie, dar începe să crească la sfârșitul lunii aprilie, când temperaturile ridicate reduc transmiterea. Această creștere continuă până în luna ianuarie a anului următor. Numărul șobolanilor susceptibili și condițiile de temperatură sunt atunci favorabile pentru o nouă epidemie. Numărul minim de șobolani infectați în timpul unui sezon este de 26, ceea ce este mult prea mic pentru a fi vizibil în figura 12.5, dar probabil suficient pentru a evita extincția dacă se ia în considerare stocasticitatea. Proporția de șobolani imuni R/P variază de la 25 % în februarie, la începutul focarului sezonier, la 65 % în mai, la sfârșitul focarului. Aceste modificări ale imunității au fost observate și în experimentele de laborator. În cele din urmă, se poate observa că epidemia din figura 12.4 și epizootia din figura 12.5 se suprapun în mare măsură, prima fiind în urma celei de-a doua cu doar câteva săptămâni. Acest lucru este confirmat de datele privind numărul de șobolani negri infectați (vii și morți) examinați în Bombay în 1905–1906.

Ca și în cazul modelului clasic periodic S-I-R cu demografie (vezi [20] și secțiunea 16.1), modelul (12.7)–(12.11) poate avea soluții subarmonice (a

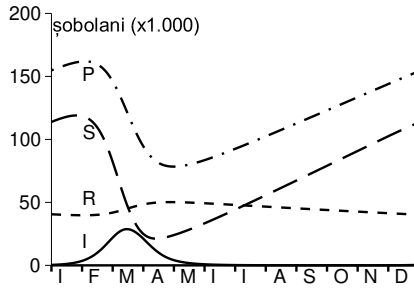


Figura 12.5: Populația de șobolani: sensibilă (S), infectată (I), imună (R) și totală (P).

căror perioadă este un multiplu al anului) și, eventual, soluții haotice pentru diferite valori ale parametrilor. Nu s-a încercat întocmirea unei diagrame de bifurcație. Această complexitate potențială poate explica parțial de ce vârfurile epidemice sezoniere din Figura 12.2 nu au toate aceeași mărime. Ideea aici a fost pur și simplu de a arăta că un model sezonier se poate potrivi datelor cu valori realiste ale parametrilor.

### 12.5 Reproductivitatea unui tip în modele cu sezonalitate

Să ne întoarcem acum la a doua întrebare pusă în secțiunea 12.1: care este reproductivitatea asociată cu ciuma în Mumbai? Vom folosi modelul periodic din secțiunea anterioară, care include șobolani și purici. Pentru bolile infecțioase cu mai multe gazde, este mai bine să se calculeze reproductivitatea pentru fiecare „tip”, adică reproductivitatea pentru fiecare gazdă. Să reamintim mai întâi câteva generalități despre reproductivitatea unui tip într-un mediu constant înainte de a extinde noțiunea la modelele periodice.

#### Un mediu constant.

Să considerăm un model autonom liniarizat cu compartimente infectate  $m$   $dI/dt = (A - D)I(t)$ , unde

- $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$ ,
- A este o matrice de infecție ale cărei elemente sunt toate  $\geq 0$ ,

- $D$  este o matrice de tranziție și de recuperare cu  $D_{i,j} \leq 0$  pentru orice  $i \neq j$ ,  $\sum_i D_{i,j} \geq 0$  pentru orice  $j$  și astfel încât toate valorile sale proprii să aibă o parte reală strict pozitivă.

Vom numi acest model  $(A, D)$ . Reproductivitatea este  $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K})$ , raza spectrală a matricei pozitive  $\mathcal{K} = AD^{-1}$  (capitolul 3).

Să presupunem acum că verificarea se efectuează pe o sumulțime nevidă  $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, m\}$  al tuturor stărilor infectate. Fie  $P$  matricea de proiecție pe acest subset:  $P_{i,j} = 0$  dacă  $i \neq j$  sau  $i = j \notin \mathcal{E}$ ;  $P_{i,i} = 1$  dacă  $i \in \mathcal{E}$ . Fie  $\mathcal{I}$  matricea identitate de ordinul  $m$ . Fie

$$\widehat{A} = PA, \quad A^* = (\mathcal{I} - P)A, \quad \widehat{D} = D - A^*.$$

Cu alte cuvinte, liniile matricei  $\widehat{A}$  al căror număr se află în submulțimea  $\mathcal{E}$  sunt aceleași cu cele ale matricei  $A$ , în timp ce celelalte linii sunt zero. Apoi  $A = \widehat{A} + A^*$ . Deoarece  $A^*$  este o matrice pozitivă, toate elementele nediaagonale ale matricei  $\widehat{D}$  sunt negative. În plus,

$$\widehat{D} = D - (\mathcal{I} - P)A = [\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AD^{-1}]D = [\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]D.$$

Pentru ca reproductivitatea  $\mathcal{T}_0$  asociată cu  $\mathcal{E}$  să fie bine definită, vom presupune că  $\rho((\mathcal{I} - P)\mathcal{K}) < 1$ . Deoarece  $A - D = \widehat{A} - \widehat{D}$ , este ca și cum am avea un model liniarizat

$$\frac{dI}{dt} = (\widehat{A} - \widehat{D})I(t)$$

cu o matrice de transmisie  $\widehat{A}$  și o matrice de tranziție și recuperare  $\widehat{D}$ . Ajungem la definiție:

pentru modelul  $(A, D)$ , reproductivitatea  $\mathcal{T}_0$  asociată cu  $\mathcal{E}$  este reproductivitatea modelului  $(\widehat{A}, \widehat{D})$ .

Astfel,

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_0 &= \rho(\widehat{A}\widehat{D}^{-1}) = \rho(PAD^{-1}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}) \\ &= \rho(P\mathcal{K}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}). \end{aligned} \quad (12.12)$$

Pentru modelele în timp discret de forma  $I(t+1) = (A+B)I(t)$  cu matrici pozitive  $A$  și  $B$ , astfel că  $\rho(B) < 1$  (a se vedea capitolul 6), avem  $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K})$  cu  $\mathcal{K} = A(A-B)^{-1}$ . Un calcul similar arată din nou că

$$\mathcal{T}_0 = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(P\mathcal{K}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}).$$

### Un mediu periodic

Considerăm acum un sistem periodic liniarizat  $T$ .

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - D(t))I(t),$$

pe care îl numim modelul  $(A(t), D(t))$ , unde  $A(t)$  este o matrice de infecție continuă pozitivă și  $D(t)$  este o matrice de tranziție și de recuperare continuă, cu elemente negative în afara diagonalei. Se presupune, de asemenea, că multiplicatorul Floquet dominant  $\rho(X(T))$  al sistemului  $dX/dt = -D(t)X(t)$  cu  $X(0) = \mathcal{I}$  este strict mai mic decât 1.

Se consideră ca mai sus o submulțime  $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, m\}$  și matricea de proiecție corespunzătoare  $P$ . Fie

$$\widehat{A}(t) = PA(t), \quad A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t), \quad \widehat{D}(t) = D(t) - A^*(t).$$

Atunci  $A(t) = \widehat{A}(t) + A^*(t)$  și  $A(t) - D(t) = \widehat{A}(t) - \widehat{D}(t)$ . Elementele nediagonale ale matricei  $\widehat{D}(t)$  sunt negative. Să presupunem că multiplicatorul Floquet dominant  $\rho(\widehat{X}(T))$  al sistemului  $d\widehat{X}/dt = -\widehat{D}(t)\widehat{X}(t)$  cu  $\widehat{X}(0) = \mathcal{I}$  este strict mai mic decât 1. Iată definiția:

reproductivitatea  $\mathcal{T}_0$  asociată cu  $\mathcal{E}$  în modelul  $(A(t), D(t))$  este reproductivitatea modelului  $(\widehat{A}(t), \widehat{D}(t))$ .

Pentru cazul special al sistemelor de ecuații diferențiale, teoria lui Floquet poate fi utilizată pentru a calcula  $\mathcal{R}_0$  (propoziția 7.11):  $\mathcal{R}_0$  este unicul număr strict pozitiv astfel încât sistemul liniar periodic

$$\frac{dI}{dt} = \left[ \frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} - D(t) \right] I(t)$$

are un multiplicator Floquet dominant egal cu 1. Astfel, reproductivitatea  $\mathcal{T}_0$  asociată cu  $\mathcal{E}$  este unicul număr strict pozitiv astfel încât

$$\frac{dI}{dt} = \left[ \frac{\widehat{A}(t)}{\mathcal{T}_0} - \widehat{D}(t) \right] I(t) \tag{12.13}$$

are un multiplicator Floquet dominant egal cu 1. Acest număr  $\mathcal{T}_0$  are aceleași proprietăți de prag ca și  $\mathcal{R}_0$ : avem  $\mathcal{T}_0 > 1$  dacă și numai dacă sistemul  $dI/dt = (\widehat{A}(t) - \widehat{D}(t))I(t)$  are o rată de creștere strict pozitivă. Dar aceasta este egală cu rata de creștere a sistemului  $dI/dt = (A(t) - D(t))I(t)$ . Astfel, starea fără boală este instabilă dacă și numai dacă  $\mathcal{T}_0 > 1$ .

Pentru modelele cu timp discret T-periodice  $I(t+1) = (A(t) + B(t))I(t)$  cu matrici pozitive  $A(t)$  și  $B(t)$  și  $\rho(B(T-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$  ca în 6, reproductivitatea unui tip este dată tot de reproductivitatea modelului echivalent  $I(t+1) = (\widehat{A}(t) + \widehat{B}(t))I(t)$ , unde  $\widehat{A}(t) = PA(t)$  și  $\widehat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ , cu condiția ca  $\rho(\widehat{B}(T-1) \cdots \widehat{B}(1)\widehat{B}(0)) < 1$ .

În sfârșit, pentru modelele periodice de ecuații cu derivate parțiale structurate prin timpul  $x$  scurs de la infecție, care sunt de forma

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -D(t,x)I(t,x), \quad (12.14)$$

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} A(t,x)I(t,x)dx, \quad (12.15)$$

reproductivitatea unui tip poate fi definită ca fiind numărul real pozitiv  $\mathcal{T}_0$  astfel încât sistemul (12.14) cu condiția la limita

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} \left( \frac{PA(t,x)}{\mathcal{T}_0} + (\mathcal{I} - P)A(t,x) \right) I(t,x)dx$$

are o rată de creștere nulă sau, în mod echivalent, o reproductivitate egală cu 1, cu condiția ca sistemul (12.14) cu condiția la limita

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} (\mathcal{I} - P)A(t,x)I(t,x)dx,$$

să aibă o rată de creștere strict negativă (sau reproductivitate  $< 1$ ). Atunci când  $A(t,x)$  și  $D(t,x)$  nu depind de  $x$ , este ușor de observat că această definiție coincide cu cea din ecuația (12.13).

## O aplicație

Ca exemplu, să luăm în considerare modelul din secțiunea 12.4. Numărul de șobolani în starea fără boală este  $S^* = K(r/m - 1)$ . Sistemul liniarizat pentru șobolanii și puricii infectați oferă un vector de stări infectate care este vectorul  $(I(t), V(t))$ . Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$ , reproductivitatea  $\mathcal{T}_R$  asociată șobolanilor și reproductivitatea  $\mathcal{T}_V$  asociată puricilor sunt astfel încât sistemele liniare periodice de ecuații diferențiale definite de matricile

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ \chi\nu(1-\varepsilon-\eta)\mu/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (12.16)$$

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{T}_R \\ \chi\nu(1-\varepsilon-\eta)\mu & -c \end{pmatrix}, \quad (12.17)$$

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ \chi\nu(1-\varepsilon-\eta)\mu/\mathcal{T}_V & -c \end{pmatrix}, \quad (12.18)$$

au un multiplicator Floquet dominant egal cu unu. Cu valorile parametrilor din secțiunea anterioară, obținem  $\mathcal{R}_0 \approx 1,3$  și  $\mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V \approx 1,8$  (mai precis  $\mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V \approx 1,78$ ). În cazul special al sistemelor periodice, cum ar fi (12.16)–(12.18), avem, de altfel,  $(\mathcal{R}_0)^2 = \mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V$ , ca și în cazul autonom.

## 12.6 Dinamica lent-rapidă și modelul S-I-R

În secțiunea 12.4, s-a observat că graficul pentru numărul de decese cauzate de ciumă nu a fost sensibil la modificarea parametrului  $c$ . Explicația este simplă: timpul mediu în care un purice liber găsește o nouă gazdă,  $1/c = 1$  zi sau  $1/30$  de lună, este cea mai scurtă scală de timp din model (12.7)–(12.11). Prin urmare, este de așteptat ca ecuația (12.10) să se afle într-o stare cvasi-staționară:  $cV \approx \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I$ . Înlocuim  $cV$  în ecuațiile (12.7), (12.8) și (12.11). Se obține următorul sistem redus, în care nu intervine  $c$ :

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(P) - mS - (1 - \omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I + \varepsilon \mu I, \quad (12.19)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I - \mu I, \quad (12.20)$$

$$\frac{dR}{dt} = \eta \mu I - mR, \quad (12.21)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega \pi(\theta) f v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I - bH, \quad D(t) = \sigma bH(t). \quad (12.22)$$

Putem verifica că soluția periodică a acestui sistem este într-adevăr foarte apropiată de cea a sistemului (12.7)–(12.11) cu  $c = 30$  pe lună și chiar mai aproape atunci când  $c = 60$  pe lună. Să considerăm acum ecuația (12.20). Deoarece există un singur tip de gazdă obligatorie în sistemul redus, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  și reproductivitatea unui singur tip  $\mathcal{T}_0$  coincid și sunt egale cu media de timp

$$(1 - \omega) \left[ \frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] \chi v(1 - \varepsilon - \eta)$$

(propoziția 7.14). Numeric, obținem  $\mathcal{T}_0 \approx 1,79$ , o valoare care nu se deosebește biologic de valoarea 1,78 obținută în secțiunea 12.5 cu ajutorul teoriei Floquet.

Sistemul (12.19)–(12.21) este un fel de versiune periodică a modelului S-I-R (12.2), dar cu demografie și o posibilă revenire după recuperare la clasa susceptibilă. Numărul de decese dat de relația (12.22) urmează variațiile din  $I(t)$  cu o întârziere  $1/b$  de o săptămână.

## 12.7 Concluzie

Modelul propus de Kermack și McKendrick nu este foarte bun din punct de vedere biologic. Deși epidemia din 1906 a durat doar câteva luni, influența sezonality nu poate fi neglijată. Prin urmare, a fost propus un nou model periodic. Deoarece modelul a inclus două gazde diferite, s-a calculat reproductivitatea unui tip și nu  $\mathcal{R}_0$ . Acest lucru a extins noțiunea de reproductivitate a unui tip la modelele cu sezonality. Reproductivitatea unui tip pentru modelul cu două gazde a fost, de asemenea, comparată cu reproductivitatea unui model redus cu o singură gazdă.

Problemele legate de modelul Kermack și McKendrick pentru epidemia de ciumă din Mumbai nu ar fi semnificative dacă acest model nu ar fi folosit în manualele școlare ca unul dintre cele mai bune exemple despre cum un model matematic poate explica procesul epidemic și se poate potrivi cu datele. Prima problemă a fost mărirea  $N$  populației expuse la risc. Multe modele acordă o atenție deosebită estimării reproductivității, care, în modelele simple, este strâns legată de fracțiunea finală a populației care sfârșește prin a fi infectată. Dar la ce populație se aplică aceste calcule? Este vorba de populația din cartierul în care începe epidemia, de populația orașului, a regiunii sau a întregii țări? Se pare că există mult mai multă incertitudine în  $N$  decât în  $\mathcal{R}_0$ . Ambele sunt necesare pentru a prezice mărirea finală a epidemiei;  $N$  este chiar mai importantă decât  $\mathcal{R}_0$  pentru a obține ordinul de mărime al epidemiei. A doua problemă a fost că modelul lui Kermack și McKendrick nu a luat în considerare sezonality, deși aceasta este una dintre cele mai evidente caracteristici ale figurii 12.2. Această observație poate fi relevantă și pentru unele studii contemporane de modelare a pandemiilor.



## Capitolul 13

### Mărimea finală a epidemiilor cu caracter sezonier

*Studiem un sistem S-I-R cu coeficienți periodici care descrie o epidemie într-un mediu cu sezonabilitate. Spre deosebire de un mediu constant, este posibil ca mărimea finală a epidemiei să nu fie o funcție crescătoare a ratei de contact. Mai mult, pot apărea epidemii mari chiar dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Dar, ca și într-un mediu constant, mărimea finală a epidemiei tinde spre 0 dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$  când fracțiunea inițială de persoane infectate tinde spre 0. Când  $\mathcal{R}_0 > 1$ , mărimea finală a epidemiei este mai mare decât fracțiunea  $1 - 1/\mathcal{R}_0$  din populația inițială neimunizată*

#### 13.1 Modelul periodic S-I-R

Luăm în considerare sistemul S-I-R pentru fracțiunile de populație:

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)SI - b(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = b(t)I. \quad (13.1)$$

Rata efectivă de contact  $a(t)$  și rata de vindecare  $b(t)$  sunt funcții continue, strict pozitive și T-periodice. Funcția  $S(t)$  reprezintă fracțiunea din populație care este sensibilă, adică nu este încă infectată,  $I(t)$  fracțiunea care este infectată,  $R(t)$  fracțiunea care s-a recuperat în urma infecției și este imună, astfel încât  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ . Se consideră condiția inițială

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (13.2)$$

cu  $i > 0$ ,  $r \geq 0$  și  $i + r < 1$ . Cazurile triviale  $i = 0$  și  $i + r = 1$  sunt excluse. Cazul special în care  $r = 0$  corespunde unei boli emergente pentru care

populația nu are imunitate. Definim  $R_\infty$  ca fiind limita lui  $R(t)$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Atunci  $R_\infty - r$  este mărimea finală a epidemiei. Sistemul (13.1) cu o funcție periodică  $a(t)$  și un parametru constant  $b$  poate fi utilizat pentru bolile virale transmise prin aer care se răspândesc pe o scară de timp rapidă în comparație cu procesele demografice și cu perioada de imunitate, cum ar fi gripa și SARS (sindromul respirator acut sever).

Atunci când funcțiile  $a(t)$  și  $b(t)$  sunt constante, sistemul (13.1) este modelul S-I-R al lui Kermack și McKendrick (capitolul 1). În acest caz, există o formulă implicită pentru limita  $R_\infty$ ,

$$1 - R_\infty = (1 - i - r) \exp \left[ -\mathcal{R}_0 \frac{R_\infty - r}{1 - r} \right], \quad (13.3)$$

unde  $\mathcal{R}_0 = a(1 - r)/b$  este reproductivitatea. Această formulă se demonstrează ca în propoziția 1.3. Rezultă că  $R_\infty$  este o funcție crescătoare a  $\mathcal{R}_0$  și  $i$ , independentă de  $t_0$ . Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$  atunci  $R_\infty \rightarrow r$  când  $i \rightarrow 0$ . Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$  atunci

$$R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0),$$

ca în observația 1.4 din capitolul 1. În cazul unei boli emergente în care  $r = 0$ , limita  $R_\infty$  poate fi identificată cu rezultatul unui test de seroprevalență după încheierea epidemiei. Ecuația (13.3) oferă apoi o estimare a reproductivității  $\mathcal{R}_0$ , care, la rândul ei, oferă o estimare a acoperirii vaccinale necesare pentru a preveni un focar în alte zone cu caracteristici similare.

Capitolele anterioare au explorat problema definirii reproductivității pentru sistemele periodice. În concluzie, pentru sistemul (13.1)

$$\mathcal{R}_0 = \bar{a}(1 - r)/\bar{b}, \quad \bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt,$$

unde observăm în trecut că  $\bar{a} > 0$  și  $\bar{b} > 0$ . Într-adevăr, prin liniarizarea sistemului (13.1) în vecinătatea echilibrului fără boală ( $S = 1 - r$ ,  $I = 0$ ,  $R = r$ ), vedem că

$$\frac{dI}{dt} \approx a(t)(1 - r)I - b(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$  este în mod clar pragul pentru această ecuație periodică liniară simplă. Dar putem arăta, de asemenea, că  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a operatorului integral  $\mathcal{K}$  pe spațiul funcțiilor continue T-periodice, unde

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

și

$$K(t, x) = a(t)(1 - r) \exp \left( - \int_{t-x}^t b(s) ds \right)$$

este rata de producere a cazurilor secundare la momentul  $t$  de către o persoană infectată la momentul  $t - x$  (capitolul 7). Acest punct de vedere este apropiat de definiția uzuală a reproductivității  $\mathcal{R}_0$  într-un mediu constant ca fiind numărul mediu de cazuri secundare produse de un caz inițial. Dar sezonalitatea introduce un nivel de complexitate similar cu cel al modelelor epidemiologice structurate pe vârste, pentru care  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a unui operator integral. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este, de asemenea, singurul număr real pozitiv astfel încât sistemul liniar periodic

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - b(t)I$$

are un multiplicator Floquet dominant egal cu 1. Rețineți că noi numim  $\mathcal{R}_0$  reproductivitate, în timp ce unii autori ar numi-o reproductivitate efectivă și păstrează  $\mathcal{R}_0$  pentru raportul  $\bar{a}/\bar{b}$ . În orice caz,  $\mathcal{R}_0$  nu depinde de numărul inițial de persoane infectate  $i = I(t_0)$  sau  $t_0$ .

În secțiunea 13.2, vom investiga mai întâi ce proprietăți ale modelului Kermack și McKendrick rămân valabile în cazul periodic (13.1). Se pare că mărimea finală a epidemiei  $\mathcal{R}_\infty$  poate să nu fie o funcție crescătoare a ratei de contact, că este o funcție T-periodică în  $t_0$  și că poate să nu fie o funcție crescătoare în  $i$ . Prima dintre aceste observații este oarecum contraintuitivă. Aceasta implică faptul că poate fi imposibil să se estimeze  $\mathcal{R}_0$  din datele privind seroprevalența. Simulările arată, de asemenea, că pot apărea epidemii mari chiar și atunci când  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Acest lucru se întâmplă dacă boala este introdusă într-o perioadă favorabilă, dacă fracțiunea inițială de persoane infectate nu este prea mică, dacă sezonalitatea este suficient de accentuată și dacă perioada medie de infecție  $1/b$  este scurtă în comparație cu durata T unui sezon. Epidemia de chikungunya din 2007 din Italia a fost probabil un astfel de caz. Nu ar trebui să se concluzioneze că  $\mathcal{R}_0 > 1$  pur și simplu din observarea unui vârf epidemic și ar trebui să se acorde atenție modului în care este definit  $\mathcal{R}_0$  dacă sezonalitatea este importantă. Simulările arată, de asemenea, că mărimea finală a epidemiei poate fi foarte sensibilă la mici schimbări în  $\mathcal{R}_0$ . Acest lucru ar putea explica de ce este atât de dificil să se prevadă viitorul unei epidemii influențate de sezonalitate, așa cum s-a observat în timpul epidemiei de chikungunya din 2005 și 2006 din Réunion.

În secțiunea 13.3 arătăm că, la fel ca în modelul Kermack și McKendrick,  $\mathcal{R}_0 = 1$  este un prag pentru sistemul periodic neliniar (13.1). Mai precis, arătăm că

- dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , apoi  $R_\infty - r \rightarrow 0$  când  $i \rightarrow 0$ .
- dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci  $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$  pentru orice  $0 < i < 1 - r$ .

Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci avem  $1 - R_\infty \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$ . Astfel, epidemia sfârșește prin a împărți populația inițială neimună cu un număr mai mare decât  $\mathcal{R}_0$ . Teoreme de prag similare au fost demonstrate pentru diverse generalizări ale modelului Kermack și McKendrick. Dar metoda noastră de demonstrație va fi diferită, deoarece nu se poate găsi o ecuație pentru mărimea finală similară cu ecuația (13.3) atunci când sistemul are coeficienți periodici. De asemenea, în secțiunea 13.3 se arată că teorema pragului rămâne valabilă pentru un sistem periodic S-E-I-R.

## 13.2 Simulări numerice

Să luăm în considerare sistemul (13.1) cu  $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \sin(2\pi t/T)]$ , unde perioada  $T = 1$  an reprezintă sezonalitya. În această secțiune se presupune că  $r = 0$ , ca și în cazul unei boli emergente. Studiem modul în care  $R_\infty$  depinde de ceilalți parametri:  $\bar{a}$ ,  $\varepsilon$ ,  $b$ ,  $t_0$  și  $i$ .

Figura 13.1(a) arată că mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$  poate să nu crească odată cu rata de contact. Valorile parametrilor sunt  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/b = 1$  săptămâna =  $1/52$  an,  $t_0/T = 0,5$ ,  $i = 10^{-3}$  și se iau două valori pentru  $\bar{a}$  astfel încât  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 2$  și  $\mathcal{R}_0 = 2,5$ . Dacă notăm  $a_1(t)$  și  $a_2(t)$  ratele efective de contact pentru cele două valori ale  $\mathcal{R}_0$ , avem:  $a_1(t) < a_2(t)$  pentru orice  $t$ .

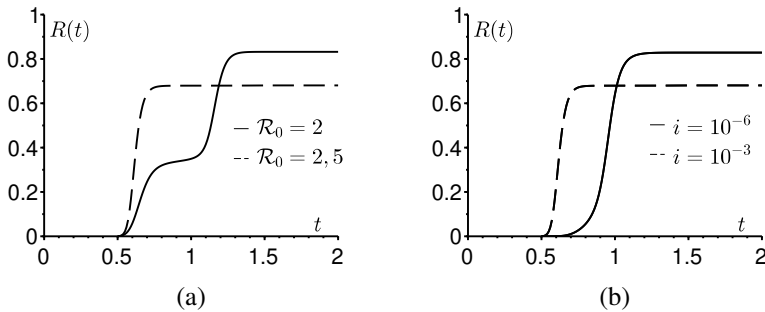


Figura 13.1: Mărimea finală a epidemiei poate să nu crească: a) cu rata de contact; b) cu fracțiunea inițială  $i$  de persoane infectate.

Cu cea mai mare valoare a lui  $\mathcal{R}_0$ , epidemia apare în cel mai puțin favorabil sezon  $0,5 < t/T < 1$ , când  $a(t)$  este sub media sa. În timpul sezonului favorabil ( $1 < t/T < 1,5$ ), grupul de persoane susceptibile este deja în mare parte epuizat, astfel încât nu apare un nou val epidemic. Pentru o valoare mai mică a lui  $\mathcal{R}_0$ , numărul de persoane susceptibile nu a fost suficient de redus, apare un al doilea val epidemic și mărimea finală a epidemiei este mai mare.

Această ultimă situație este exact ceea ce s-a întâmplat în 2005 și 2006 în Réunion. Un prim vârf mic a avut loc în mai 2005, chiar înainte de începutul iernii sudice. Epidemia a decurs iarna la un nivel scăzut. Un al doilea vârf epidemic, mult mai mare, a avut loc la începutul verii următoare, în ianuarie 2006, și a infectat aproximativ 250.000 persoane, adică o treime din populația insulei.

În cele din urmă, rețineți că, dacă mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$  nu este o funcție cu creștere monotonă a ratei de contact, atunci este imposibil să se estimeze  $\mathcal{R}_0$  din  $R_\infty$  și, în special, din datele de seroprevalență. Cu toate acestea, se va arăta în secțiunea 13.3 că  $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ . Prin urmare, știm cel puțin că  $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R_\infty)$ , ceea ce oferă o limită superioară pentru  $\mathcal{R}_0$ .

În mod similar, figura 13.1(b) arată că mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$  poate să nu crească odată cu fracțiunea inițială  $i$  de persoane infectate. Valorile parametrilor sunt  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/b = 1/52$  an,  $t_0/T = 0,5$ ,  $\mathcal{R}_0 = 2,5$  (care stabilește parametrul  $\bar{a}$ ) și considerăm  $i = 10^{-6}$  sau  $i = 10^{-3}$ . Din nou,  $i = 10^{-6}$  reduce numărul de susceptibilități mai lent în sezonul cel mai puțin favorabil.

Figura 13.2(a) arată că sunt posibile epidemii relativ mari chiar dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Valorile parametrilor sunt  $\mathcal{R}_0 = 0,9$ ,  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/b = 1/52$  an,  $t_0/T = 0$  și  $i = 10^{-3}$ . Faptul că  $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$  dar  $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$  oferă o explicație în acest sens; mai general, sistemul (13.1) arată că  $dI/dt < 0$  când  $a(t)/b(t) < 1$ . Epidemia apare în timpul sezonului favorabil și se oprește pur și simplu când vine sezonul nefavorabil. Faptul că fracțiunea inițială de persoane infectate nu este prea mică ( $i = 10^{-3}$ ) joacă, de asemenea, un rol important. Într-adevăr, teorema pragului cu  $r = 0$  arată că  $R_\infty \rightarrow 0$  când  $i \rightarrow 0$  și  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Din aceste observații, ar trebui să fim atenți înainte de a afirma că  $\mathcal{R}_0 > 1$  de îndată ce se observă un vârf epidemic. În vara anului 2007, un mic focar de chikungunya a apărut în apropiere de Ravenna, în Italia. Vara este cel mai favorabil anotimp pentru țânțari în această regiune, iar focarul probabil că nu ar fi reușit să treacă de iarnă. Estimările pentru  $\mathcal{R}_0$  cu mult peste 1 trebuie tratate cu prudență. Problema constă în primul rând în definiția lui  $\mathcal{R}_0$  și în ipotezele modelului. Un model care presupune un mediu constant, similar condițiilor de vară, nu poate explica de ce epidemia se oprește toamna; acesta

este cu siguranță inadecvat atunci când epidemia durează doi ani, așa cum se întâmplă în Réunion.

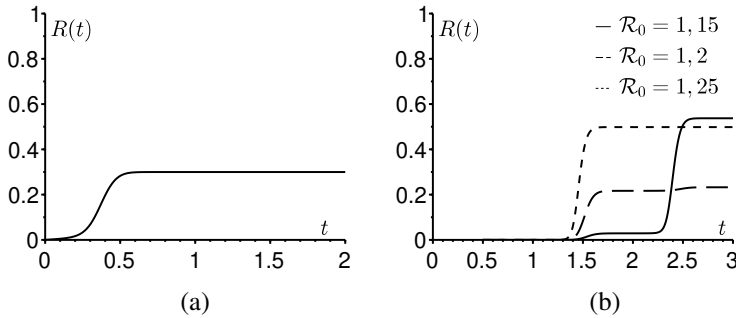


Figura 13.2: (a) Pot apărea epidemii mari chiar dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ . (b)  $R_\infty$  poate fi foarte sensibil la variații mici în  $\mathcal{R}_0$ .

Figura 13.2(b) arată că mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$  poate fi foarte sensibilă la mici variații ale reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Valorile parametrilor sunt  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/b = 1/52$  an,  $t_0/T = 0,5$ ,  $i = 10^{-6}$ , în timp ce  $\mathcal{R}_0$  ia una din valorile: 1,15, 1,2 și 1,25. Obținem  $R_\infty \approx 54\%$  când  $\mathcal{R}_0 = 1,15$ ,  $R_\infty \approx 23\%$  când  $\mathcal{R}_0 = 1,2$  și  $R_\infty \approx 50\%$  când  $\mathcal{R}_0 = 1,25$ . În practică, nu este posibil să se distingă valori atât de apropiate de  $\mathcal{R}_0$ . Cu toate acestea, mărimea finală a epidemiei corespunzătoare variază cu un factor 2. În sistemele cu coeficienți periodici, cum ar fi 13.1, predicția mărimii finale a epidemiei poate fi foarte dificilă.

Acesta este un posibil răspuns la criticile adresate epidemiologilor care au urmărit epidemia de chikungunya din Réunion. Deși o rețea de supraveghere a monitorizat cu atenție epidemia încă de la începutul ei, în aprilie 2005, epidemiologii nu au putut să prevadă vârful mare care a avut loc în ianuarie și februarie 2006. Acest lucru a pus presiune asupra Institutului de supraveghere sanitară, care este responsabil de monitorizarea bolilor în Franța și în departamentele sale de peste mări, din partea publicului și a politicienilor. Simulările noastre sugerează că este posibil ca această presiune să fi fost nejustificată. Într-un anumit fel, previziunile privind epidemiile care depășesc câteva săptămâni într-un mediu cu caracter sezonier sunt poate la fel de nesigure ca și previziunile meteorologice care depășesc câteva zile.

Pentru figura 13.2(b), a fost ales  $i = 10^{-6}$ . În practică, este dificil să se estimeze fracțiunea inițială  $i$  de indivizi infectați. Problema este că sistemul S-I-R presupune contacte omogene. Dacă o epidemie începe într-un oraș de

la un singur caz inițial, atunci se poate presupune că fracțiunea  $i$  este pur și simplu inversa populației orașului. Dar dacă orașul este mare, atunci este rezonabil să nu se presupună că contactele sunt omogene și s-ar putea folosi populația din zona orașului în care a fost introdus cazul inițial. Problema este aceeași în cazul epidemiilor pe o insulă mică, cum ar fi Insula Réunion, dar cu aproximativ 800.000 locuitori concentrați de-a lungul coastei.

Figura 13.3(a) descrie dependența mărimii finale  $R_\infty$  a epidemiei de momentul  $t_0$  la care începe epidemia. Bineînțeles, mărimea finală  $R_\infty$  este întotdeauna o funcție periodică  $T$  a lui  $t_0$ , deoarece sistemul (13.1) este invariant printr-o deplasare temporală a lui  $T$ . Valorile parametrilor din figura 13.3(a) sunt  $\mathcal{R}_0 = 1$  sau  $\mathcal{R}_0 = 1,5$ ,  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/b = 1$  săptămână sau 3 săptămâni și  $i = 10^{-3}$ . Dependența de  $t_0$  este semnificativă dacă  $\mathcal{R}_0$  este aproape de 1 și dacă perioada de infecție  $1/b$  este scurtă în comparație cu perioada  $T$ . În acest caz, epidemia nu se poate dezvolta în timpul sezonului nefavorabil.

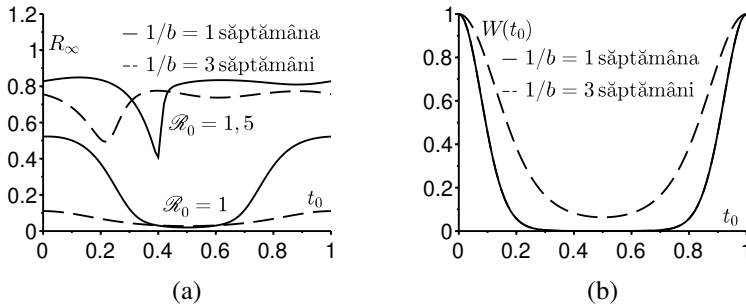


Figura 13.3: (a) Atunci când  $\mathcal{R}_0$  este aproape de 1, mărimea finală a epidemiei  $R_\infty$  depinde în mare măsură de  $t_0$  dacă perioada de infecție  $1/b$  este scurtă în comparație cu durata sezonului  $T$ . (b) Valoarea standardizată a reproducerii  $W(t_0)$  oferă o idee vagă despre dependența mărimii finale a epidemiei de  $t_0$  (aici  $\mathcal{R}_0 = 1$ ).

Figura 13.3(b) arată pentru  $\mathcal{R}_0 = 1$  „valoarea de reproducere”  $W(t_0)$  („valoarea infecțioasă” ar fi o expresie mai adecvată) a unui caz inițial introdus la momentul  $t_0$ , calculat cu ecuația liniarizată în apropierea echilibrului fără boală:

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - r)I(t) - b(t)I(t). \tag{13.4}$$

Considerăm aici cazul general, nu doar cazul special cu  $r = 0$  și  $b(t)$  constante. Reamintim că rata de creștere asimptotică a ecuației (13.4) este  $\lambda =$

$\bar{a}(1-r) - \bar{b}$  și că acesta este singurul număr real pentru care ecuația

$$\frac{dV}{dt} + \lambda V(t) = a(t)(1-r)V(t) - b(t)V(t)$$

are o soluție periodică diferită de zero  $V(t)$ , după cum se poate observa prin postularea  $I(t) = V(t) \exp(\lambda t)$  în ecuația (13.4). În 11 s-a demonstrat că valoarea de reproducere nu depinde de „vârsta” (aici, timpul scurs de la infecție) în modele de populație periodice în timp liniar, cum ar fi (13.4). Ea este dată de orice soluție diferită de zero a ecuației adiacente

$$-\frac{dW}{dt} + \lambda W(t) = a(t)(1-r)W(t) - b(t)W(t).$$

De aici rezultă că

$$W(t) = \exp \left[ \int_0^t (b(s) - \bar{b}) ds - (1-r) \int_0^t (a(s) - \bar{a}) ds \right]$$

eventual înmulțită cu o constantă. Compararea figurilor 13.3(b) și 13.3(a) cu  $\mathcal{R}_0 = 1$  arată că valoarea de reproducere oferă doar o idee vagă despre dependența mărimii finale a epidemiei  $R_\infty$  de  $t_0$ : ne așteptăm ca maximum din  $R_\infty$  să fie atins în apropierea  $t_0 = 0$  și minimum în apropierea  $t_0 = 0,5$ . Cu  $\mathcal{R}_0 = 1,5$ , modelul  $W(t)$  ar fi similar, cu un maxim la  $t_0 = 0$  și un minim la  $t_0 = 0,5$ . Dar figura 13.3(a) arată că acest lucru este înșelător: efectele neliniare devin importante. Cu o perioadă de infecție mai lungă ( $1/b = 3$  săptămâni), diferența dintre o epidemie care începe într-un sezon nefavorabil și una care începe într-un sezon favorabil este mai puțin pronunțată decât atunci când perioada de infecție este mai scurtă ( $1/b = 1$  săptămâni).

Să adăugăm câteva observații despre o metodă de estimare a  $\mathcal{R}_0$  din date fără a utiliza mărimea finală a epidemiei. La începutul unei epidemii, avem  $t \approx t_0$ ,  $S \approx 1$ ,  $I \approx 0$  și  $R \approx 0$ . Astfel,

$$\frac{dI}{dt} \approx (a(t_0) - b)I$$

și  $I(t)$  tinde să crească exponențial cu rata  $a(t_0) - b$ . Această rată poate fi estimată cu ajutorul începutului curbei epidemice. Cunoscând durata medie  $1/b$  a perioadei de infecție, putem deduce  $a(t_0)$  și, prin urmare, raportul  $a(t_0)/b$ . Dar analiza noastră arată că, spre deosebire de  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b$ , raportul  $a(t_0)/b$  nu este corelat cu proprietățile de prag ale sistemului. Dacă totuși  $a(t) = \bar{a}f(t)$ , unde  $f(t)$  este cunoscută și periodică cu media egală cu 1, atunci se poate calcula  $\mathcal{R}_0 = (a(t_0)/b)/f(t_0)$ . Pentru bolile transmise prin aer, este dificil



de stabilit forma lui  $f(t) = a(t)/\bar{a}$ , deoarece este dificil de estimat cantitativ influența temperaturii și a umidității asupra transmisibilității. Pentru bolile transmise prin vectori, se pot măsura variațiile sezoniere ale populației de vectori, astfel încât  $\mathcal{R}_0$  poate fi estimat (a se vedea, de exemplu, capitolul 8).

Figura 13.4 prezintă liniile de nivel ale mărimii finale a epidemiei  $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$  atunci când variază timpul  $t_0$  de introducere a primului caz infectat ( $0 \leq t_0 \leq T$ ) și nivelul  $\varepsilon$  de sezonalitate ( $0 \leq \varepsilon \leq 1$ ). Aici am utilizat  $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(2\pi t/T)]$ ,  $T = 1$  pe an și  $b = 100$  pe an, astfel încât durata infecției  $1/b$  este cuprinsă între 3 și 4 zile. Să presupunem că  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 1,5$ . Să presupunem în continuare că  $I(t_0) = i = 10^{-4}$ : un caz este introdus într-o populație de 10.000 persoane care se amestecă omogen. Ora  $t$  a calendarului a fost setată astfel încât  $a(t)$  să atingă maximum atunci când se ajunge la  $t = 0$ . În funcție de alegerea lui  $(t_0, \varepsilon)$ , mărimea finală variază de la 38 % la 94 %. Subliniem că aceste valori diferite ale mărimii finale  $R(\infty)$  corespund aceleiași valori a reproductivității  $\mathcal{R}_0$ . Pe axa orizontală  $\varepsilon = 0$  (fără sezonalitate), mărimea finală  $R(\infty)$  este evident independentă de  $t_0$ :  $R(\infty) = 58\%$ . Pentru  $\varepsilon = 5\%$ , mărimea finală variază de la 53 % la 63 % în funcție de  $t_0$ . Pentru  $\varepsilon = 10\%$ , aceasta variază de la 48 % la 67 %. Pentru  $\varepsilon = 15\%$ , aceasta variază de la 42 % la 70 %. Astfel, chiar și amplitudinile relativ mici ale sezonalității au un efect semnificativ asupra mărimii finale a epidemiei.

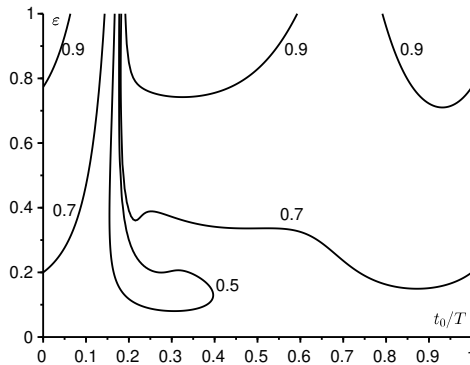


Figura 13.4: Liniile de nivel (50 %, 70 % și 90 %) ale mărimii finale a epidemiei  $R(\infty)$  atunci când variază timpul  $t_0$  de introducere al primului caz infectat (axa orizontală) și amplitudinea  $\varepsilon$  a sezonalității (axa verticală). În toată această figură, avem  $\mathcal{R}_0 = 1,5$ .

Figura 13.5 prezintă liniile de nivel  $\{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$  ale raportului

$a(t_0)/b$ , care poate fi estimat prin adaptarea unei exponențiale la începutul unei curbe epidemice, atunci când se variază timpul  $t_0$  de introducere al primului caz infectat ( $0 \leq t_0 \leq T$ ) și magnitudinea  $\varepsilon$  a sezonității ( $0 \leq \varepsilon \leq 1$ ), ca în figura 13.4. Se poate observa că  $a(t_0)/b$  nu prezice bine mărimea finală a epidemiei. Cel mai frapant caz este cel în care  $t_0/T = 0,5$  și  $\varepsilon = 1$ . În acest caz,  $a(t_0)/b = 0$ , și  $R(\infty) = 93\%$  (fig. 13.4).

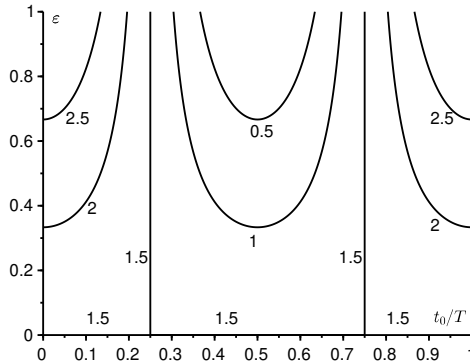


Figura 13.5: Liniile de nivel ale lui  $a(t_0)/b$  pe măsură ce variază timpul  $t_0$  de introducere al primului caz infectat (axa orizontală) și amplitudinea  $\varepsilon$  a sezonității (axa verticală).

### 13.3 Teoreme de prag

#### 13.3.1 Sistem periodic S-I-R

Ca și în 1, sistemul (13.1)–(13.2) are o soluție unică definită pentru orice  $t \geq t_0$ . În plus,  $S(t) > 0$ ,  $I(t) > 0$  și  $R(t) > r = R(t_0)$  pentru orice  $t > t_0$ . În plus, funcția  $S(t)$  este descrescătoare, funcția  $R(t)$  este crescătoare și  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ . Prin urmare,  $S(t) \rightarrow S_\infty$  și  $R(t) \rightarrow R_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Din  $I = 1 - S - R$ , vedem că  $I(t) \rightarrow I_\infty$ . Dar

$$R(t) - r = \int_{t_0}^t b(u)I(u) du.$$

Deci, această integrală converge când  $t \rightarrow +\infty$ ;  $\bar{b} > 0$  implică  $I_\infty = 0$ .

**Propoziția 13.1.** *Să presupunem  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Atunci  $R_\infty \rightarrow r$  când  $i \rightarrow 0$ .*

*Demonstrație.* Deoarece  $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$ ,  $I(t) \geq 0$  și  $R(t) \geq r$  pentru orice  $t \geq t_0$ , avem

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

Din  $I(t_0) = i$ , obținem

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

Dar  $dR/dt = b(t)I$  și  $R(t_0) = r$ . Deci

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t b(u) \exp \left( \int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv \right) du. \quad (13.5)$$

Când  $u \rightarrow +\infty$ , avem

$$\int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv \sim [\bar{a}(1 - r) - \bar{b}] u.$$

Dar  $\bar{a}(1 - r) - \bar{b} < 0$  de la  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Deci, integrala din partea dreaptă a inegalității (13.5) converge când  $t \rightarrow +\infty$  și

$$r \leq R_\infty \leq r + i \int_{t_0}^{+\infty} b(u) \exp \left( \int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv \right) du.$$

Deci  $R_\infty \rightarrow r$  când  $i \rightarrow 0$ . □

**Propoziția 13.2.** *Să presupunem  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Atunci  $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ .*

*Demonstrație.* Dovada este prin reducere la absurd. Să presupunem  $R_\infty - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ . Atunci  $1 - R_\infty > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{b}/\bar{a}$ . Deoarece  $R(t)$  este o funcție crescătoare, vedem că  $R(t) \leq R_\infty$  pentru orice  $t \geq t_0$ . Apoi

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - I - R)I - b(t)I \geq c(t)I - a(t)I^2, \quad (13.6)$$

unde  $c(t) = a(t)(1 - R_\infty) - b(t)$ . În plus,

$$\bar{c} = \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt = \bar{a}(1 - R_\infty) - \bar{b} > 0.$$

Alegem  $\eta$  astfel încât  $0 < \eta < \bar{c}/\bar{a}$ . Din moment ce  $I(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$ , există  $t_1 > t_0$  astfel încât să avem  $0 \leq I(t) \leq \eta$  pentru orice  $t \geq t_1$ . Acum, inegalitatea (13.6) implică

$$\frac{dI}{dt} \geq (c(t) - a(t)\eta)I, \quad I(t) \geq I(t_1) \exp \left( \int_{t_1}^t (c(u) - a(u)\eta) du \right)$$

pentru orice  $t \geq t_1$ . Din cauza modului în care este ales  $\eta$ , obținem  $I(t) \rightarrow +\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ , ceea ce contrazice  $I(t) \leq 1$ .  $\square$

### 13.3.2 Sistemul periodic S-E-I-R

Să considerăm sistemul

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = a(t)SI - c(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = c(t)E - b(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = b(t)I,$$

cu  $S + E + I + R = 1$  și în care rata  $c(t)$  de tranziție de la faza latentă E la faza infecțioasă I este o funcție continuă, T-periodică și strict pozitivă cu media  $\bar{c}$ . Se consideră condiția inițială

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

cu  $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$  și  $e + i + r < 1$ . Pentru orice  $\lambda > 0$ , fie  $\Phi(t, t_0; \lambda)$  operatorul de evoluție asociat sistemului linear T-periodic.

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -c(t) & \frac{a(t)(1-r)}{\lambda} \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X = M_\lambda(t) X. \quad (13.7)$$

Astfel,  $\Phi(t_0, t_0; \lambda) = \mathcal{I}$ , matricea identitate de ordin 2. Se observă că

$$\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) = \rho(\Phi(t_0 + T, t_0; \lambda))$$

pentru orice  $t_0$  [15, teorema 9.7]. Fie  $\Sigma(t, t_0)$  operatorul de evoluție asociat sistemului

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -c(t) & 0 \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X.$$

Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a operatorului  $\mathcal{K}$  pe spațiul  $\mathcal{P}$  al funcțiilor continue T-periodice  $\mathbb{R}$  în  $\mathbb{R}^2$  cu

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

și

$$\mathbf{K}(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1-r) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \Sigma(t, t-x).$$

Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este, de asemenea, valoarea unică  $\lambda > 0$  astfel încât  $\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) = 1$  (propoziția 7.21).

**Propoziția 13.3.** *Sistemul periodic S-E-I-R are o soluție unică definită pentru orice  $t \geq t_0$ . În plus,  $S(t) > 0$ ,  $E(t) > 0$  și  $I(t) > 0$  pentru orice  $t > t_0$ . Funcția  $S(t)$  este descrescătoare și converge spre o limită  $S_\infty$ . Funcția  $R(t)$  este crescătoare și converge spre o limită  $R_\infty$ . Funcțiile  $E(t)$  și  $I(t)$  converg la 0. În plus,  $S_\infty > 0$  și  $R_\infty < 1$ .*

*Demonstrație.* Primele afirmații sunt dovedite ca în 2:  $S(t) \rightarrow S_\infty$  și  $R(t) \rightarrow R_\infty$ . Din

$$\frac{d}{dt}(I + R) = c(t)E,$$

rezultă că funcția  $I + R$  este crescătoare și converge. Prin urmare  $I(t) \rightarrow I_\infty$ . În plus,

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

converge când  $t \rightarrow +\infty$ . Prin urmare,  $\bar{b} > 0$  implică  $I_\infty = 0$ . Din  $E = 1 - S - I - R$  obținem  $E(t) \rightarrow E_\infty$ . Deoarece

$$\frac{d}{dt}(S + E) = -c(t)E,$$

integrala

$$\int_{t_0}^{+\infty} c(u)E(u)du$$

converge. Prin urmare,  $\bar{c} > 0$  implică  $E_\infty = 0$ . Vom arăta acum că  $S_\infty > 0$ . Din

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI,$$

obținem

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

Din inegalitățile

$$\int_{t_0}^t a(u)I(u)du \leq \left[ \max_{0 \leq u \leq T} \frac{a(u)}{b(u)} \right] \int_{t_0}^t b(u)I(u)du,$$

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

rezultă că

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

Astfel  $S_\infty > 0$  și  $R_\infty = 1 - S_\infty < 1$ . □

**Propoziția 13.4.** Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , atunci  $R_\infty \rightarrow r$  când  $e \rightarrow 0$  și  $i \rightarrow 0$ .

*Demonstrație.* Din  $S = 1 - E - I - R$ , avem

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -c(t) & a(t)(1-r) \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

unde inegalitatea între vectori înseamnă inegalitate componentă cu componentă. Astfel,

$$\begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix} \leq \Phi(t, t_0; 1) \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix}$$

în conformitate cu corolarul 2.6. Deoarece  $\mathcal{R}_0 < 1$ , avem  $\rho(\Phi(t_0 + T, t_0; 1)) < 1$  (corolarul 7.13). Prin urmare,

$$R_\infty - r = \int_0^{+\infty} b(t)I(t) dt \leq (1 \ 1) \int_0^{+\infty} b(t)\Phi(t, t_0; 1) dt \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix}$$

converge spre 0 dacă  $e$  și  $i$  tind spre 0. □

**Propoziția 13.5.** Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci  $R_\infty - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ .

*Demonstrație.* Prin reducere la absurd, să presupunem  $R_\infty - r < (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ . Atunci  $1 - R_\infty > (1-r)/\mathcal{R}_0$ , astfel încât  $(1-r)/(1-R_\infty) < \mathcal{R}_0$  și

$$\rho(\Phi(T, 0; (1-r)/(1-R_\infty))) > \rho(\Phi(T, 0; \mathcal{R}_0)) = 1$$

(propoziția 7.11). Rezultă că  $R_\infty < 1$ . Prin continuitatea razei spectrale și soluția unei ecuații diferențiale în raport cu un parametru, putem alege  $\eta > 0$  astfel încât  $\eta < 1 - R_\infty$  și  $\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) > 1$ , unde  $\lambda = (1-r)/(1-R_\infty - \eta)$ . Rezultă că  $S(t) \rightarrow 1 - R_\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Prin urmare, există  $t_1 > t_0$  astfel încât

$S(t) \geq 1 - R_\infty - \eta$  pentru orice  $t \geq t_1$ . Fie  $X = \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$ . Prin urmare,

$$\frac{dX}{dt} \geq \begin{pmatrix} -c(t) & a(t)(1-R_\infty - \eta) \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X$$

și  $X(t) \geq \Phi(t, t_1; \lambda) X(t_1)$  pentru orice  $t \geq t_1$  conform corolarului 2.6. În particular,  $X(t_1 + nT) \geq \Phi(t_1 + nT, t_1; \lambda) X(t_1) = \Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)^n X(t_1)$  pentru orice număr întreg  $n \geq 1$ . Matricea  $\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)$  are coeficienți strict pozitivi. Utilizând teorema Perron-Frobenius (teorema 3.19), fie  $V$  și  $W$  vectorii proprii cu componente strict pozitive ai acestei matrice, respectiv ai transpusei

sale asociate cu raza spectrală  $\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda))$  și astfel încât  $\langle V, W \rangle = 1$ .  
Atunci

$$\frac{\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)^n X(t_1)}{\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda))^n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} V \langle W, X(t_1) \rangle.$$

Deoarece componentele vectorului  $X(t_1)$  sunt strict pozitive și avem  $\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)) > 1$ , urmează că  $E(t_1 + nT)$  și  $I(t_1 + nT)$  tind spre  $+\infty$  când  $n \rightarrow +\infty$ . Dar acest lucru contrazice faptul că funcțiile  $E(t)$  și  $I(t)$  sunt majorate cu 1.  $\square$

**Concluzie.** Teorema pragului pentru sistemele cu coeficienți constanți (cu cele două cazuri clasice  $\mathcal{R}_0 < 1$  și  $\mathcal{R}_0 > 1$ ) se generalizează la sistemele cu coeficienți periodici care reprezintă sezonalitya, cu condiția ca reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  să fie definită ca în capitolele anterioare. Cu toate acestea, în mod oarecum neașteptat, sistemele periodice pot avea ca rezultat epidemii destul de mari chiar și atunci când  $\mathcal{R}_0 < 1$ ; mărimea finală a epidemiei poate să nu crească odată cu rata de contact sau cu fracțiunea inițială  $i$  de persoane infectate. Aceste observații bazate pe sisteme simple ar trebui să servească drept avertisment pentru interpretarea epidemiilor influențate de sezonalitya. Epidemiile emergente de boli transmise prin vectori, cărora teoria schimbărilor climatice le acordă o atenție deosebită, ar trebui analizate cu prudență, așa cum s-a văzut în cazul chikungunya în Réunion și Italia. Un alt caz interesant este cel al pandemiei de gripă H1N1. Pandemia din 1918–1920 a avut loc în mai multe valuri influențate de sezonalitya. Încercările de estimare a reproductivității pentru această pandemie au folosit coeficienți constanți și au utilizat începutul curbei epidemice sau mărimea finală a epidemiilor cu un singur val. Acest capitol sugerează că revizuirea acestor analize poate fi necesară, deoarece relația dintre reproductivitate  $\mathcal{R}_0$  și comportamentul epidemiilor influențate de sezonalitya nu este o generalizare evidentă a ceea ce se cunoaște în cazul unui mediu constant.

## Capitolul 14

### Mărimea finală a epidemiilor într-un mediu periodic de amplitudine redusă

*În acest capitol, studiem din punct de vedere teoretic modul în care, în cadrul unui model S-I-R foarte simplu pentru o boală cu transmitere directă, un mediu periodic poate modifica mărimea finală a unei epidemii. Rezultatele analitice sunt obținute presupunând că amplitudinea sezonaliității este mică.*

#### 14.1 O epidemie de denga în Réunion

O epidemie de denga a avut loc în 2018 pe insula Réunion. Mai mult de 5.000 cazuri au fost confirmate biologic între ianuarie și iunie 2018 și au fost raportate mai mult de 16.000 cazuri suspecte de denga (fig. 14.1). Până la sfârșitul lunii iunie, datorită debutului iernii sudice, dar și datorită controlului vectorial, epidemia a scăzut. Cu toate acestea, a fost dificil de prezis dacă numărul de infecții va scădea suficient pentru a preveni un al doilea val epidemic la sfârșitul anului 2018, când condițiile climatice vor fi mai favorabile țânțarilor care transportă boala. Acest al doilea val a fost cel care a infectat aproape o treime din populație cu chikungunya în 2006.

Ar fi tentant să se modeleze matematic răspândirea denga într-un mod realist, limitând complexitatea modelului la câțiva parametri necunoscuți, așa cum s-a încercat pentru chikungunya în capitolul 9. Cu toate acestea, incertitudinile care înconjoară acești parametri și dependența lor de variabilele climatice sunt atât de mari încât este probabil ca rezultatele numerice să fie mai degrabă îndoielnice [60].

În cele ce urmează, ne vom limita la un model epidemiologic extrem de simplificat, cu transmitere directă și netransmisie vectorială, care nu are pretenția de a fi aplicabil în cazul denga din Réunion. Nu ar avea sens să se



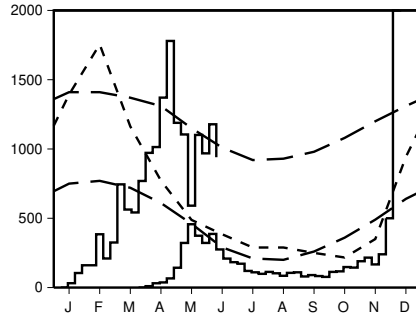


Figura 14.1: Funcția pas de sus (scara de pe axa verticală din stânga): numărul estimat de cazuri săptămânale de dengă în Réunion între ianuarie și iunie 2018, conform [68]. Funcția pas de jos (aceeași scară): cazuri săptămânale de chikungunya în 2005 (vezi capitolul 9). Linia punctată: date climatice la stația aeroportului din Réunion, conform *Météo France*. Temperatura minimă (de la 18,0 la 23,7 °C) și temperatura maximă (de la 25,2 la 30,1 °C) [linii lungi]. Precipitații lunare (43–351 mm) [linii scurte].

adapteze parametrii acestuia la datele epidemice. Scopul este mai degrabă de a atrage atenția asupra problemei mărimii finale a unei epidemii într-un mediu periodic, care a fost puțin studiată din punct de vedere teoretic.

Chiar și cele mai simple modele matematice care iau în considerare caracterul sezonier prezintă numeroase dificultăți. Se va vedea în secțiunea 16.1 (a se vedea, de asemenea, [20]) că, pentru modelele de boli endemice, un coeficient periodic poate conduce la oscilații cu o perioadă diferită sau chiar la oscilații haotice.

După cum s-a văzut în capitolele anterioare, reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  trebuie să fie definită cu atenție în modelele periodice, astfel încât inegalitatea  $\mathcal{R}_0 > 1$  să reflecte instabilitatea situației fără epidemie; dificultatea apare în special pentru modelele cu cel puțin două compartimente infectate.

În capitolul 13, a fost discutat modelul periodic S-I-R, o generalizare simplă a modelului clasic al lui Kermack și McKendrick:

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI, \quad (14.1)$$

unde  $N$  este mărimea populației,  $S(t)$  este numărul de persoane susceptibile de a fi infectate,  $I(t)$  este numărul de persoane infectate,  $R(t)$  este numărul de persoane vindecate,  $a(t)$  este rata efectivă de contact și  $b$  este rata de vinde-

care. Condițiile inițiale sunt, de exemplu

$$S(t_0) = S_0 = N - I_0, \quad I(t_0) = I_0, \quad R(t_0) = 0,$$

cu  $0 < I_0 < N$ . Funcția  $a(t)$  este periodică cu perioada  $T$ . Să presupunem că

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{bT} \int_0^T a(t) dt.$$

Am arătat în capitolul 13 că proprietatea pragului epidemic se traduce astfel: dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , atunci mărimea finală  $R(\infty)$  a epidemiei tinde la 0 dacă  $I_0$  tinde la 0; dacă, dimpotrivă,  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci

$$R(\infty) > N(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

indiferent de  $0 < I_0 < N$ . Această proprietate se extinde de la modelele cu transmitere directă, cum ar fi sistemul (14.1), la modelele cu transmitere vectorială, cum ar fi denga. În figura 13.4, s-a investigat numeric modul în care mărimea finală  $R(\infty)$  a epidemiei depinde de timpul inițial  $t_0$  și de mărimea ratei de contact  $a(t)$ . S-a observat că  $R(\infty)$  poate varia de două ori pentru aceeași valoare a reproductivității  $\mathcal{R}_0$ .

Prin combinarea metodelor numerice și analitice, mărimea finală a epidemiei este studiată mai îndeaproape în cazul special în care

$$a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \phi(t))$$

cu o funcție  $\phi(t)$  periodică (de exemplu continuă pe porțiuni) cu perioada  $T$  și media zero și cu un parametru  $\varepsilon$  mic, astfel încât mediul să fie doar slab sezonier. Să notăm :

- $S_\varepsilon(t)$ ,  $I_\varepsilon(t)$  și  $R_\varepsilon(t)$  soluțiile corespunzătoare cu aceeași condiție inițială  $(N - I_0, I_0, 0)$ ;
- $S(t)$ ,  $I(t)$  și  $R(t)$  soluțiile cu aceeași condiție inițială, dar cu  $\varepsilon = 0$ .

În secțiunea 14.2 se arată că

$$R_\varepsilon(\infty) = R(\infty) + Nc\varepsilon + o(\varepsilon)$$

când  $\varepsilon \rightarrow 0$ , unde  $R(\infty)$  este mărimea finală a epidemiei într-un mediu constant. Coeficientul de corecție  $c$  poate fi pozitiv sau negativ.

Dacă  $\phi(t) = \cos(\omega t)$ , numărul de persoane infectate la început este mic în comparație cu mărimea populației ( $I_0 \ll N$ ),  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b > 1$  cu  $\mathcal{R}_0$  aproape de 1 și  $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$ , atunci coeficientul de corecție  $c$  se determină analitic în funcție de parametrii modelului  $N$ ,  $I_0$ ,  $\bar{a}$ ,  $b$ ,  $t_0$  și  $\omega$ . Constatăm că mediul periodic crește mărimea finală a epidemiei ( $c > 0$  dacă rata efectivă de contact se verifică  $a(t_0 + \tau) > \bar{a}$ , unde  $t_0 + \tau$  este momentul în care epidemia ar atinge vârful într-un mediu constant.

## 14.2 Formula exactă pentru coeficientul de corecție

Despre sistemul diferențial (14.1), am văzut în secțiunea 13.3 următoarele proprietăți:

- $S_\varepsilon(t) + I_\varepsilon(t) + R_\varepsilon(t) = N$  pentru orice  $t \geq t_0$  ;
- $S_\varepsilon(t) > 0$ ,  $I_\varepsilon(t) > 0$  și  $R_\varepsilon(t) \geq 0$  pentru orice  $t \geq t_0$  ;
- funcția  $S_\varepsilon(t)$  este descrescătoare și tinde spre o limită  $S_\varepsilon(\infty)$  ;
- funcția  $R_\varepsilon(t)$  este crescătoare și tinde spre o limită  $R_\varepsilon(\infty)$  ;
- funcția  $I_\varepsilon(t)$  tinde spre o limită care nu poate fi decât 0.

Să integrăm a treia ecuație diferențială de la  $t_0$  la infinit:

$$R_\varepsilon(\infty) = b \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) dt.$$

În plus, prima ecuație diferențială se scrie

$$\frac{1}{S_\varepsilon} \frac{dS_\varepsilon}{dt} = -a(t) \frac{I_\varepsilon(t)}{N}.$$

Integrând în același mod obținem

$$\log \frac{S_\varepsilon(\infty)}{N - I_0} = -\frac{\bar{a}}{N} \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) dt - \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt.$$

Înlocuind prima integrală și ținând cont că  $S_\varepsilon(\infty) = N - R_\varepsilon(\infty)$  obținem

$$\log \frac{N - R_\varepsilon(\infty)}{N - I_0} + \frac{\bar{a}}{b} \frac{R_\varepsilon(\infty)}{N} + \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt = 0. \quad (14.2)$$

Când  $\varepsilon = 0$ , ultimul termen din partea dreaptă dispare și recunoaștem ecuația clasică pentru mărimea finală a epidemiei într-un mediu constant (propoziția 1.3). Avem

$$\varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt = \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt + o(\varepsilon).$$

Scriind  $R_\varepsilon(\infty) = R(\infty) + Nc\varepsilon + o(\varepsilon)$  pentru  $\varepsilon \rightarrow 0$ , obținem

$$\begin{aligned} \log \frac{N - R(\infty) - Nc\varepsilon + o(\varepsilon)}{N - I_0} + \frac{\bar{a}}{b} \frac{R(\infty)}{N} \\ + \frac{\bar{a}}{b} c\varepsilon + \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt + o(\varepsilon) = 0. \end{aligned}$$

Termenii de ordin  $\varepsilon$  sunt

$$\frac{-Nc}{N - R(\infty)} + \frac{\bar{a}}{b}c + \frac{\bar{a}}{N} \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt = 0.$$

Deci

$$c = \frac{\bar{a}/N}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt. \quad (14.3)$$

Reamintim că  $R(\infty) > N(1 - b/\bar{a})$ . Prin urmare, numitorul din formula (14.3) este strict pozitiv. Coeficientul  $c$  are același semn ca și integrala

$$\int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt.$$

Putem evalua numeric această integrală. În primul rând, folosim un software de calcul numeric, cum ar fi Scilab, pentru a rezolva sistemul diferențial (14.1) cu  $\varepsilon = 0$ . Obținem astfel  $(S(t), I(t), R(t))$  pentru un set discret de valori ale  $t$ , cu un pas de timp mic. În particular, deducem valoarea lui  $R(\infty)$ . Apoi calculăm integrala cu aceeași discretizare temporală. În final, aflăm valoarea coeficientului  $c$ .

Să considerăm un exemplu. Să presupunem  $\phi(t) = \cos(\omega t)$  cu  $\omega = 2\pi/T$ ,  $N = 10.000$ ,  $I_0 = 1$ ,  $T = 12$  luni,  $\bar{a} = 10/\text{lună}$  și  $b = 5/\text{lună}$ . Rezultă că reproductivitatea este  $\mathcal{R}_0 = 2$ ; mărimea finală a epidemiei într-un mediu constant este  $R(\infty) \approx 7.968$ . Figura 14.2 arată cum variază  $R_\varepsilon(\infty)$  în funcție de  $\varepsilon$  ( $0 \leq \varepsilon \leq 1$ ) atunci când  $t_0$  ia trei valori diferite, corespunzând la trei momente diferite de introducere a primului caz infectat în populație: 0,5 luni, 2 luni sau 3 luni. În figură este prezentată și aproximarea  $R(\infty) + Nc\varepsilon$  pentru  $\varepsilon$  mică, cu coeficientul de corecție  $c$  calculat conform formulei (14.3). Observăm că coeficientul  $c$  poate fi pozitiv sau negativ, astfel încât mărimea finală a epidemiei poate fi mai mare sau mai mică decât într-un mediu constant. Observăm, de asemenea, că pentru lunile  $t_0 = 3$ , funcția  $R_\varepsilon(\infty)$  variază în funcție de  $\varepsilon$  într-un mod mai complicat decât pentru celelalte două valori ale lui  $t_0$ : în special, această funcție este descrescătoare doar atât timp cât  $\varepsilon < 0,3$ .

### 14.3 Formule aproximative

Să presupunem  $\mathcal{R}_0 \approx 1$  și  $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$ . În secțiunea 1.4, a fost găsită o aproximare pentru numărul de persoane infectate:

$$I(t) \approx \frac{N}{2} \frac{(\bar{a}/b - 1)^2}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)(t - t_0 - \tau)/2]}$$

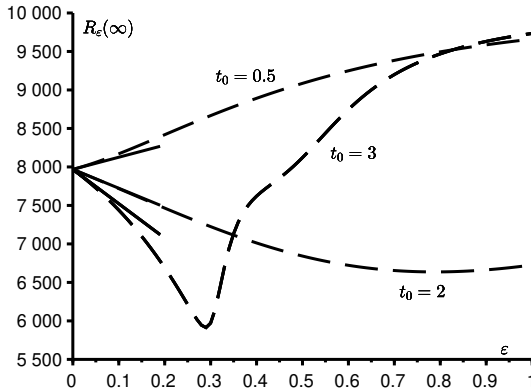


Figura 14.2: Mărimea finală a epidemiei în funcție de  $\epsilon$  pentru trei valori diferite ale lui  $t_0$  (linie punctată). În linie continuă: aproximația  $R(\infty) + Nc\epsilon$  pentru  $\epsilon$  aproape de 0.

pentru orice  $t > t_0$ , unde

$$\tau \sim \frac{1}{\bar{a} - b} \log [2(N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2].$$

În  $t = t_0 + \tau$ , aproximația din  $I(t)$  atinge apogeul. Apoi

$$c \approx \frac{\bar{a}(\bar{a}/b - 1)^2/2}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \int_{t_0}^{+\infty} \frac{\phi(t)}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)(t - t_0 - \tau)/2]} dt. \quad (14.4)$$

Rețineți că  $\bar{a} - b$  este mic și  $\tau$  este mare. După schimbarea de variabilă  $t = t_0 + \tau + u$ , observăm că funcția

$$\frac{1}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]}$$

este aproape zero în afara vecinătății lui  $u = 0$ , astfel încât

$$\int_{-\tau}^{+\infty} \frac{\phi(t_0 + \tau + u)}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]} du \approx \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\phi(t_0 + \tau + u)}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]} du.$$

Această ultimă integrală este calculată explicit atunci când

$$\phi(t) = \cos(\Omega t).$$

Într-adevăr,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega(t_0 + \tau + u))}{\operatorname{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]} du = \cos[\Omega(t_0 + \tau)] \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega u)}{\operatorname{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]} du$$

deoarece integrala cu funcția impară  $\sin(\Omega u)$  se anulează. Conform formulei (19.23), pe care o vom demonstra într-un capitol ulterior, avem

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega u)}{\operatorname{ch}^2[(\bar{a} - b)u/2]} du = \frac{\pi\Omega}{\operatorname{sh}\left(\frac{\pi\Omega}{\bar{a} - b}\right)},$$

unde  $\operatorname{sh}(\cdot)$  reprezintă sinusul hiperbolic. În cele din urmă ajungem la

$$c \approx \frac{\cos[\Omega(t_0 + \tau)]}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \frac{2\pi\Omega/\bar{a}}{\operatorname{sh}\left(\frac{\pi\Omega}{\bar{a} - b}\right)}. \quad (14.5)$$

Observăm că semnul coeficientului de corecție  $c$  este același cu cel din

$$\cos[\Omega(t_0 + \tau)].$$

Astfel, mediul periodic crește mărimea finală a epidemiei dacă

$$a(t_0 + \tau) > \bar{a},$$

unde  $t_0 + \tau$  este momentul în care epidemia ar atinge punctul maxim într-un mediu constant.

Ca exemplu, să luăm aceleași valori ale parametrilor ca în figura 14.2, cu excepția  $\bar{a} = 6$  pe lună pentru a avea  $\mathcal{R}_0 = 1,2$  mai aproape de 1; [31, p. 240] indică faptul că aproximarea simetrică în formă de clopot a lui Kermack și McKendrick este satisfăcătoare doar pentru  $\mathcal{R}_0 < 1,5$ . Figura 14.3 compară expresia exactă (14.3) a coeficientului de corecție  $c$  cu aproximațiile (14.4) și (14.5). Cu aceste valori numerice, ultimele două aproximații nu se pot distinge una de cealaltă. Acestea sunt cu atât mai apropiate de valoarea exactă cu cât  $\mathcal{R}_0$  este aproape de 1. Rețineți că aici  $I_0/N = 10^{-4} \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2 = 0,04$ . Figura poate fi interpretată astfel: dacă epidemia a început la  $t_0 = 0$ , de exemplu, valorile parametrilor ar conduce la un vârf al epidemiei aproximativ  $\tau \approx 6,3$  luni mai târziu într-un mediu constant; dar mediul periodic va fi nefavorabil în acel moment (ne vom afla în depresiunea factorului  $\cos \Omega t$ ); prin urmare, mărimea finală a epidemiei va fi mai mică și  $c < 0$ .

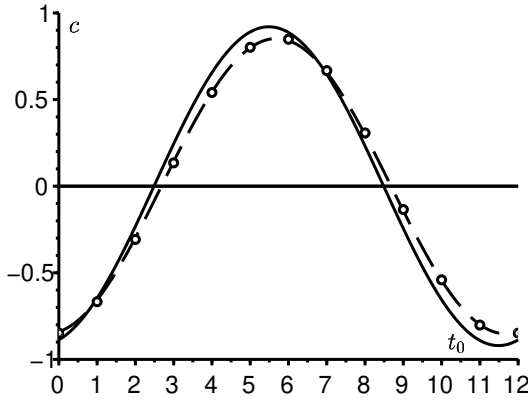


Figura 14.3: Coeficientul de corecție  $c$  pentru mărimea finală a epidemiei în funcție de  $t_0$ , momentul începerii epidemiei. Comparatie între expresia exactă (14.3) [linie continuă] și aproximările (14.4) [puncte] și (14.5) [linie punctată].

*Observația 14.1.* Formula exactă (14.3) pentru coeficientul de corecție  $c$  poate fi adaptată la modele mai complexe. De exemplu, să presupunem că epidemia se răspândește între două populații, cum ar fi oamenii și vectorii, în conformitate cu schema S-I-R, cu  $N_1 = S_1(t) + I_1(t) + R_1(t)$  și  $N_2 = S_2(t) + I_2(t) + R_2(t)$  :

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= -a(t)S_1 \frac{I_2}{N_2}, & \frac{dI_1}{dt} &= a(t)S_1 \frac{I_2}{N_2} - b_1 I_1, & \frac{dR_1}{dt} &= b_1 I_1, \\ \frac{dS_2}{dt} &= -a(t)I_1 \frac{S_2}{N_2}, & \frac{dI_2}{dt} &= a(t)I_1 \frac{S_2}{N_2} - b_2 I_2, & \frac{dR_2}{dt} &= b_2 I_2. \end{aligned}$$

Să presupunem, ca și înainte,  $a(t) = \bar{a}(1 + \epsilon \phi(t))$ . Vom nota cu  $S_{1,\epsilon}(t)$ ,  $I_{1,\epsilon}(t)$ , etc., soluțiile respective și cu  $S_1(t)$ ,  $I_1(t)$ , etc., aceleași soluții atunci când  $\epsilon = 0$ . Notăm, de asemenea,  $i_1 = I_1(t_0)$  și  $i_2 = I_2(t_0)$ . Putem obține cu ușurință echivalentul ecuației (14.2), care este sistemul

$$\begin{aligned} \log \frac{N_1 - R_{1,\epsilon}(\infty)}{N_1 - i_1} + \frac{\bar{a}}{b_2} \frac{R_{2,\epsilon}(\infty)}{N_2} + \frac{\bar{a}}{N_2} \epsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_{2,\epsilon}(t) \phi(t) dt &= 0 \\ \log \frac{N_2 - R_{2,\epsilon}(\infty)}{N_2 - i_2} + \frac{\bar{a}}{b_1} \frac{R_{1,\epsilon}(\infty)}{N_2} + \frac{\bar{a}}{N_2} \epsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_{1,\epsilon}(t) \phi(t) dt &= 0. \end{aligned}$$

Acest sistem are soluții de forma  $R_{k,\varepsilon}(\infty) = R_k(\infty) + N_k c_k \varepsilon + o(\varepsilon)$  pentru  $k = 1$  sau  $2$ . Folosind teorema funcției implicite, obținem

$$\begin{pmatrix} N_1 c_1 \\ N_2 c_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{N_1 - R_1(\infty)} & -\frac{\bar{a}}{b_2 N_2} \\ -\frac{\bar{a}}{b_1 N_2} & \frac{1}{N_2 - R_2(\infty)} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \frac{\bar{a}}{N_2} \int_{t_0}^{+\infty} I_2(t) \phi(t) dt \\ \frac{\bar{a}}{N_2} \int_{t_0}^{+\infty} I_1(t) \phi(t) dt \end{pmatrix}.$$

Cu toate acestea, nu este posibil să continuăm ca în secțiunea 14.3, deoarece nu avem formule aproximative explicite pentru  $I_1(t)$  și  $I_2(t)$ .

**Concluzie.** Am determinat analitic modul în care mărimea finală a epidemiei este afectată de o rată de contact periodică mică atunci când reproducitivitatea  $\mathcal{R}_0$  rămâne apropiată de 1. Aceasta reprezintă o mică îmbunătățire față de rezultatele calitative din secțiunea 13.3 și față de cele pur numerice din secțiunea 13.2. Cu toate acestea, ipotezele sunt destul de restrictive. În special, acestea evită cazurile în care apar mai multe vârfuri epidemice, deoarece rămânem aproape de situația cu un singur vârf în medii constante.



## Capitolul 15

### Mărimea finală a epidemiilor într-un mediu periodic de înaltă frecvență

*Se studiază un model epidemiologic neliniar de tip S-I-R atunci când rata de contact oscilează rapid. Mărimea finală a epidemiei este apropiată de cea obținută prin înlocuirea ratei de contact cu media acesteia. Se calculează o aproximare a corecției atunci când reproductivitatea epidemiei este apropiată de 1. Corecția, care poate fi pozitivă sau negativă, este proporțională atât cu perioada oscilațiilor, cât și cu fracțiunea inițială de persoane infectate.*

#### 15.1 Introducere

Considerăm modelul epidemiologic S-I-R. Fie  $N$  mărimea, presupus constantă, a unei populații,  $S(t)$  numărul de persoane care ar putea fi infectate la momentul  $t$ ,  $I(t)$  numărul de persoane infectate și  $R(t)$  numărul de persoane eliminate din lanțul de transmitere deoarece sunt vindecate și imune. Astfel  $N = S(t) + I(t) + R(t)$ . Fie  $a(t)$  rata efectivă de contact și  $b$  rata de întărire. Ca și în modelul Kermack și McKendrick, presupunem că

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI. \quad (15.1)$$

Fiecare individ susceptibil de a fi infectat este, prin urmare, influențat de proporția  $I/N$  de indivizi infectați din populația totală, adică de „câmpul mediu”, și nu de vecinătatea sa într-o anumită structură de contact.

În capitolul 14, am fost interesați de influența pe care o oscilație periodică de mică amplitudine a ratei de contact  $a(t)$  ar avea-o asupra mărimii finale  $R(\infty)$  a epidemiei. Suntem interesați de cazul în care amplitudinea este

arbitrară, dar perioada oscilațiilor este mică în comparație cu durata tipică a epidemiei. Pentru o epidemie care durează câteva săptămâni, aceasta ar reprezenta, de exemplu, alternanța rapidă dintre zi și noapte. Pentru o epidemie care durează câteva luni, aceasta ar reprezenta alternanța dintre zilele săptămânii și weekend-uri, în special pentru epidemiile din școli. Pentru o epidemie care durează mai mulți ani sau chiar zeci de ani, aceasta ar reprezenta alternanța dintre ierni și veri.

Fie  $T > 0$  perioada oscilațiilor, un parametru care se dorește a tinde spre 0. Să presupunem că

$$a(t) = \bar{a}(1 + \phi(t/T))$$

cu  $\bar{a} > 0$  și o funcție continuă pe porțiuni  $\phi$  astfel încât  $|\phi(s)| \leq 1$  pentru orice  $s$ , astfel încât rata efectivă de contact  $a(t)$  să rămână întotdeauna pozitivă sau zero. Presupunem, de asemenea, că funcția  $\phi$  este periodică cu perioada 1 și media zero:

$$\int_0^1 \phi(s) ds = 0.$$

Astfel,  $a(t)$  este o funcție periodică cu perioada  $T$  și media sa este  $\bar{a}$ . Să luăm drept condiții inițiale la începutul epidemiei

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0,$$

cu  $0 < I_0 < N$ .

Secțiunea 15.2 prezintă simulări ale acestui model. Se poate observa din exemple că mărimea finală a epidemiei este foarte apropiată de cea obținută prin înlocuirea ratei de contact cu media sa. În secțiunea 15.3, propunem o explicație pentru această apropiere prin formularea unor ipoteze suplimentare privind parametrii modelului, și anume că fracțiunea inițială de persoane infectate este mică și că reproductivitatea epidemiei rămâne apropiată de 1. Se obține, astfel, o formulă aproximativă pentru corecția la mărimea finală a epidemiei. Această corecție este proporțională atât cu perioada oscilațiilor, cât și cu fracția inițială de persoane infectate, de unde și caracterul său mic.

## 15.2 Unele simulări

Să luăm în considerare modelul S-I-R (15.1). Parametrii sunt aleși astfel încât să fie plauzibili:

- populația totală este de  $N = 10.000$  ;
- doar o singură persoană este infectată la începutul epidemiei ( $I_0 = 1$ );

- fiecare persoană are în medie  $\bar{a} = 15$  contacte pe lună;
- durata medie a infecției este de  $1/b = 1/10$  luni, adică aproximativ 3 zile;
- perioada  $T$  este de  $1/4$  de lună, adică aproximativ 7 zile;
- factorul periodic este

$$\phi(t/T) = k \cos(\Omega t + \psi),$$

unde  $\Omega = 2\pi/T$  și  $|k| \leq 1$  ;

- defazajul este  $\psi = -\pi/2$ , astfel încât  $\phi(t/T) = k \sin(\Omega t)$ , iar rata de contact  $a(t)$  este în fază crescătoare la  $t = 0$ .

Reproductivitatea este atunci  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 1,5 > 1$ , ceea ce garantează dezvoltarea unei epidemii cu mărimea finală  $R(\infty) \geq N(1 - b/\bar{a})$  (capitolul 13).

Figura 15.1 prezintă două simulări tipice ale modelului: una cu  $k = 0$  (viteza de contact este constantă), cealaltă cu  $k = 1$  (viteza de contact oscilează). Deși curbele pentru  $k = 1$  se abat în mod semnificativ de la cele pentru  $k = 0$  în timpul epidemiei, este remarcabil faptul că mărimile finale  $R(\infty)$  din ambele simulări nu se disting din punct de vedere grafic. Acest lucru va fi explicat în secțiunea următoare.

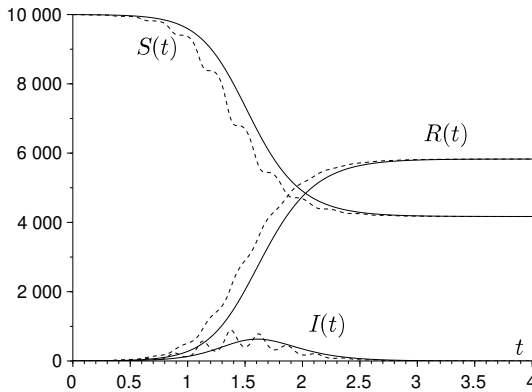


Figura 15.1: Simularea unei epidemii:  $S(t)$ ,  $I(t)$  și  $R(t)$ . Liniile continue non-ondulate corespund la  $k = 0$ , iar liniile ondulate punctate la  $k = 1$ .

Reducând perioada oscilațiilor (de exemplu, cu  $T = 1/8$  cu luni), am vedea cum curbele  $(S(t), I(t), R(t))$  pentru  $k = 1$  își păstrează oscilațiile, dar se apropie de soluția cu  $k = 0$ , pe care o notăm  $(\bar{S}(t), \bar{I}(t), \bar{R}(t))$ , deoarece corespunde cu  $a(t) = \bar{a}$ . Aceasta este o consecință a teoremei de medie a lui Fatou [29, teorema 42]. Într-adevăr, dacă  $s = t/T$ , sistemul se poate scrie

$$\frac{dS}{ds} = -T\bar{a}(1 + \phi(s))\frac{SI}{N}, \quad \frac{dI}{ds} = T \left[ \bar{a}(1 + \phi(s))\frac{SI}{N} - bI \right], \quad \frac{dR}{ds} = T bI, \quad (15.2)$$

cu  $\phi(s) = \cos(2\pi s + \psi)$ . Introducem, de asemenea, notațiile  $Z = (S, I, R)$  și  $\bar{Z} = (\bar{S}, \bar{I}, \bar{R})$ . Teorema asigură că, atunci când  $T \rightarrow 0$ ,

$$Z(s) - \bar{Z}(s) = (S(s) - \bar{S}(s), I(s) - \bar{I}(s), R(s) - \bar{R}(s)) = O(T)$$

pentru un timp  $s$  de ordinul  $1/T$ . Astfel  $Z(t) - \bar{Z}(t) = O(T)$  pentru un timp  $t$  de ordinul 1. Mai precis, există constante  $c_1, c_2, c_3$  și  $T_0$  toate pozitive astfel încât pentru orice  $0 < T < T_0$  și toate  $t > 0$ , avem

$$\|Z(t) - \bar{Z}(t)\| \leq T [c_1 e^{c_2 t} + c_3].$$

Putem calcula o aproximație de ordinul doi. Mai întâi, scriem sistemul (15.2) sub forma

$$\frac{dZ}{ds} = T f(s, Z),$$

unde  $f(s, Z)$  este periodică în raport cu  $s$  de perioadă 1. Atunci

$$f_0(Z) \stackrel{\text{def}}{=} \int_0^1 f(s, Z) ds = \begin{pmatrix} -\bar{a} SI/N \\ \bar{a} SI/N - bI \\ bI \end{pmatrix},$$

$$\int_0^s [f(\sigma, Z) - f_0(Z)] d\sigma = \begin{pmatrix} -\bar{a} k \frac{\sin(2\pi s + \psi) - \sin(\psi)}{2\pi} \frac{SI}{N} \\ \bar{a} k \frac{\sin(2\pi s + \psi) - \sin(\psi)}{2\pi} \frac{SI}{N} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Rețineți că termenul din  $\sin(\psi)$  trebuie scăzut pentru ca aceste ultime funcții să aibă media zero. Conform [29, teorema 44], avem

$$S(s) = \bar{S}(s) - T \frac{\bar{a} k \sin(2\pi s + \psi)}{2\pi} \frac{\bar{S}(s)\bar{I}(s)}{N} + O(T^2),$$

$$I(s) = \bar{I}(s) + T \frac{\bar{a}k \sin(2\pi s + \psi)}{2\pi} \frac{\bar{S}(s)\bar{I}(s)}{N} + O(T^2)$$

și  $R(s) = \bar{R}(s) + O(T^2)$  pe un interval de timp  $s$  de ordinul lui  $1/T$ . Cu alte cuvinte,

$$S(t) = \bar{S}(t) - \frac{\bar{a}k \sin(\Omega t + \psi)}{\Omega} \frac{\bar{S}(t)\bar{I}(t)}{N} + O(1/\Omega^2),$$

$$I(t) = \bar{I}(t) + \frac{\bar{a}k \sin(\Omega t + \psi)}{\Omega} \frac{\bar{S}(t)\bar{I}(t)}{N} + O(1/\Omega^2)$$

și  $R(t) = \bar{R}(t) + O(1/\Omega^2)$  pe un interval de timp  $t$  de ordinul lui 1.

Rețineți că, cu o perioadă mică a ratei de contact, nu observăm o curbă epidemică cu mai multe valuri mari, spre deosebire de simulările din capitolul 13. Acest lucru se datorează faptului că sistemul se apropie din ce în ce mai mult de cazul în care se calculează media ratei de contact, ceea ce dă un singur val epidemic.

### 15.3 Proximitatea mărimilor finale

Scriind prima ecuație a sistemului (15.1) sub forma

$$\frac{d}{dt}(\log S) = -a(t)I/N,$$

integrând între  $t = 0$  și  $t = +\infty$ , ținând cont de condițiile inițiale și de relația

$$\int_0^{+\infty} I(t) dt = R(\infty)/b,$$

obținem, ca în capitolul 14,

$$\log \frac{N - R(\infty)}{N - I_0} + \frac{\bar{a}}{b} \frac{R(\infty)}{N} + \frac{\bar{a}}{N} \int_0^{+\infty} I(t) \phi(t/T) dt = 0. \quad (15.3)$$

Integrala oscilantă  $\int_0^{+\infty} I(t) \phi(t/T) dt$  tinde la 0 când  $T \rightarrow 0$ . Într-adevăr, știm, pe de o parte, că  $I(t) \approx \bar{I}(t)$ . Pe de altă parte, cel puțin atunci când  $\phi$  este un cosinus, integrala  $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt$  tinde la 0 atunci când  $T \rightarrow 0$ . Aceasta este o consecință a lemei Riemann-Lebesgue [19, p. 293] și a faptului că funcția  $\bar{I}(t)$  este pozitivă și integrabilă, deoarece  $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) dt = \bar{R}(\infty)/b$ .

Rezultă că  $R(\infty) \rightarrow \bar{R}(\infty)$  când  $T \rightarrow 0$ . Întrebarea este cât de repede se va întâmpla acest lucru. La o primă aproximație, o expansiune limitată a ecuației (15.3) ca în capitolul 14 duce la

$$R(\infty) \approx \bar{R}(\infty) + \frac{\bar{a}}{N/(N - \bar{R}(\infty)) - \bar{a}/b} \int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt.$$

Apoi, expresia analitică simetrică aproximativă în formă de clopot simetrică obținută în secțiunea 1.4 este utilizată pentru  $\bar{I}(t)$ , care presupune că reproductivitatea  $\bar{a}/b$  rămâne aproape de 1, fiind în același timp mai mare decât 1, și că fracțiunea inițială infectată  $I_0/N$  este mică ( $I_0/N \ll 1$ ). În ipoteza suplimentară probabilă  $I_0/N \ll (\bar{a}/b - 1)^2$  (fracțiunea inițială infectată este mult mai mică decât reproductivitatea este apropiată de 1),

$$\bar{I}(t) \approx \frac{N}{2} \frac{(\bar{a}/b - 1)^2}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]}, \quad (15.4)$$

unde

$$\tau \approx \frac{\log [2(N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2]}{\bar{a} - b}. \quad (15.5)$$

Timpul  $\tau$  este o aproximare a timpului până la vârful epidemiei într-un mediu constant.

În cele din urmă, să presupunem că

$$\phi(s) = k \cos(2\pi s + \psi)$$

ca în figura 15.1. Fie  $\text{Re}(\cdot)$  partea reală a unui număr complex și  $i$  numărul imaginar obișnuit. Avem apoi, folosind un rezultat clasic privind calculul asimptotic al integralelor complexe cu o fază care nu este staționară, astfel încât termenul principal provine de la marginea intervalului de integrare [54, teorema 3],

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt &\approx \frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \int_0^{+\infty} \frac{\cos(\Omega t + \psi)}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]} dt \\ &= \frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \text{Re} \left( e^{i\psi} \int_0^{+\infty} \frac{e^{i\Omega t}}{\text{ch}^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]} dt \right) \\ &\approx -\frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \text{Re} \left( \frac{e^{i\psi}}{i \Omega \text{ch}^2[-(\bar{a} - b)\tau/2]} \right) \\ &= -\frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k \sin(\psi)}{2 \Omega \text{ch}^2[(\bar{a} - b)\tau/2]}. \end{aligned}$$

Cu aproximația (15.5), vedem în plus că

$$\text{ch}^2[(\bar{a} - b)\tau/2] \approx e^{(\bar{a} - b)\tau}/4 \approx (N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2/2,$$

ceea ce duce, în final, pentru  $\Omega \rightarrow +\infty$ , la

$$R(\infty) \approx \bar{R}(\infty) - \frac{\bar{a} k \sin(\psi)}{N/(N - \bar{R}(\infty)) - \bar{a}/b} \frac{I_0}{\Omega}. \quad (15.6)$$

Mărimea finală  $\bar{R}(\infty)$  într-un mediu constant este singura soluție strict pozitivă a ecuației

$$1 - \frac{\bar{R}(\infty)}{N} = (1 - I_0/N) \exp\left(-\frac{\bar{a}}{b} \frac{\bar{R}(\infty)}{N}\right)$$

(capitolul 1), care se obține ușor din ecuația (15.3). Din  $I_0 \ll N$ , mărimea finală  $\bar{R}(\infty)$  depinde foarte puțin de condiția inițială  $I_0$ . Ea este dată aproximativ de soluția strict pozitivă a lui

$$1 - \frac{\bar{R}(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\frac{\bar{a}}{b} \frac{\bar{R}(\infty)}{N}\right).$$

Termenul de corecție din ecuația (15.6), care poate fi pozitiv sau negativ în funcție de semnul lui  $\sin(\psi)$ , este, prin urmare, atât proporțional cu  $1/\Omega$ , adică cu perioada  $T$ , care este mică, cât și cu fracțiunea  $I_0/N$  de persoane infectate inițial, care este de asemenea mică. Prin urmare, mărimea finală a epidemiei este foarte apropiată de cea obținută prin înlocuirea ratei de contact cu media sa.

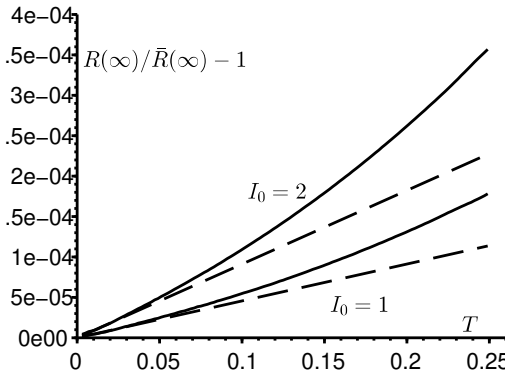


Figura 15.2: Diferența relativă  $[R(\infty) - \bar{R}(\infty)]/\bar{R}(\infty)$  între mărimile finale ale epidemiilor în funcție de perioada  $T$ . Linii continue:  $R(\infty)$  este estimat prin simularea sistemului de ecuații diferențiale. Aproximarea (15.6) este reprezentată prin linii punctate. Parametrii sunt aceiași ca în figura 15.1 cu  $k = 1$ , cu excepția faptului că perioada  $T$  variază între 0 și 0,25 luni și că  $I_0 = 1$  [cele două curbe de jos] sau  $I_0 = 2$  [cele două curbe de sus].

Acest lucru este ilustrat în figura 15.2 cu valori ale parametrilor identice cu cele din figura 15.1 pentru  $k = 1$ . Perioada a fost variată  $T$ . De asemenea,

s-au testat două condiții inițiale:  $I_0 = 1$  și  $I_0 = 2$ . Când  $T \rightarrow 0$ , curba pentru  $R(\infty)$  pare a fi tangentă la aproximarea (15.6). Observați pe scara verticală cât de mică este diferența relativă  $[R(\infty) - \bar{R}(\infty)]/\bar{R}(\infty)$ . Cum  $N = 10.000$ , aceasta implică o diferență de cel mult 1 sau 2 persoane în mărimea finală a epidemiei. Rețineți că, în acest caz, reproductivitatea  $\bar{a}/b$  este 1,5, astfel încât aproximarea (15.4) lui Kermack și McKendrick este încă relativ bună [31, p. 240].

Dacă defazajul  $\psi$  este zero sau un multiplu întreg al numărului  $\pi$ , termenul de corecție din ecuația (15.6) este zero. Dar, deoarece acesta este un caz excepțional, nu considerăm acum necesară aflarea un nou echivalent pentru integrala de mai sus  $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt$ .

În concluzie, se poate spune că proximitatea mărimilor finale  $R(\infty)$  și  $\bar{R}(\infty)$  oferă o justificare pentru neglijarea oscilațiilor de scurtă durată în multe modele epidemiologice și luarea în considerare doar a ratelor medii de contact.



## Capitolul 16

### Modele pentru boli endemice

*În acest scurt capitol, vom studia modelele în care infecția poate rămâne permanent în populație: se spune, în acest caz, că aceasta devine endemică. În primul rând, arătăm că reproductivitatea este încă utilizată pentru a caracteriza pragul dintre persistența infecției și dispariția acesteia într-un model periodic S-I-R cu demografie. Apoi studiem competiția dintre doi agenți patogeni, de exemplu între două tulpini ale aceleiași bacterii, într-un model periodic S-I-S.*

#### 16.1 Persistența unui model endemic

Se consideră un model periodic S-I-R cu nașteri și mortalitate. Nou-născuții intră în compartimentul S. Mortalitatea este notată cu  $\mu$ . Se presupune că rata natalității este egală cu mortalitatea. Astfel,

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - a(t) S \frac{I}{N} - \mu S \quad (16.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = a(t) S \frac{I}{N} - bI - \mu I \quad (16.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI - \mu R \quad (16.3)$$

unde populația totală  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  depinde a priori de timp. Dar, din moment ce

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d}{dt}[S(t) + I(t) + R(t)] = \mu(N - S - I - R) = 0,$$

populația totală este de fapt constantă și se notează pur și simplu  $N$ . Condiția inițială este

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0,$$

cu  $0 < I_0 < N$ . Să presupunem că rata efectivă de contact  $a(t)$  este o funcție continuă, strict pozitivă și  $T$ -periodică. Pozitivitatea soluțiilor  $S(t)$ ,  $I(t)$  și  $R(t)$  rezultă din lema 16.3 din anexă acestui capitol. Existența globală a acestor soluții rezultă ca în demonstrația propoziției 1.2. Prin liniarizarea ecuației (16.2) în vecinătatea echilibrului ( $S = N$ ,  $I = 0$ ,  $R = 0$ ) se obține

$$\frac{dI}{dt} \approx a(t)I - bI - \mu I.$$

Să presupunem

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \mathcal{R}_0 = \frac{\bar{a}}{b + \mu}.$$

**Propoziția 16.1.** *Dacă  $\mathcal{R}_0 < 1$ , atunci*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} I(t) = 0.$$

*Dacă  $\mathcal{R}_0 > 1$ , atunci*

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) = \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{\tau \geq t} I(\tau) \geq \alpha \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\mu N}{b + \mu} \left( 1 - \frac{b + \mu}{\bar{a}} \right) > 0.$$

*Demonstrație.* Să presupunem  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Din  $S/N \leq 1$ , avem

$$\frac{dI}{dt} \leq [a(t) - b - \mu]I.$$

Deci

$$I(t) \leq I(0) \exp \left( \int_0^t a(s) ds - (b + \mu)t \right)$$

și  $I(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$  și  $\bar{a} < b + \mu$ .

Să presupunem  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Să raționăm prin reducere la absurd. Să presupunem că

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) < \alpha.$$

Există  $\varepsilon \in [0; \alpha[$  astfel încât

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) = \alpha - \varepsilon.$$

Atunci există  $t_1 \geq 0$  astfel încât, pentru oricare  $t \geq t_1$ , avem

$$I(t) \leq \alpha - \varepsilon/2.$$

Din ecuația (16.3), deducem

$$\frac{dR}{dt} + \mu R = bI \leq b(\alpha - \varepsilon/2)$$

pentru oricare  $t \geq t_1$ . Astfel,

$$R(t) \leq R(t_1)e^{-\mu(t-t_1)} + (b/\mu)(\alpha - \varepsilon/2) \left[ 1 - e^{-\mu(t-t_1)} \right].$$

Al doilea membru al acestei inegalități tinde spre  $(b/\mu)(\alpha - \varepsilon/2)$  când  $t \rightarrow +\infty$ . Prin urmare, există  $t_2 \geq t_1$  astfel încât

$$R(t) \leq (b/\mu)(\alpha - \varepsilon/4)$$

pentru oricare  $t \geq t_2$ . Acum avem din ecuația (16.2)

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(N - I - R) \frac{I}{N} - bI - \mu I.$$

Folosim majorările funcțiilor  $I(t)$  și  $R(t)$  pentru  $t \geq t_2$  în termenul  $N - I - R$ , ceea ce implică

$$\frac{dI}{dt} \geq a(t) \left[ 1 - \frac{\alpha - \varepsilon/2}{N} - \frac{b}{\mu} \frac{\alpha - \varepsilon/4}{N} \right] I - bI - \mu I$$

și

$$I(t) \geq I(t_2) \exp \left( \int_{t_2}^t \left\{ a(u) \left[ 1 - \frac{\alpha - \varepsilon/2}{N} - \frac{b}{\mu} \frac{\alpha - \varepsilon/4}{N} \right] - (b + \mu) \right\} du \right).$$

Se observă că termenul din interiorul exponențialului este echivalent cu  $ct$  când  $t \rightarrow +\infty$ , unde

$$c = \bar{a} \left[ 1 - \frac{b + \mu}{\mu} \frac{\alpha}{N} \right] - (b + \mu) + \frac{\bar{a}\varepsilon}{N} \left[ \frac{1}{2} + \frac{b}{4\mu} \right] = \frac{\bar{a}\varepsilon}{N} \left[ \frac{1}{2} + \frac{b}{4\mu} \right] > 0.$$

În plus, ecuația (16.2) arată că

$$I(t_2) = I_0 \exp \left( \int_0^{t_2} a(t) \frac{S(t)}{N} dt - (b + \mu)t_2 \right) > 0$$

din  $I_0 > 0$ . Prin urmare,  $I(t) \rightarrow +\infty$  când  $t \rightarrow +\infty$ , ceea ce este imposibil din moment ce  $I(t) \leq N$ . □

Limita inferioară  $\alpha$  este echilibrul netrivial al sistemului atunci când coeficientul  $a(t)$  este înlocuit cu media sa  $\bar{a}$ . Comportamentul soluțiilor poate fi destul de complicat, așa cum sugerează figura 16.1: sistemul poate fi haotic [10, capitolul 28] pentru anumite valori ale parametrilor.

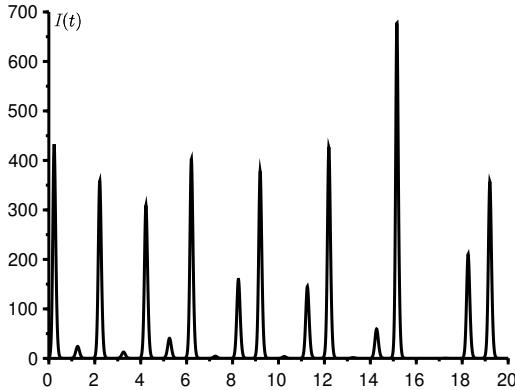


Figura 16.1: Funcția  $I(t)$  în funcție de timpul  $t$  dacă  $N = 10.000$ ,  $I_0 = 1$ ,  $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(2\pi t)]$ ,  $\bar{a} = 60$ ,  $\varepsilon = 0,5$ ,  $b = 50$  și  $\mu = 1$ .

## 16.2 Doi agenți patogeni competitivi

Să luăm în considerare un model S-I-S cu o populație sensibilă la doi agenți patogeni ca două tulpini ale aceleiași bacterii. Să presupunem că infecția cu un agent patogen protejează totuși împotriva infecției cu celălalt agent patogen (fenomen de imunitate încrucișată). Având în vedere că nașterile și decesele se echilibrează reciproc, acest lucru conduce la modelul

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - a_1(t) S \frac{I_1}{N} - a_2(t) S \frac{I_2}{N} - \mu S + b_1 I_1 + b_2 I_2, \\ \frac{dI_1}{dt} &= a_1(t) S \frac{I_1}{N} - \mu I_1 - b_1 I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &= a_2(t) S \frac{I_2}{N} - \mu I_2 - b_2 I_2.\end{aligned}$$

Populația totală  $N = S(t) + I_1(t) + I_2(t)$  rămâne constantă. Se presupune că

$$I_1(0) > 0, \quad I_2(0) > 0, \quad S(0) = N - I_1(0) - I_2(0) > 0.$$

Se presupune că ratele efective de contact  $a_1(t)$  și  $a_2(t)$  sunt funcții periodice T. Notăm

$$\bar{a}_1 = \frac{1}{T} \int_0^T a_1(t) dt, \quad \bar{a}_2 = \frac{1}{T} \int_0^T a_2(t) dt, \quad \mathcal{R}_1 = \frac{\bar{a}_1}{b_1 + \mu}, \quad \mathcal{R}_2 = \frac{\bar{a}_2}{b_2 + \mu}.$$

**Propoziția 16.2.** *Să presupunem că există o funcție pozitivă  $\phi(t)$  cu media egală cu 1, astfel încât  $a_1(t) = \bar{a}_1 \phi(t)$  și  $a_2(t) = \bar{a}_2 \phi(t)$ . Dacă  $\mathcal{R}_1 > \mathcal{R}_2$ , atunci  $I_2(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$ .*

*Demonstrație.* Avem

$$\frac{1}{a_1(t)} \left[ \frac{1}{I_1} \frac{dI_1}{dt} + \mu + b_1 \right] = \frac{S}{N} = \frac{1}{a_2(t)} \left[ \frac{1}{I_2} \frac{dI_2}{dt} + \mu + b_2 \right].$$

Deci, simplificând prin  $\phi(t)$ , obținem

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \left[ \frac{1}{I_1} \frac{dI_1}{dt} + \mu + b_1 \right] = \frac{1}{\bar{a}_2} \left[ \frac{1}{I_2} \frac{dI_2}{dt} + \mu + b_2 \right].$$

Integrând între 0 și  $t$ , obținem:

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \left[ \log \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + (\mu + b_1)t \right] = \frac{1}{\bar{a}_2} \left[ \log \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + (\mu + b_2)t \right].$$

Deducem

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \log \frac{I_1(t)}{I_1(0)} - \frac{1}{\bar{a}_2} \log \frac{I_2(t)}{I_2(0)} = t \left( \frac{1}{\mathcal{R}_2} - \frac{1}{\mathcal{R}_1} \right) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} +\infty,$$

sau  $I_1(t) \leq N$ . În primul membru, vedem că  $I_2(t) \rightarrow 0$  când  $t \rightarrow +\infty$ . □

Competiția dintre acești doi agenți patogeni duce, prin urmare, la dispariția celui cu cea mai scăzută reproductivitate. Dacă în plus  $\mathcal{R}_1 > 1$ , atunci funcția  $I_1(t)$  converge la unica soluție strict pozitivă T-periodică a ecuației

$$\frac{dI_1}{dt} = a_1(t) I_1 (1 - I_1/N) - \mu I_1 - b_1 I_1.$$

Dacă cei doi agenți patogeni ar avea o sezonalitate diferită, adică dacă raportul  $a_2(t)/a_1(t)$  nu ar fi constant, atunci ei ar putea coexista pentru anumite valori ale parametrilor (a se vedea și [44, p. 152–156]).

### 16.3 Anexă: sisteme pozitive

**Lema 16.3.** Fie  $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^m, \mathbb{R}^m)$  și  $X(t)$  o soluție a lui

$$\frac{dX}{dt} = f(t, X(t))$$

definită pentru oricare  $t \geq t_0$ . Să presupunem  $X(t_0) \geq 0$  și

$$\forall t, \forall x \geq 0, \forall i, x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x) \geq 0.$$

Atunci  $X(t) \geq 0$  pentru oricare  $t \geq t_0$ .

*Demonstrație.* Să presupunem mai întâi  $X_i(t_0) > 0$  pentru fiecare  $i$  și

$$\forall t, \forall x \geq 0, \forall i, x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x) > 0. \quad (16.4)$$

Componentele soluției  $X(t)$  rămân toate strict pozitive cel puțin pe un interval de timp suficient de mic care conține  $t_0$ . Să raționăm prin reducere la absurd. Să presupunem că mulțimea

$$\mathcal{E} = \{t > t_0 \mid \exists i, 1 \leq i \leq m, X_i(t) = 0\}$$

nu este vidă. Fie  $t_+ = \inf \mathcal{E}$ . Există  $i$  astfel încât  $X_i(t_+) = 0$ . În plus, pentru oricare  $1 \leq j \leq m$  și  $t \in ]t_0, t_+[$ , avem  $X_j(t) > 0$ . Pe de o parte, avem

$$\frac{dX_i}{dt}(t_+) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{X_i(t_+) - X_i(t_+ - \varepsilon)}{\varepsilon} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{-X_i(t_+ - \varepsilon)}{\varepsilon} \leq 0,$$

pe de altă parte

$$X(t_+) \geq 0, \quad X_i(t_+) = 0, \quad \frac{dX_i}{dt}(t_+) = f_i(t_+, X(t_+)) > 0.$$

Prin urmare, am ajuns la o contradicție. Așadar,  $X_j(t) > 0$  pentru oricare  $1 \leq j \leq m$  și  $t > t_0$ .

Dacă dispunem doar de  $X(t_0) \geq 0$  și de ipoteza din lemă asupra funcției  $f$ , atunci definim

$$g_i^{(n)}(t, x) = f_i(t, x) + 1/n$$

și considerăm șirul de soluții  $X^{(n)}(t)$  al sistemului

$$\frac{dX^{(n)}}{dt} = g^{(n)}(t, X^{(n)}(t))$$

astfel încât  $X_i^{(n)}(t_0) = X_i(t_0) + 1/n$  pentru  $1 \leq i \leq m$ . Funcțiile  $g^{(n)}$  verifică condiția (16.4). Din cele de mai sus,  $X_i^{(n)}(t) > 0$  pentru oricare  $n$ ,  $i$  și  $t > t_0$ . Continuitatea unei soluții în raport cu un parametru și în raport cu condiția inițială [15, teorema 3.39] arată că pentru oricare  $i$  și  $t > t_0$ ,

$$X_i(t) = \lim_{n \rightarrow +\infty} X_i^{(n)}(t) \geq 0. \quad \square$$

## **Partea III**

# **Modele stocastice cu coeficienți periodici**



## Capitolul 17

### Probabilitatea de extincție într-un mediu periodic

*Pentru o anumită clasă de procese de ramificare multitip în timp continuu într-un mediu periodic, arătăm că probabilitatea de extincție este egală cu 1 dacă și numai dacă reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este mai mică sau egală cu 1. Demonstrația utilizează rezultate privind comportamentul asimptotic al sistemelor cooperative de ecuații diferențiale. În epidemiologie, probabilitatea de extincție poate fi utilizată ca o măsură periodică a riscului epidemic. Ca exemplu, luăm în considerare un model S-E-I-R liniarizat și date privind o epidemie de rujeolă în Franța. De asemenea, sunt discutate modelele în timp discret cu aplicații potențiale în biologia conservării.*

#### 17.1 Un tip de persoane infectate

Să considerăm mai întâi un „proces liniar de naștere și moarte” (sau mai degrabă de infecție și vindecare) de un singur tip într-un mediu variabil, ca de exemplu în [35, 47]. Fie  $a(t)$  rata reală de contact și  $b(t)$  rata de vindecare la momentul  $t$ . Dacă există  $n$  persoane infectate, probabilitatea de apariție a unei noi infecții pe parcursul unui interval de timp mic  $dt$  este  $na(t)dt + o(dt)$  [liniară față de  $n$ ]; probabilitatea de apariție a unei noi vindecări este  $nb(t)dt + o(dt)$ . Presupunem  $a(t + T) = a(t)$  și  $b(t + T) = b(t)$  pentru orice  $t$ . Fie  $n_0$  numărul inițial de persoane infectate la momentul  $t_0$  ( $n_0 \geq 1$ ). Probabilitatea  $p_n(t)$  de a avea  $n$  persoane infectate la momentul  $t$  este o soluție a sistemului

$$\frac{dp_n}{dt} = -[a(t) + b(t)]n p_n + a(t)(n - 1)p_{n-1} + b(t)(n + 1)p_{n+1}, \quad n \geq 1,$$

cu  $dp_0/dt = b(t)p_1$ ,  $p_n(t_0) = 1$  dacă  $n = n_0$  și  $p_n(t_0) = 0$  dacă  $n \neq n_0$ . Într-adevăr, există  $n$  persoane infectate la momentul  $t + dt$  dacă au existat  $n - 1$  la momentul  $t$  și a avut loc o infecție sau dacă au existat  $n + 1$  persoane infectate și a avut loc o vindecare.

**Propoziția 17.1.** *Funcția generatoare*

$$g(t, x) = \sum_{n \geq 0} p_n(t) x^n$$

verifică  $g(t_0, x) = x^{n_0}$  și

$$\frac{\partial g}{\partial t} + (1-x)[a(t)x - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x} = 0. \quad (17.1)$$

*Demonstrație.* De la

$$\frac{\partial g}{\partial x} = \sum_{n \geq 1} n p_n(t) x^{n-1},$$

avem

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_{n \geq 0} \frac{dp_n}{dt} x^n \\ &= -[a(t) + b(t)] \sum_{n \geq 0} n p_n x^n + a(t) \sum_{n \geq 1} (n-1) p_{n-1} x^n \\ &\quad + b(t) \sum_{n \geq 0} (n+1) p_{n+1} x^n \\ &= -[a(t) + b(t)] x \frac{\partial g}{\partial x} + a(t) x^2 \frac{\partial g}{\partial x} + b(t) \frac{\partial g}{\partial x}. \quad \square \end{aligned}$$

**Propoziția 17.2.** *Mărimea preconizată a populației infectate*

$$I(t) = \sum_{n=1}^{+\infty} n p_n(t)$$

verifică  $I(t_0) = n_0$  și

$$\frac{dI}{dt} = [a(t) - b(t)] I(t).$$

*Demonstrație.* Observăm că

$$I(t) = \frac{\partial g}{\partial x}(t, 1), \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x}(t, 1).$$

Se consideră derivata parțială în raport cu  $x$  a ecuației (17.1):

$$\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial t} + \{a(t)(1-x) - [a(t)x - b(t)]\} \frac{\partial g}{\partial x} + (1-x)[a(t)x - b(t)] \frac{\partial^2 g}{\partial x^2} = 0.$$

Să schimbăm derivatele parțiale și să luăm  $x = 1$ :

$$\frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x}(t, 1) - [a(t) - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x}(t, 1) = 0.$$

Aceasta este ecuația diferențială din enunț. □

**Propoziția 17.3.** *Probabilitatea de extincție la momentul  $t \geq t_0$  este dată de*

$$p_0(t) = \left( 1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^t b(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds} \right)^{n_0}.$$

*Demonstrație.* Se consideră curbele caracteristice ale ecuației cu derivate parțiale liniare de ordinul întâi (17.1):

$$\frac{dX}{dt} = (1 - X)[a(t)X - b(t)].$$

Apoi

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}[g(t, X(t))] &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X(t)) + \frac{\partial g}{\partial x}(t, X(t)) \frac{dX}{dt} \\ &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X(t)) + [1 - X(t)][a(t)X(t) - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x}(t, X(t)) = 0. \end{aligned}$$

Apoi  $g(t, X(t)) = g(t_0, X(t_0)) = X(t_0)^{n_0}$ . Să punem  $Y = 1 - X$ . Apoi

$$\frac{dY}{dt} = -a(t)Y(1 - Y) + b(t)Y.$$

Împărțim cu  $Y^2$  și punem  $Z = 1/Y$ , ceea ce implică

$$-\frac{dZ}{dt} = -a(t)(Z - 1) + b(t)Z,$$

$$\frac{d}{dt} \left( Z(t) \exp \left[ \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] \right) = -a(t) \exp \left[ \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right].$$

Deci

$$\begin{aligned} Z(t) \exp \left[ \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] - Z(t_0) \\ = - \int_{t_0}^t a(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds. \end{aligned}$$

Curba caracteristică prin  $X(t) = 0$  corespunde cu  $Y(t) = 1$  și  $Z(t) = 1$ . Cu ecuația de mai sus, deducem  $Z(t_0)$ ,  $Y(t_0)$  și în final

$$\begin{aligned} X(t_0) &= 1 - \frac{1}{Z(t_0)} \\ &= 1 - \frac{1}{\exp \left[ \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] + \int_{t_0}^t a(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds}. \end{aligned}$$

Observăm că

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t [a(s) - b(s)] \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds \\ = - \left[ \exp \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right]_{t_0}^t = 1 - \exp \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du. \end{aligned}$$

Deci  $p_0(t) = g(t, 0) = X(t_0)^{n_0}$  și atunci rezultă

$$p_0(t) = \left( 1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^t b(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds} \right)^{n_0}. \quad \square$$

Să considerăm

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt, \quad \omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p_0(t).$$

Atunci  $\omega$  este probabilitatea de extincție finală.

**Propoziția 17.4.** Dacă  $\bar{a} \leq \bar{b}$ , atunci  $\omega = 1$ . Dacă  $\bar{a} > \bar{b}$ , atunci

$$\omega = \left( 1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{+\infty} b(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s (b(u) - a(u)) du \right] ds} \right)^{n_0}. \quad (17.2)$$

*Demonstrație.* Dacă  $\bar{a} \neq \bar{b}$ , atunci

$$\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \sim (\bar{b} - \bar{a})s$$

când  $s \rightarrow +\infty$ . Dacă, pe de altă parte,  $\bar{a} = \bar{b}$ , atunci  $\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du$  este o funcție periodică T a lui  $s$ . În cazul  $\bar{a} \leq \bar{b}$ , adică atunci când  $\bar{a} < \bar{b}$  sau  $\bar{a} = \bar{b}$ , avem

$$\int_{t_0}^t b(s) \exp \left[ \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} +\infty$$

și  $\omega = 1$ . În cazul  $\bar{a} > \bar{b}$ ,  $p_0(t)$  converge la limita dată în propoziție. □

*Observația 17.5.* Dacă  $\bar{a} > \bar{b}$ , atunci  $\omega < 1$  și  $\omega$  este o funcție T-periodică a  $t_0$ . Reamintim, de asemenea, că reproductivitatea este dată de  $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/\bar{b}$  pentru modelele cu un singur tip de indivizi (propoziția 7.14).

## 17.2 Mai multe tipuri de persoane infectate

Fie  $m \geq 1$  un număr întreg. Fie  $A(t) = (A_{i,j}(t))$  o funcție matriceală (cu valori în mulțimea matricilor pătrate de ordinul  $m$ ) cu coeficienți pozitivi sau zero:

$$\forall i, j, A_{i,j}(t) \geq 0.$$

Fie  $B(t) = (B_{i,j}(t))$  o funcție matriceală diagonală cu coeficienți pozitivi sau zero:

$$\forall j, B_{j,j}(t) \geq 0.$$

Fie  $C(t) = (C_{i,j}(t))$  o funcție matriceală astfel încât

$$\forall i \neq j, C_{i,j}(t) \leq 0, \quad \forall j, C_{j,j}(t) = -\sum_{i \neq j} C_{i,j}(t).$$

Fie  $D(t) = B(t) + C(t)$  și  $M(t) = A(t) - D(t)$ .

Coeficienții  $A_{i,j}(t)$  reprezintă ratele efective de contact. Coeficienții  $B_{j,j}(t)$  reprezintă ratele de vindecare sau de mortalitate, în timp ce coeficienții  $-C_{i,j}(t)$  pentru  $i \neq j$  reprezintă ratele de transfer între compartimente. Rețineți că  $-D(t)$  și  $M(t)$  sunt matrici cooperative: coeficienții lor de pe diagonală sunt pozitivi sau zero. Să presupunem că:

**(H1)** cel puțin un coeficient al matricei  $A(t)$  este strict pozitiv pentru orice  $t$ ;

**(H2)** matricea  $M(t)$  este ireductibilă pentru orice  $t$ ;

(H3) funcțiile matriceale  $A(t)$ ,  $B(t)$  și  $C(t)$  sunt continue și  $T$ -periodice;

(H4) există  $\beta > 0$  astfel încât  $\forall j, \forall t, B_{j,j}(t) \geq \beta$ .

Ipoteza (H4) poate fi slăbită, dar este în orice caz mai realist să avem o mortalitate diferită de zero în fiecare compartiment.

Reamintim că  $\rho(\cdot)$  notează raza spectrală.

**Lema 17.6.** Fie  $Z(t)$  soluția sistemului matricial

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathcal{I},$$

unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate. Atunci  $\rho(Z(T)) \leq \exp(-\beta T) < 1$ .

*Demonstrație.* Deoarece matricea  $-D(t)$  este cooperantă, propoziția 2.5 arată că  $Z(t) \geq 0$  pentru orice  $t \geq 0$ . Prin urmare,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^m Z_{i,j}(t) &= - \sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^m D_{i,k}(t) Z_{k,j}(t) = - \sum_{k=1}^m \left[ \sum_{i=1}^m D_{i,k}(t) \right] Z_{k,j}(t) \\ &= - \sum_{k=1}^m B_{k,k}(t) Z_{k,j}(t) \leq -\beta \sum_{k=1}^m Z_{k,j}(t) \end{aligned}$$

și

$$\sum_{i=1}^m Z_{i,j}(T) \leq \exp(-\beta T)$$

din  $Z(0) = \mathcal{I}$ . Avem

$$\begin{aligned} \rho(Z(T)) \leq \|Z(T)\|_1 &= \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |Z_{i,j}(T)| \\ &= \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m Z_{i,j}(T) \leq \exp(-\beta T). \quad \square \end{aligned}$$

Să considerăm acum procesul de naștere și de deces de tip multiplu asociat cu aceste matrici [47]. În intervalul de timp mic  $[t; t + dt]$ , pentru ca sistemul să fie în starea  $(n_1, \dots, n_i, \dots, n_m)$  la momentul  $t + dt$ , avem situațiile:

- sau sistemul se afla în starea  $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m)$  la momentul  $t$  și una dintre persoanele  $n_i - 1$  de tip  $i$  a generat prin infectare o nouă persoană de același tip [probabilitatea  $(n_i - 1)A_{i,i} dt + o(dt)$ ];

- sau sistemul se afla în starea  $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m)$  la momentul  $t$  și una dintre persoanele de tip  $n_j$   $j \neq i$  a infectat o nouă persoană de tip  $i$  [probabilitatea  $n_j A_{i,j} dt + o(dt)$ ];
- sau sistemul se afla în starea  $(n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m)$  la momentul  $t$  și una dintre  $n_i + 1$  persoanele de tip  $i$  a ieșit din compartimentele infectate [probabilitatea  $(n_i + 1)B_{i,i}(t) dt + o(dt)$ ];
- sau sistemul se afla în starea  $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m)$  la momentul  $t$  și una dintre persoanele  $n_j + 1$  de tip  $j \neq i$  s-a transformat într-o persoană de tip  $i$  [probabilitatea  $-(n_j + 1)C_{i,j}(t) dt + o(dt)$ ].

Dacă  $p(t, n_1, \dots, n_m)$  este probabilitatea de a avea  $n_i$  persoane infectate de tipul  $i$  ( $1 \leq i \leq m$ ) la momentul  $t$ , atunci

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt}(t, n_1, \dots, n_m) &= \sum_i A_{i,i}(t)(n_i - 1)p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) \\ &\quad + \sum_{i \neq j} A_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) \\ &\quad + \sum_i B_{i,i}(t)(n_i + 1)p(t, n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m) \\ &\quad - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t)(n_j + 1)p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m) \\ &\quad - \sum_{i,j} A_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_m) - \sum_i B_{i,i}(t)n_i p(t, n_1, \dots, n_m) \\ &\quad \quad \quad + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_m). \end{aligned}$$

Să luăm ca o condiție inițială

$$p(t_0, n_1, \dots, n_m) = \begin{cases} 1 & \text{dacă } (n_1, \dots, n_m) = (n_1^0, \dots, n_m^0), \\ 0 & \text{altfel.} \end{cases}$$

**Propoziția 17.7.** *Se consideră funcția generatoare*

$$g(t, x_1, \dots, x_m) = \sum_{n_1, \dots, n_m \geq 0} p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m}.$$

Atunci

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)](1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0$$

cu condiția inițială

$$g(t_0, x_1, \dots, x_m) = x_1^{n_1^0} \dots x_m^{n_m^0}. \tag{17.3}$$

*Demonstrație.* Avem

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \sum_{n_1, \dots, n_m} \frac{dp}{dt}(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m},$$

$$\frac{\partial g}{\partial x_i} = \sum_{n_1, \dots, n_m} n_i p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_i^{n_i-1} \dots x_m^{n_m}.$$

Observăm că pentru orice  $i$  și toate  $j$ ,

$$\sum_{n_1, \dots, n_m} (n_i - 1) p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} = x_i^2 \frac{\partial g}{\partial x_i},$$

$$\sum_{n_1, \dots, n_m} (n_i + 1) p(t, n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} = \frac{\partial g}{\partial x_i},$$

$$\sum_{n_1, \dots, n_m} n_j p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} = x_j \frac{\partial g}{\partial x_j},$$

și că pentru orice  $i \neq j$ ,

$$\sum_{n_1, \dots, n_m} n_j p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} = x_i x_j \frac{\partial g}{\partial x_j},$$

$$\sum_{n_1, \dots, n_m} (n_j + 1) p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} = x_i \frac{\partial g}{\partial x_j}.$$

Deducem

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_i A_{i,i}(t) x_i^2 \frac{\partial g}{\partial x_i} + \sum_{i \neq j} A_{i,j}(t) x_i x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &\quad + \sum_i B_{i,i}(t) \frac{\partial g}{\partial x_i} - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) x_i \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &\quad - \sum_{i,j} A_{i,j}(t) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} - \sum_i B_{i,i}(t) x_i \frac{\partial g}{\partial x_i} + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j}. \end{aligned}$$

Deoarece  $B_{i,j}(t) = 0$  dacă  $i \neq j$ , avem

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_{i,j} A_{i,j}(t) (x_i - 1) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} + \sum_{i,j} B_{i,j}(t) (1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &\quad - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j}. \end{aligned}$$



Dar

$$\begin{aligned} \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} &= \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j} + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (1 - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &= \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j} - \sum_j C_{j,j}(t) (1 - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &= \sum_{i,j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j}. \end{aligned}$$

Deci

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - B_{i,j}(t) - C_{i,j}(t)] (1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0. \quad \square$$

**Propoziția 17.8.** *Așteptarea numărului de persoane infectate de tipul  $k$  ( $1 \leq k \leq m$ ) la momentul  $t$ ,*

$$I_k(t) = \sum_{n_1, \dots, n_m \geq 0} n_k p(t, n_1, \dots, n_m),$$

verifică

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t),$$

unde  $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$ . În plus,  $I(t_0) = (n_1^0, \dots, n_m^0)$ .

*Demonstrație.* Observăm că

$$I_k(t) = \frac{\partial g}{\partial x_k}(t, 1, \dots, 1), \quad \frac{dI_k}{dt} = \frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x_k}(t, 1, \dots, 1).$$

Se consideră derivata parțială în raport cu  $x_k$  a ecuației cu derivate parțiale din propoziția (17.7):

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 g}{\partial x_k \partial t} + \sum_{i,j} \{A_{i,j}(t)\delta_{j,k}(1 - x_i) - [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)]\delta_{i,k}\} \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)](1 - x_i) \frac{\partial^2 g}{\partial x_k \partial x_j} = 0, \end{aligned}$$

unde  $\delta_{i,j} = 1$  dacă  $i = j$  și  $\delta_{i,j} = 0$  în caz contrar. Dacă schimbăm derivatele parțiale și să luăm  $(x_1, \dots, x_m) = (1, \dots, 1)$ , atunci avem:

$$\frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x_k}(t, 1, \dots, 1) - \sum_j [A_{k,j}(t) - D_{k,j}(t)] \frac{\partial g}{\partial x_j}(t, 1, \dots, 1) = 0.$$

Deci

$$\frac{dI_k}{dt} = \sum_j M_{k,j}(t) I_j(t). \quad \square$$

**Propoziția 17.9.** Probabilitatea de extincție la momentul  $\tau \geq t_0$  este dată de

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = [X_1^{(\tau)}(t_0)]^{n_1^0} \cdots [X_m^{(\tau)}(t_0)]^{n_m^0}, \quad (17.4)$$

unde  $X^{(\tau)}(t)$  este soluția sistemului

$$\frac{dX_j^{(\tau)}}{dt} = \sum_i [A_{i,j}(t) X_j^{(\tau)} - D_{i,j}(t)] [1 - X_i^{(\tau)}], \quad (17.5)$$

astfel încât  $X^{(\tau)}(\tau) = 0$ .

*Demonstrație.* Curbele caracteristice ale ecuației cu derivate parțiale liniare de ordinul întâi din propoziția 17.7 sunt

$$\frac{dX_j}{dt} = \sum_i [A_{i,j}(t) X_j - D_{i,j}(t)] (1 - X_i).$$

Apoi

$$\frac{d}{dt} [g(t, X_1(t), \dots, X_m(t))] = 0$$

și

$$g(t, X_1(t), \dots, X_m(t)) = g(t_0, X_1(t_0), \dots, X_m(t_0)). \quad (17.6)$$

Fie  $X^{(\tau)}(t)$  soluția astfel încât  $X^{(\tau)}(\tau) = 0$  (vectorul nul). Utilizând condiția inițială (17.3) și luând  $t = \tau$  în formula (17.6), obținem

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = g(\tau, 0, \dots, 0) = [X_1^{(\tau)}(t_0)]^{n_1^0} \cdots [X_m^{(\tau)}(t_0)]^{n_m^0}. \quad \square$$

**Propoziția 17.10.** Fie

$$\omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p(t, 0, \dots, 0),$$

probabilitatea de extincție finală. Dacă  $\Phi(t)$  este soluția sistemului matricial

$$\frac{d\Phi}{dt} = M(t) \Phi(t), \quad \Phi(0) = \mathcal{I},$$

unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate, atunci avem două cazuri:

- dacă  $\rho(\Phi(T)) \leq 1$ , atunci  $\omega = 1$ ;
- dacă  $\rho(\Phi(T)) > 1$ , atunci  $\omega < 1$ .

*Demonstrație.* Conform propoziției anterioare, probabilitatea de extincție  $\omega$  este dată de

$$\omega = (\omega_1)^{n_1^0} \dots (\omega_m)^{n_m^0},$$

cu condiția ca  $\omega_j$  să fie limita lui  $X_j^{(\tau)}(t_0)$  atunci când  $\tau \rightarrow +\infty$ . Prin urmare, problema se reduce la studiul sistemului de ecuații diferențiale (17.5).

Să presupunem că

$$Y_j^{(\tau)}(s) = 1 - X_j^{(\tau)}(\tau - s). \tag{17.7}$$

Atunci se obține

$$\frac{dY_j^{(\tau)}}{ds}(s) = \sum_i \left[ A_{i,j}(\tau - s) (1 - Y_j^{(\tau)}(s)) - D_{i,j}(\tau - s) \right] Y_i^{(\tau)}(s). \tag{17.8}$$

Condiția inițială este  $Y_j^{(\tau)}(0) = 1$  pentru orice  $j$  și toate  $\tau \geq t_0$ .

Să punem  $\tilde{Y}_j(s) = Y_j^{(\tau+T)}(s)$ . Atunci  $\tilde{Y}(0) = Y^{(\tau)}(0)$  și  $\tilde{Y}(s)$  verifică același sistem diferențial (17.8) ca și  $Y^{(\tau)}(s)$  datorită ipotezei (H3) privind periodicitatea coeficienților. Prin urmare,  $\tilde{Y}(s) = Y^{(\tau)}(s)$  și

$$Y_j^{(\tau)}(s) = Y_j^{(\tau+T)}(s) \tag{17.9}$$

pentru orice  $s$ , toate  $\tau$  și toate  $j$ .

Să aplicăm propoziția 17.12 din anexă. Fie  $F = (F_1, \dots, F_m)$  și

$$F_j(s, Y) = \sum_i [A_{i,j}(\tau - s) (1 - Y_j) - D_{i,j}(\tau - s)] Y_i,$$

astfel încât  $F_j(s, Y^{(\tau)}(s))$  este al doilea membru al ecuației (17.8).

Să verificăm prima ipoteză din propoziția 17.12. Sistemul

$$\frac{dY}{ds} = F(s, Y)$$

lasă setul  $[0; 1]^m$  invariant. Într-adevăr, dacă  $Y \in [0; 1]^m$  atunci

$$Y_j = 0 \Rightarrow F_j(s, Y) = \sum_{i \neq j} (A_{i,j}(\tau - s) - C_{i,j}(\tau - s)) Y_i \geq 0,$$

$$\begin{aligned}
Y_j = 1 &\Rightarrow F_j(s, Y) = -\sum_{i \neq j} D_{i,j}(\tau - s) Y_i - D_{j,j}(\tau - s) \\
&= -\sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s) Y_i - B_{j,j}(\tau - s) + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s) \\
&= -B_{j,j}(\tau - s) + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s)(1 - Y_i) < 0, \quad (17.10)
\end{aligned}$$

inegalitatea strictă din ecuația (17.10) fiind datorată ipotezei (H4).

Din lema 16.3, avem că pentru orice condiție inițială din  $[0; 1]^m$  la momentul  $s_0$ , soluția corespunzătoare a sistemului (17.8) rămâne în  $[0; 1]^m$  pentru orice  $s \geq s_0$ . Inegalitatea strictă (17.10) arată, de asemenea, că dacă  $Y(s_0) \in [0; 1]^m$ , atunci  $Y(s) \in [0; 1]^m$  pentru orice  $s > s_0$ .

Avem

$$\frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k,j}(\tau - s)(1 - Y_j) - D_{k,j}(\tau - s) - \delta_{j,k} \sum_i A_{i,j}(\tau - s) Y_i.$$

A doua ipoteză din propoziția 17.12 este valabilă deoarece

$$\forall Y \in [0; 1]^m, \forall s, \forall j \neq k, \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k,j}(\tau - s)(1 - Y_j) - C_{k,j}(\tau - s) \geq 0.$$

Pentru orice  $j \neq k$  și  $Y \in [0; 1]^m$ , avem echivalențele

$$\begin{aligned}
M_{k,j}(\tau - s) &= A_{k,j}(\tau - s) - C_{k,j}(\tau - s) > 0 \\
&\Leftrightarrow [A_{k,j}(\tau - s) > 0 \text{ sau } -C_{k,j}(\tau - s) > 0] \Leftrightarrow \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) > 0.
\end{aligned}$$

Matricea  $M(\tau - s)$  este ireductibilă prin ipoteza (H2). Prin urmare, matricea Jacobiană

$$\left( \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) \right)_{j,k}$$

este ireductibilă pentru orice  $s$  și toate  $Y \in [0; 1]^m$ . Rezultă că a treia ipoteză a propoziției 17.12 este verificată.

Să verificăm cea de-a patra ipoteză. Pentru orice  $\alpha \in ]0; 1[$  și  $Y \in ]0; 1]^m$ , avem

$$\begin{aligned}
F_j(s, \alpha Y) &= \alpha \sum_i [A_{i,j}(\tau - s)(1 - \alpha Y_j) - D_{i,j}(\tau - s)] Y_i \\
&= \alpha F_j(s, Y) + \alpha(1 - \alpha) \sum_i A_{i,j}(\tau - s) Y_j Y_i \geq \alpha F_j(s, Y)
\end{aligned}$$

și  $F(s, \alpha Y) \neq \alpha F(s, Y)$  prin ipoteza (H1).

A cincea ipoteză este banală:  $F(s, 0) = 0$ .

Să verificăm cea de-a șasea ipoteză. Fie  $J(s, 0)$  matricea Jacobiană în 0:

$$J(s, 0) = \left( \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, 0) \right)_{j,k} = (A_{k,j}(\tau - s) - D_{k,j}(\tau - s))_{j,k} = {}^tM(\tau - s),$$

unde  ${}^tM$  este matricea transpusă a  $M$ . Pentru orice  $s$  și toate  $Y \in [0; 1]^m$ ,

$$F_j(s, Y) = \sum_i {}^tM_{j,i}(\tau - s)Y_i - \sum_i A_{i,j}(\tau - s)Y_j Y_i \leq \sum_i {}^tM_{j,i}(\tau - s)Y_i.$$

Mai mult,  $F(s, Y) \neq J(s, 0)Y$  dacă  $Y \in ]0; 1]^m$ , dată fiind ipoteza (H1).

Fie  $\Phi(t)$ ,  $\Phi_2(t)$ ,  $\Phi_3(t)$  și  $\Phi_4(t)$  soluțiile fundamentale (cu matricea identitate ca și condiție inițială la momentul 0) ale

$$\frac{dY}{dt} = M(t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = M(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = -{}^tM(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{ds} = {}^tM(\tau - s)Y.$$

Al doilea sistem este translatat în timp în raport cu primul. Al treilea este adjunctul celui de-al doilea (propoziția 7.10). Al patrulea este la fel ca al treilea, doar că timpul este inversat. Astfel,

$$\Phi_2(T) = \Phi(\tau) \Phi(T) (\Phi(\tau))^{-1}, \quad \Phi_3(T) = [{}^t\Phi_2(T)]^{-1}, \quad \Phi_4(T) = [\Phi_3(T)]^{-1}$$

și

$$\rho(\Phi(T)) = \rho(\Phi_2(T)) = \frac{1}{\rho(\Phi_3(T))} = \rho(\Phi_4(T)).$$

Să aplicăm propoziția 17.12:

- dacă  $\rho(\Phi_4(T)) \leq 1$  atunci echilibrul 0 al sistemului (17.8) este stabil global asimptotic în  $[0; 1]^m$ ; în special,  $Y^{(\tau)}(s) \rightarrow 0$  când  $s \rightarrow +\infty$ ;
- dacă  $\rho(\Phi_4(T)) > 1$  atunci sistemul (17.8) are o soluție unică strict pozitivă și  $T$ -periodică, care este stabilă global asimptotic în  $[0; 1]^m \setminus \{0\}$  și astfel atrage  $Y^{(\tau)}(s)$  când  $s \rightarrow +\infty$ .

Vedem din formula (17.4) că  $X_j^{(\tau)}(t_0) = p(\tau, 0, \dots, 0)$  când  $n_j^0 = 1$  și  $n_i^0 = 0$  pentru  $i \neq j$ . Funcția  $\tau \mapsto p(\tau, 0, \dots, 0)$  este crescătoare deoarece

$$\frac{dp}{dt}(t, 0, \dots, 0) = \sum_i B_{i,i}(t) p(t, e_i) \geq 0,$$

unde  $e_i = (0, \dots, 1, \dots, 0)$  este vectorul unitar cu 1 în coordonatele  $i$ . Această aplicație este, de asemenea, majorată de 1, deoarece este o probabilitate. Prin urmare,  $X_j^{(\tau)}(t_0)$  converge la o limită  $\omega_j \leq 1$  atunci când  $\tau \rightarrow +\infty$ .

Cu relația (17.9), avem pentru orice  $\tau > t_0$  și toți numerele întregi  $n$ ,

$$X_j^{(\tau+nT)}(t_0) = 1 - Y_j^{(\tau+nT)}(\tau + nT - t_0) = 1 - Y_j^{(\tau)}(\tau + nT - t_0).$$

Luând limita  $n \rightarrow +\infty$ , concluzionăm :

- dacă  $\rho(\Phi(T)) \leq 1$ , atunci  $\omega_j = 1$  pentru orice  $j$ ;
- dacă  $\rho(\Phi(T)) > 1$ , atunci  $\omega_j < 1$  pentru orice  $j$ ; □

*Observația 17.11.* Cele două cazuri ale propoziției 17.10 corespund cazurilor  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  și  $\mathcal{R}_0 > 1$  (corolarul 7.13).

### 17.3 Un model epidemiologic simplu pentru rujeolă în Franța

Să luăm ca exemplu un model S-E-I-R liniarizat pentru declanșarea unei epidemii:

$$\frac{dE}{dt} = -(c + \mu)E + a(t)(1 - \phi)I \quad (17.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - (b + \mu)I. \quad (17.12)$$

Numărul  $E$  reprezintă numărul de persoane expuse, dar neinfectate,  $I$  numărul de persoane infectate. Perioada medie de latență este de  $1/c$ . Perioada medie de infecție este de  $1/b$ . Mortalitatea este  $\mu$ . Rata efectivă de contact, adică produsul dintre rata de contact și probabilitatea de transmitere, este  $a(t)$ . Se presupune că este o funcție strict pozitivă, periodică, cu perioada  $T = 1$  an, care modelează sezonabilitatea. Numărul  $\phi$  reprezintă fracțiunea din populație care este imună, fie prin vaccinare, fie prin infecție anterioară. Parametrii  $c$ ,  $b$  și  $\mu$  sunt strict pozitivi, în timp ce  $0 \leq \phi < 1$  sunt pozitivi.

Ipotezele (H1)–(H4) din secțiunea 17.2 sunt satisfăcute cu

$$A(t) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1 - \phi) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, B(t) = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & b + \mu \end{pmatrix}, C(t) = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}. \quad (17.13)$$

Să calculăm probabilitatea de extincție  $\omega$  a procesului de naștere și moarte multitim asociat matricelor (17.13) cu condiția inițială întregă

$$(E(t_0), I(t_0)) \neq (0, 0)$$

la momentul  $t_0$ . Să alegem mai întâi  $\tau$  astfel încât  $\tau - t_0$  să fie mare în comparație cu  $T$ . Din relațiile (17.4), (17.7) și (17.8) știm că

$$\omega \approx p(\tau, 0, 0) = \left(1 - Y_1^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{E(t_0)} \left(1 - Y_2^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{I(t_0)}, \quad (17.14)$$

unde

$$\frac{dY_1^{(\tau)}}{ds}(s) = -(c + \mu)Y_1^{(\tau)}(s) + cY_2^{(\tau)}(s), \quad (17.15)$$

$$\frac{dY_2^{(\tau)}}{ds}(s) = a(\tau - s)(1 - \phi)Y_1^{(\tau)}(s)(1 - Y_2^{(\tau)}(s)) - (b + \mu)Y_2^{(\tau)}(s) \quad (17.16)$$

pentru  $0 < s < \tau - t_0$ ,  $Y_1^{(\tau)}(0) = 1$  și  $Y_2^{(\tau)}(0) = 1$ . Aceste ecuații permit calcularea numerică a  $\omega$ . În cele din urmă, același algoritm trebuie utilizat din nou cu o valoare mai mare a lui  $\tau$  pentru a verifica dacă se obține aceeași valoare aproximativă pentru  $\omega$ .

Ca exemplu, să luăm în considerare epidemia emergentă de rujeolă din Franța în perioada 2008–2011 (fig. 17.1; în 2006 și 2007 au fost raportate mai puțin de 50 de cazuri). În 2007, având în vedere acoperirea vaccinală, se estimează că aproximativ 10 % dintre copiii de doi ani și 7 % dintre copiii de șase ani din Franța erau susceptibili la rujeolă; în 2009–2010, aproximativ 8 % din populația cu vârsta cuprinsă între 6 și 29 de ani era susceptibilă [41, p. 5]. Având în vedere populația totală a Franței (65 de milioane de locuitori), se poate estima că populația sensibilă este probabil de peste două milioane de persoane. În plus, numărul cumulată de cazuri raportat în figura 17.1 este de aproximativ 22.000, numărul real de cazuri în unele locuri fiind poate dublu față de cel raportat. Astfel, populația sensibilă a rămas probabil relativ stabilă în perioada 2008–2011, ceea ce justifică modelul liniarizat (17.11)–(17.12).

Să presupunem pentru simplitate că  $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(\Omega t - \psi)]$  cu  $\Omega = 2\pi/T$  și  $T = 1$  an. Această expresie este începutul expansiunii în serie Fourier a funcției periodice  $a(t)$ . Ar putea fi utilizate și alte forme pentru  $a(t)$ , cum ar fi funcția slot. Forțarea sloturilor ar fi deosebit de adecvată dacă un studiu stratificat pe vârste al cazurilor ar indica transmiterea la școală. Cu toate acestea, nu pare să fie cazul. Cea mai mare incidență se înregistrează în rândul copiilor cu vârsta sub un an, care nu sunt încă la școală, în timp ce vârsta medie a cazurilor raportate a fost de 14 ani în 2010 și de 16 ani în 2011, majoritatea cazurilor având sub 30 de ani [13]. Este neobișnuit ca vârsta mediană să fie atât de ridicată pentru o boală precum rujeola. Structura pe vârste a incidenței reflectă de fapt structura pe vârste a populației susceptibile mai mult decât școlarizarea: copiii cu vârsta sub 1 an nu sunt încă vaccinați;

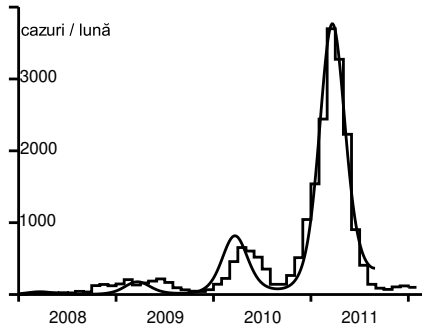


Figura 17.1: Numărul lunar de cazuri de rujeolă raportate [funcție în trepte] din ianuarie 2008 până în februarie 2012 (date din [36]). Cea mai bună potrivire [curbă netedă] la datele din ianuarie 2008 până în iulie 2011.

după cum s-a menționat mai sus, aproximativ 8 % din persoanele cu vârsta cuprinsă între 1 și 30 de ani sunt susceptibile; doar 1–2 % din persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani sunt susceptibile [41]. Acest model special se datorează declinului rapid al incidenței rujeolei în anii 1980, ca urmare a recomandării vaccinului împotriva rujeolei în 1983 și a vaccinului ROR (rujeolă, oreion, rubeolă) în 1986.

Pentru a estima parametrii necunoscuți, modelul (17.11)–(17.12), care corespunde așteptării procesului stocastic asociat matricelor (17.13), este comparat cu datele dintre începutul lunii ianuarie 2008 (de exemplu,  $t^*$ ) și iulie 2011. În iulie 2011, au fost luate o serie de măsuri pentru a controla epidemia, astfel încât nu se mai poate presupune că parametrii rămân la fel ca înainte. Efectul acestora poate fi observat în absența unui val epidemic la sfârșitul anului 2011.

Să presupunem  $1/c = 8$  zile și  $1/b = 5$  zile. Mortalitatea  $\mu$  este neglijabilă în comparație cu  $b$ : durează  $1/\mu = 70$  ani. Fie  $f$  fracțiunea de cazuri care sunt efectiv raportate. În figura 17.1 identificăm incidența cazurilor raportate cu ajutorul funcției  $f b I(t)$ . Deoarece sistemul (17.11)–(17.12) este liniar, se verifică și prin funcțiile  $\tilde{E}(t) = f E(t)$  și  $\tilde{I}(t) = f I(t)$ . Prin urmare, obiectivul este de a găsi  $\tilde{E}(t^*)$ ,  $\tilde{I}(t^*)$ ,  $\varepsilon$ ,  $\psi$  și produsul  $\tilde{a}(1 - \phi)$  astfel încât  $b \tilde{I}(t)$  să se potrivească cel mai bine datelor. Distanța față de date se măsoară prin suma valorilor absolute ale diferențelor de incidență lunară. Acest lucru



tinde să acorde o pondere mai mare valului din 2011, datorită mărimii sale. În orice caz, cifrele pentru 2008 și 2009 sunt mici și oarecum neregulate, probabil pentru că mai multe epidemii locale au fost declanșate de introducerea de cazuri din străinătate; nu ne putem aștepta la o potrivire bună cu modelul determinist pentru această parte a curbei epidemice, care nu a atins încă forma „stabilă” (în sensul teoriei populației stabile a lui Lotka). În ceea ce privește valul din 2010, vârful acestuia a fost atins cu o lună mai târziu decât în cazul valului din 2011. Această discrepanță se poate datora stocasticității demografice sau faptului că  $a(t)$  nu este cu adevărat periodică din cauza stocasticității mediului. În afară de aceste observații, constatăm o potrivire relativ bună (cel puțin pentru valul din 2011), având în vedere simplitatea modelului cu

$$\tilde{E}(t^*) = 3, \tilde{I}(t^*) = 2, \varepsilon = 0,33, \frac{\Psi}{2\pi} = -0,07, \bar{a}(1 - \phi) = 6,42/\text{lună} \quad (17.17)$$

Utilizând aceste valori ale parametrilor, se poate simula procesul de naștere și moarte cu două tipuri. Figura 17.1 prezintă doar așteptările privind numărul de cazuri pe lună. În versiunea stocastică, epidemia se stinge în multe simulări. Figura 17.2 prezintă o simulare în care epidemia nu a dispărut, iar mărimea diferitelor valuri a fost de același ordin de mărime cu datele din figura 17.1 (au fost necesare zeci de simulări înainte de a găsi un astfel de exemplu).

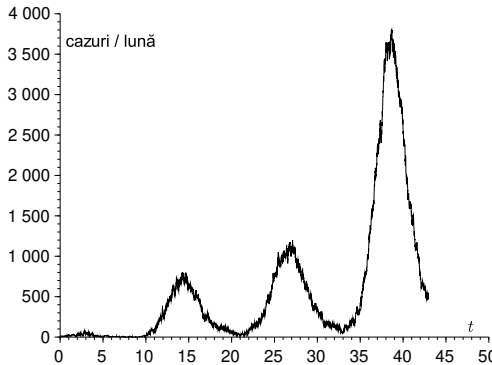


Figura 17.2: Numărul de cazuri raportate  $c\tilde{I}(t)$  în funcție de timp (în luni) într-o simulare a procesului de naștere și de deces folosind valorile parametrilor (17.17). Condiția inițială este  $\tilde{E}(t^*) = 3$  și  $\tilde{I}(t^*) = 2$ .

Conform propoziției 7.11, reproductivitatea  $\mathcal{R}_\phi$  (păstrăm notația  $\mathcal{R}_0$  pen-

tru cazul în care  $\phi = 0$ ) este caracterizată prin faptul că sistemul liniar periodic

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -(c + \mu) & a(t)(1 - \phi)/\mathcal{R}_\phi \\ c & -(b + \mu) \end{pmatrix} X \quad (17.18)$$

are un multiplicator Floquet dominant egal cu 1. Numeric se obține  $\mathcal{R}_\phi \approx 1,06$ . Rețineți că reproductivitatea  $\mathcal{R}_\phi$  este doar puțin mai mare decât 1; acest lucru se datorează faptului că 90 % din populația totală este deja protejată, fie prin vaccinare, fie prin infecție anterioară.

Utilizând ecuațiile (17.14)–(17.16), se poate calcula probabilitatea  $1 - p(\tau, 0, 0)$  ca procesul să nu se stingă la momentul  $\tau$  pentru un  $t_0$  fix și toate  $\tau \geq t_0$ , începând fie cu o persoană în compartimentul E, fie cu o persoană în compartimentul I la momentul  $t_0$  (fig. 17.3). Așa cum era de așteptat,  $1 - p(\tau, 0, 0)$  converge la o limită  $1 - \omega$  când  $\tau \rightarrow +\infty$ . Figura 17.3 tinde să arate că extincția este cel mai probabil să se producă în primul an după  $t_0$ .

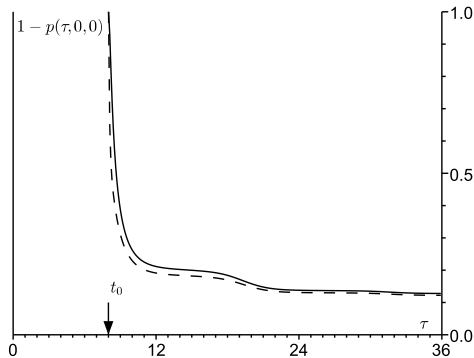


Figura 17.3: Probabilitatea  $1 - p(\tau, 0, 0)$  ca procesul să nu se stingă la momentul  $\tau$  în funcție de  $\tau$  (în luni,  $\tau \geq t_0$ ) pornind de la o persoană din compartimentul E [linie continuă] sau de la o persoană din compartimentul I [linie punctată] la momentul  $t_0$ . Aici  $t_0$  corespunde începutului lunii septembrie.

Alegând  $\tau$  suficient de mare și repetând calculele pentru diferite valori ale lui  $t_0$ , obținem figura 17.4 pentru probabilitatea  $1 - \omega$  ca procesul să nu se stingă în funcție de  $t_0$ , pornind fie de la o persoană din compartimentul E, fie de la o persoană din compartimentul I la momentul  $t_0$ . Această probabilitate este cea mai mare în luna septembrie. Acesta este probabil momentul din an în care autoritățile sanitare ar trebui să acorde cea mai mare atenție focarelor

locale de rujeolă pentru a acționa cât mai repede posibil înainte de a declanșa o epidemie majoră. În alte perioade ale anului, este mai probabil ca focarele să se stingă de la sine, chiar dacă reproductivitatea  $\mathcal{R}_\phi$  este mai mare de 1.

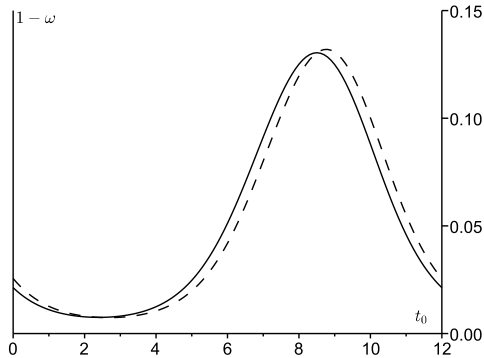


Figura 17.4: Probabilitatea  $1 - \omega$  ca procesul să nu se stingă în funcție de  $t_0$  (în luni, din ianuarie până în decembrie) pornind de la o persoană din compartimentul E [linie continuă] sau de la o persoană din compartimentul I [linie punctată] la momentul  $t_0$ .

Rețineți că incidența maximă pentru valul din 2011 a avut loc în martie 2011 (fig. 17.1). Estimarea pentru  $\psi$  sugerează că rata efectivă de contact  $a(t)$  a atins un nivel maxim în decembrie 2010. Partea de jos a depresiunii dintre valurile din 2010 și 2011 este în august sau septembrie 2010, în sezonul în care estimarea pentru  $1 - \omega$  este cea mai mare. Dacă valul din 2010 ar fi fost utilizat în principal pentru ajustarea parametrilor, vârful pentru  $1 - \omega$  ar fi fost decalat cu doar aproximativ o lună. Așadar, indiferent de metodă,  $1 - \omega$  pare să fie la cel mai înalt nivel mai mult sau mai puțin atunci când incidența este la cel mai scăzut nivel și când începe revenirea incidenței.

Desigur, trebuie reținut faptul că acest model S-E-I-R liniarizat este o reprezentare simplificată a dinamicii transmiterii rujeolei. În special, acest model nu ia în considerare structura de vârstă și utilizează o forțare sezonieră foarte simplă,  $a(t)$ .

## 17.4 Reintroducerea speciilor în biologia conservării

Alte domenii ale biologiei populațiilor utilizează procese de ramificare, în special biologia conservării. De exemplu, imaginați-vă că o specie de ani-

male care a dispărut într-o anumită regiune este reintrodusă. Câte animale trebuie să fie reintroduse pentru ca populația să aibă șanse bune de a persista? Cu un proces de naștere și moarte de un singur tip, probabilitatea de extincție pentru o populație de  $n$  indivizi este  $\omega^n$ , unde probabilitatea  $\omega$  este dată de formula (17.2). Cunoscând  $\omega$ , se poate, prin urmare, estima numărul întreg  $n$  astfel încât  $\omega^n$  să fie mai mic decât un anumit nivel de risc; bineînțeles, reintroducerea are sens doar în cazurile în care  $\omega < 1$ , pentru care  $\omega^n$  poate fi micșorată prin alegerea unui număr suficient de mare de  $n$ . O altă întrebare este: în ce moment  $t_0$  al anului ar trebui reintroduse animalele pentru a minimiza probabilitatea de extincție  $\omega$ ? Aceeași întrebare se pune în contextul proceselor de naștere și moarte de mai multe tipuri într-un mediu periodic, cu posibilitatea suplimentară de a întreba ce tip de individ ar trebui reintrodus pentru a minimiza probabilitatea de extincție.

În timp ce modelele în timp continuu sunt foarte populare în epidemiologie, biologii din domeniul conservării au tendința de a prefera modelele în timp discret din diverse motive. Restul acestei secțiuni explică pe scurt cum se calculează probabilitățile de extincție în acest context. Justificarea legăturii dintre reproductivitate  $\mathcal{R}_0$  și probabilitatea de extincție este mai simplă în cazul timpului discret decât în cazul timpului continuu din secțiunea 17.2. Aceasta rezultă din metodele cunoscute pentru procesele multityp într-un mediu constant, pe de o parte, și pentru procesele de tip unic într-un mediu cu variație deterministă, pe de altă parte.

Se consideră modele în timp discret de forma

$$p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t),$$

unde  $A(t)$  și  $B(t)$  sunt matrici pătrate de ordinul  $m$ , cu coeficienți pozitivi sau zero,  $T$ -periodice în raport cu  $t$  ( $T$  este un număr întreg), astfel încât raza spectrală a matricei  $B(T-1) \cdots B(1)B(0)$  este strict mai mică decât 1 și  $\sum_j B_{i,j}(t) \leq 1$  pentru orice  $j$ . Pentru versiunea stocastică corespunzătoare, trebuie specificate probabilitățile  $F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t)$  ca un individ de tip  $j$  să dea naștere la  $(i_1, \dots, i_m)$  indivizi de tip  $(1, \dots, m)$  între momentele  $t$  și  $t+1$ . Se presupune că funcțiile  $F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t)$  sunt  $T$ -periodice în raport cu  $t$ . Atunci  $A_{i,j}(t)$  este egal cu media

$$A_{i,j}(t) = \sum_{i_1, \dots, i_m} i_i F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t).$$

Coeficientul  $B_{i,j}(t)$  indică probabilitatea ca un individ de tipul  $j$  să se transfere la tipul  $i$  între  $t$  și  $t+1$ . Un individ de tipul  $j$  la momentul  $t$  este înlocuit

la momentul  $t + 1$  de o populație a cărei funcție generatoare este

$$g_j(t, x_1, \dots, x_m) = \left( \sum_{i_1, \dots, i_m} F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t) x_1^{i_1} \dots x_m^{i_m} \right) \left( 1 + \sum_i B_{i,j}(t)(x_i - 1) \right).$$

Astfel, un individ de tip  $j$  la momentul  $t_0$  este înlocuit la momentul  $t_0 + T$  de o populație a cărei funcție generatoare  $G_j(x_1, \dots, x_m)$  se obține prin compunerea funcțiilor generatoare  $g_j(t, x_1, \dots, x_m)$  pentru  $t = t_0, \dots, t_0 + T - 1$ . Dacă, de exemplu,  $T = 2$ , atunci

$$G_j(x_1, \dots, x_m) = g_j(t_0, g_1(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m), \dots, g_m(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m)).$$

Luați în considerare populația la momentele  $(t_0 + nT)_{n \geq 0}$ . Știm din teoria proceselor de ramificare de mai multe tipuri într-un mediu constant [47] că probabilitățile de extincție  $\omega_j$ , pornind de la un individ de tip  $j$  la momentul  $t_0$ , sunt date de soluția minimală pe  $[0; 1]^m$  a sistemului  $\omega_j = G_j(\omega_1, \dots, \omega_m)$  pentru  $1 \leq j \leq m$ . De la

$$\frac{\partial g_j}{\partial x_i}(t, 1, \dots, 1) = A_{i,j}(t) + B_{i,j}(t),$$

putem verifica că matricea mediilor, adică matricea Jacobiană în  $(1, \dots, 1)$ , este

$$\left( \frac{\partial G_j}{\partial x_i}(1, \dots, 1) \right)_{i,j} = [A(t_0 + T - 1) + B(t_0 + T - 1)] \dots [A(t_0) + B(t_0)].$$

Presupunând că această matrice este primitivă și că funcțiile generatoare  $G_j$  nu sunt singulare, adică că nu există o matrice  $Q$  astfel încât

$$G_j(x_1, \dots, x_m) = \sum_i Q_{ji} x_i$$

pentru orice  $j$ , teoria arată că  $(\omega_1, \dots, \omega_m) = (1, \dots, 1)$  dacă și numai dacă raza spectrală a acestei matrice de medii este mai mică sau egală cu 1. Acest lucru este echivalent cu  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , unde  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a matricei  $\mathcal{A} \mathcal{B}^{-1}$ ,  $\mathcal{A}$  este matricea diagonală în bloc  $\text{diag}(A(0), A(1), \dots, A(T - 1))$  și  $\mathcal{B}$  este matricea dată de formula (6.4). Cu  $n_i^0$  indivizi de tipul  $i$  ( $1 \leq i \leq m$ ) la momentul  $t_0$ , probabilitatea de extincție este

$$\omega = (\omega_1)^{n_1^0} \dots (\omega_m)^{n_m^0}.$$

Deci, concluziile sunt complet analoge cu cele din cazul timpului continuu.

Ca exemplu, considerăm un model de un singur tip cu  $T = 2$ . Să presupunem că fiecare individ dă naștere, între momentele  $t$  și  $t + 1$ , la un descendent conform unei distribuții Poisson cu media  $A(t)$ . Apoi

$$\begin{aligned}g(0, x) &= e^{A(0)(x-1)} (1 - B(0) + B(0)x), \\g(1, x) &= e^{A(1)(x-1)} (1 - B(1) + B(1)x).\end{aligned}$$

Probabilitatea de extincție pornind de la un individ la momentul 0 este cea mai mică soluție a lui  $\omega = g(0, g(1, \omega))$  în intervalul  $[0; 1]$ . În mod similar, probabilitatea de extincție pornind de la un individ la momentul 1 este cea mai mică soluție a  $\omega = g(1, g(0, \omega))$  în intervalul  $[0; 1]$ . Ambele probabilități sunt strict mai mici decât 1 dacă și numai dacă  $[A(1) + B(1)][A(0) + B(0)] > 1$ , ceea ce este echivalent cu  $\mathcal{R}_0 > 1$ , unde  $\mathcal{R}_0$  este raza spectrală a matricei

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

## 17.5 Concluzie

Unele lucrări au încercat să arate cum variază riscul epidemic în diferite luni ale anului. Aceștia au utilizat un model periodic în timp, au calculat o „reproductivitate”  $\mathcal{R}(t_0)$  presupunând că coeficienții modelului au fost înghețați la valorile lor pentru  $t = t_0$  și au trasat  $\mathcal{R}(t_0)$  în raport cu  $t_0$ . Problema cu această metodă este că  $\mathcal{R}(t_0)$  poate fi mai mică decât 1 pentru orice  $t_0$ , deoarece boala devine endemică (a se vedea secțiunea 18.2.4). Definiția reproductivității  $\mathcal{R}_0$  utilizată în acest capitol determină bine dacă o boală infecțioasă poate deveni endemică (secțiunea 16.1) și cum se comportă mărimea finală în modelele epidemiologice (capitolul 13). În plus, are o interpretare biologică simplă ca rată asimptotică de creștere pe generație (capitolul 7). Dar are dezavantajul aparent de a fi independent de  $t_0$ .

A fost propusă o măsură alternativă a riscului epidemic, respectiv probabilitatea ca procesul de ramificare asociat cu liniarizarea unui model epidemiologic să nu se stingă. Principala sa proprietate matematică este fenomenul de prag (propoziția 17.10). Secțiunea 17.1 a sugerat deja utilizarea acestei probabilități pentru aplicații epidemiologice, dar a luat în considerare doar cazul populațiilor de un singur tip, pentru care există o formulă explicită. Majoritatea modelelor epidemiologice implică mai multe compartimente infectate, ca de exemplu în cazul bolilor transmise prin vectori. Riscul epidemic în astfel de modele poate fi analizat cu aceeași metodă numerică ca în figura 17.4.

Probabilitățile de extincție prezintă interes și în biologia conservării, în special pentru reintroducerea speciilor. Pentru unele specii de animale, în special pentru păsările cu o perioadă de cuibărit bine definită, poate fi oportună utilizarea unor modele cu anotimpuri pentru a evalua în mod corespunzător șansele de succes ale unei reintroduceri.

## 17.6 Anexă: sisteme cooperative periodice

Pentru o demonstrație a următorului rezultat, a se vedea [80].

**Propoziția 17.12.** Fie  $F : \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m \rightarrow \mathbb{R}^m$  o funcție din clasa  $\mathcal{C}^1$ ,  $T$ -periodică în raport cu prima variabilă  $t$ , cu următoarele condiții:

1. Orice soluție a sistemului

$$\frac{dx}{dt} = F(t, x) \quad (17.19)$$

cu  $x(0) \in [0; 1]^m$  satisface  $x(t) \in [0; 1]^m$  pentru orice  $t > 0$ ;

2. Pentru orice  $i \neq j$ , pentru orice  $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m$ ,

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \geq 0;$$

3. Pentru orice  $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m$ , matricea Jacobiană

$$J(t, x) = \left( \frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \right)_{i,j}$$

este ireductibilă;

4. Pentru orice  $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times ]0; 1]^m$ , pentru orice  $\alpha \in ]0; 1[$ ,

$$F(t, \alpha x) \geq \alpha F(t, x) \text{ și } F(t, \alpha x) \neq \alpha F(t, x);$$

5. Pentru orice  $t \in \mathbb{R}_+$ ,  $F(t, 0) = 0$ ;

6. Pentru orice  $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times ]0; 1]^m$ ,

$$F(t, x) \leq J(t, 0)x \text{ și } F(t, x) \neq J(t, 0)x.$$

Fie  $Y(t)$  soluția lui

$$\frac{dY}{dt} = J(t, 0)Y(t), \quad Y(0) = \mathcal{I},$$

unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate.

Atunci există două cazuri:

- dacă  $\rho(Y(T)) \leq 1$ , atunci orice soluție a ecuației (17.19) cu  $x(0) \in [0; 1]^m$  converge spre 0;
- dacă  $\rho(Y(T)) > 1$ , atunci există o soluție unică  $x^*(t)$  a ecuației (17.19) care este  $T$ -periodică și are valori în  $]0; 1]^m$ . Mai mult, pentru orice soluție  $x(t)$  a ecuației (17.19) cu  $x(0) \in [0; 1]^m \setminus \{0\}$ ,  $x(t) - x^*(t)$  converge la 0 atunci când  $t \rightarrow +\infty$ .



## Capitolul 18

### Probabilitatea de extincție într-un mediu periodic lent

*Pentru un proces liniar de nașteri și morți supercritice cu coeficienți periodici și un singur tip de indivizi infectați, obținem o evoluție delimitată pentru probabilitatea de neextincție atunci când perioada este mare sau mică. Dacă rata de contact este mai mică decât rata de recuperare pentru o parte a perioadei și dacă perioada tinde spre infinit, atunci probabilitatea de neextincție tinde spre o limită discontinuă legată de o „rață” într-un sistem lent-rapid. Acest rezultat este extins în cazul mai multor tipuri de persoane infectate. Punctul de discontinuitate este determinat cu precizie într-un exemplu cu două tipuri de indivizi care provine dintr-un model de transmitere a unei boli transmise prin vectori.*

#### 18.1 Un tip de persoane infectate

Să considerăm un proces liniar de naștere și moarte (sau mai degrabă de infecție și recuperare) cu o rată efectivă de contact  $a(t)$  și o rată de recuperare  $b(t)$ , care sunt funcții periodice ale aceleiași perioade  $T$ . Pornind de la un singur individ infectat la momentul  $t_0$ , probabilitatea de neextincție, adică complementul probabilității de extincție  $\omega(t_0)$ , este

$$\pi(t_0) = 1 - \omega(t_0) = \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{+\infty} b(t) \exp \left[ \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] dt}, \quad (18.1)$$

indiferent dacă integrala din numitor este finită sau infinită (propoziția 17.4). Fie  $\alpha(s)$  și  $\beta(s)$  funcțiile periodice de perioadă 1 astfel încât

$$s = t/T, \quad a(t) = \alpha(s), \quad b(t) = \beta(s).$$

Luăm în considerare mediile

$$\bar{\alpha} = \int_0^1 \alpha(s) ds = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{\beta} = \int_0^1 \beta(s) ds = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt.$$

Atunci  $\pi(t_0)$  este identic egală cu 0 dacă  $\bar{\alpha} \leq \bar{\beta}$  sau este o funcție strict pozitivă T - periodică dacă  $\bar{\alpha} > \bar{\beta}$  (propoziția 17.4). Considerăm acum cazul *supercritic* în care

$$\bar{\alpha} > \bar{\beta}.$$

De asemenea, presupunem că sezonul în care începe procesul,

$$s_0 = t_0/T,$$

este fixat. Să presupunem că

$$\Pi(s_0) = \pi(t_0), \quad \Lambda(s) = \alpha(s) - \beta(s).$$

În secțiunea 18.1.2 demonstrăm următorul rezultat:

**Propoziția 18.1.** *Dacă  $T \rightarrow 0$ , atunci*

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha}}\right) \left\{1 - \frac{\bar{\beta}T}{2} + \frac{T}{\bar{\alpha}} \left[ \int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \alpha(v) dv du \right] + o(T) \right\}.$$

Pentru studiul limitei  $T \rightarrow +\infty$ , presupunem că funcțiile  $\alpha(s)$  și  $\beta(s)$  sunt regulate (de exemplu, din clasa  $\mathcal{C}^1$ ) și considerăm două cazuri:

- $\Lambda(s) > 0$  pentru orice  $s \in [0; 1]$  (cazul puternic supercritic);
- $\Lambda(s) > 0$  pentru orice  $s \in [0; s_1 \cup ]s_2; 1]$  unde  $0 < s_1 < s_2 < 1$  și  $\Lambda(s) < 0$  pentru  $s \in ]s_1; s_2[$  (caz slab supracritic);

Fără a pierde din generalitate, putem presupune, în plus, în al doilea caz,

$$\int_0^{s_2} \Lambda(s) ds > 0,$$

după cum vom vedea mai jos. Atunci există un  $s^* \in ]0; s_1[$  unic astfel încât

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0. \quad (18.2)$$

În secțiunea 18.1.3 demonstrăm următorul rezultat:

**Propoziția 18.2.** În cazul puternic supercritic pentru orice  $s_0 \in [0; 1]$  și în cazul slab supercritic pentru orice  $s_0 \notin ]s^*; s_2]$ ,

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\beta(s_0)}{\alpha(s_0)}\right) \left\{1 - \frac{\alpha(s_0)\beta'(s_0) - \alpha'(s_0)\beta(s_0)}{T\alpha(s_0)[\Lambda(s_0)]^2} + o(1/T)\right\}. \quad (18.3)$$

În cazul slab supercritic cu  $s_0 \in ]s^*; s_2]$ ,

$$\Pi(s_0) \sim \frac{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}}{\beta(s_0)\sqrt{\pi T}} \exp\left(T \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(u) du\right). \quad (18.4)$$

Probabilitatea (18.4) tinde exponențial de repede spre 0 când  $T \rightarrow +\infty$ . La limită, există, prin urmare, o discontinuitate în  $s_0 = s^*$ . Faptul că limita este zero în intervalul  $]s^*; s_2[$  și nu numai în intervalul  $]s_1; s_2[$  este legat de fenomenul „rață” („canard”) într-un sistem lent-rapid, așa cum vom explica în secțiunea 18.1.5.

### 18.1.1 Calcul preliminar

Să luăm mai întâi în considerare procesul liniar de naștere și moarte. Considerând integrala de la numitorul formulei (18.1) observăm că

$$J = \int_{t_0}^{+\infty} b(t) \exp\left[\int_{t_0}^t [b(s) - a(s)] ds\right] dt.$$

Cu notațiile introduse mai sus, avem

$$J = \int_0^{+\infty} \beta((t_0 + t)/T) \exp\left[-\int_{t_0}^{t_0+t} \Lambda(s/T) ds\right] dt.$$

Ținând cont că  $t_0/T = s_0$ , vom utiliza substituția  $u = t/T$  și  $v = s/T$ . Apoi, folosind periodicitatea funcțiilor  $\alpha(s)$  și  $\beta(s)$ , obținem

$$\begin{aligned} J &= T \int_0^{+\infty} \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \int_n^{n+1} \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u+n} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \exp[nT(\bar{\beta} - \bar{\alpha})] \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du. \end{aligned}$$

Astfel,

$$J = \frac{T}{1 - \exp[T(\bar{\beta} - \bar{\alpha})]} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du. \quad (18.5)$$

### 18.1.2 Cazul $T \rightarrow 0$

Cu expansiunea limitată  $\exp(x) = 1 + x + x^2/2 + o(x^2)$  când  $x \rightarrow 0$  în factorul dinaintea integralei și, mai simplu,  $\exp(x) = 1 + x + o(x)$  în integrală, obținem

$$J = \left( \frac{1}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} + \frac{T}{2} + o(T) \right) \left( \bar{\beta} - T \left[ \int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv du \right] + o(T) \right).$$

Rețineți că un termen este ușor de integrat:

$$\int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \beta(v) dv du = \frac{1}{2} \left[ \left( \int_{s_0}^{s_0+u} \beta(v) dv \right)^2 \right]_0^1 = \frac{\bar{\beta}^2}{2}.$$

Deducem

$$J = \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} + \frac{\bar{\beta}T}{2} + \frac{\bar{\beta}^2T}{2(\bar{\alpha} - \bar{\beta})} - \frac{T}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \alpha(v) dv du + o(T).$$

Din  $\Pi(s_0) = 1/(1+J)$ , găsim formula propoziției 18.1.

### 18.1.3 Cazul $T \rightarrow +\infty$

Considerăm formula (18.5). Integrala este de forma

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du$$

cu

$$G(u) = \beta(s_0 + u), \quad F(u) = \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv.$$

Aplicând metoda lui Laplace pentru  $T \rightarrow +\infty$  obținem

$$F'(u) = \Lambda(s_0 + u), \quad F''(u) = \Lambda'(s_0 + u).$$

**Cazul supercritic ridicat**

Să presupunem mai întâi că  $\Lambda(s) > 0$  pentru orice  $s \in [0; 1]$ . Atunci  $F'(u) > 0$  pentru orice  $u \in [0; 1]$ ,  $F(u)$  are minimumul în  $u = 0$  și este  $F(0) = 0$ . În plus,  $F(u) = \phi_0 u + \phi_1 u^2 + o(u^2)$  când  $u \rightarrow 0$  cu  $\phi_0 = \Lambda(s_0)$  și  $\phi_1 = \Lambda'(s_0)/2$ . De asemenea,  $G(u) = \psi_0 + \psi_1 u + o(u)$  când  $u \rightarrow 0$  cu  $\psi_0 = \beta(s_0)$  și  $\psi_1 = \beta'(s_0)$ . Conform unei teoreme a lui Erdélyi [53, p. 85],

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du = e^{-TF(0)} \left( \frac{c_0}{T} + \frac{c_1}{T^2} + o\left(\frac{1}{T^2}\right) \right) \tag{18.6}$$

cu

$$c_0 = \psi_0/\phi_0, \quad c_1 = (\phi_0\psi_1 - 2\phi_1\psi_0)/\phi_0^3.$$

Astfel, deoarece  $\exp[T(\bar{\beta} - \bar{\alpha})]$  este exponențial de mică, formula (18.5) se poate scrie

$$J = \frac{\beta(s_0)}{\Lambda(s_0)} + \frac{\alpha(s_0)\beta'(s_0) - \alpha'(s_0)\beta(s_0)}{T[\Lambda(s_0)]^3} + o(1/T).$$

Din  $\Pi(s_0) = 1/(1 + J)$ , obținem, astfel, formula (18.3).

**Cazul supercritic slab**

Să presupunem acum că există  $s_1$  și  $s_2$  astfel încât  $0 < s_1 < s_2 < 1$  și

$$\begin{aligned} \Lambda(s) < 0 & \text{ pentru orice } s \in ]s_1; s_2[, \\ \Lambda(s) > 0 & \text{ pentru orice } s \in ]0; s_1[ \cup ]s_2; 1[. \end{aligned}$$

Din

$$\int_0^1 \Lambda(s) ds = \bar{\alpha} - \bar{\beta} > 0,$$

avem

$$\int_0^{s_2} \Lambda(s) ds > 0 \quad \text{sau} \quad \int_{s_2}^1 \Lambda(s) ds > 0. \tag{18.7}$$

Schimbând timpul printr-o translație, să presupunem că prima inegalitate este adevărată.

Atunci există un  $s^* \in [0; s_1]$  unic astfel încât

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(u) du = 0.$$

Într-adevăr, să notăm cu  $h(s)$  funcția definită pe intervalul  $[0; s_1]$  de către

$$h(s) = \int_s^{s_2} \Lambda(u) du.$$

Atunci  $h'(s) = -\Lambda(s) < 0$  pentru  $s \in [0; s_1[$ . Mai mult,  $h(0) > 0$  din prima inegalitate (18.7) și  $h(s_1) < 0$ . Prin urmare, există un singur  $s^* \in ]0; s_1[$  astfel încât  $h(s^*) = 0$ .

Luăm mai întâi în considerare cazul în care  $0 < s_0 < s_1$ . Funcția  $F(u)$  este crescătoare pentru  $u \in [0; s_1 - s_0]$ , descrescătoare pentru  $u \in [s_1 - s_0; s_2 - s_0]$  și din nou crescătoare pentru  $u \in [s_2 - s_0; 1]$ . Prin urmare, funcția  $F(u)$  are un minim local în  $s_2 - s_0$ . Reamintim că  $F(0) = 0$ .

Dacă  $s_0 \in ]0; s^*[$ , atunci  $F(s_2 - s_0) > 0$ . Prin urmare,  $u = 0$  rămâne minimul global al funcției  $F(u)$  pe intervalul  $[0; 1]$ . Extinderea asimptotică (18.6) rămâne valabilă și la fel și formula (18.3).

Dacă, pe de altă parte,  $s_0 \in ]s^*; s_1[$ , atunci  $F(s_2 - s_0) < 0$ . Minimul global al funcției  $F(u)$  pe intervalul  $[0; 1]$  este în  $u = s_2 - s_0$ ,

$$F'(s_2 - s_0) = 0, \quad F''(s_2 - s_0) = \Lambda'(s_2)$$

și

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du \sim \frac{\beta(s_0)\sqrt{\pi}}{\sqrt{2T\Lambda'(s_2)}} e^{-TF(s_2 - s_0)}$$

când  $T \rightarrow +\infty$ , conform metodei Laplace [54]. Astfel,

$$J \sim \frac{\beta(s_0)\sqrt{\pi T}}{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}} \exp\left(-T \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(u) du\right)$$

și  $\Pi(s_0) = 1/(1+J) \sim 1/J$  când  $T \rightarrow +\infty$ , ceea ce conduce la formula (18.4).

Să luăm acum în considerare cazul în care  $s_1 < s_0 < s_2$ . Funcția  $F(u)$  este descrescătoare pe intervalul  $[0; s_2 - s_0]$  și apoi crescătoare pe intervalul  $[s_2 - s_0; 1]$ . Minimul său în intervalul  $[0; 1]$  este, prin urmare, atins în  $u = s_2 - s_0$ , ca și în cazul precedent. Formula (18.4) rămâne valabilă.

În final, considerăm cazul în care  $s_2 < s_0 < 1$ . Funcția  $F(u)$  este crescătoare pe intervalul  $[0; 1 + s_1 - s_0]$ , descrescătoare pe intervalul  $[1 + s_1 - s_0; 1 + s_2 - s_0]$  și crescătoare pe intervalul  $[1 + s_2 - s_0; 1]$ . Prin urmare, are un minim local în  $1 + s_2 - s_0$  și

$$F(1 + s_2 - s_0) \geq \int_1^{1+s_2} \Lambda(s) ds > 0$$

în conformitate cu prima inegalitate (18.7). Minimul său global în intervalul  $[0; 1]$  este, prin urmare, atins în  $u = 0$ . Se aplică formula (18.3).

### 18.1.4 Exemplu

Să presupunem

$$\beta(s) = \bar{\beta} > 0, \quad \alpha(s) = \bar{\alpha}[1 + k \cos(2\pi s)]$$

cu  $\bar{\alpha} > \bar{\beta}$  și  $0 \leq k \leq 1$ . Cazul puternic supracritic corespunde la  $\bar{\alpha}(1 - k) > \bar{\beta}$ . Dacă, dimpotrivă,  $\bar{\alpha}(1 - k) < \bar{\beta}$ , atunci  $s_1 < s_2$  sunt cele două soluții în intervalul  $[0; 1]$  ale ecuației

$$\cos(2\pi s) = -(1 - \bar{\beta}/\bar{\alpha})/k,$$

și anume

$$s_1 = \frac{\arccos(-(1 - \bar{\beta}/\bar{\alpha})/k)}{2\pi} \in ]0; 1/2[, \quad s_2 = 1 - s_1.$$

Pragul  $s^*$  este soluția în intervalul  $[0; s_1[$  a ecuației

$$(\bar{\alpha} - \bar{\beta})(s_2 - s^*) + \bar{\alpha}k \frac{\sin(2\pi s_2) - \sin(2\pi s^*)}{2\pi} = 0.$$

Formula din propoziția 18.1 conduce la

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha}}\right) \left(1 - \frac{\bar{\beta}kT}{2\pi} \sin(2\pi s_0) + o(T)\right)$$

când  $T \rightarrow 0$ . Dacă  $\bar{\alpha}(1 - k) > \bar{\beta}$  sau dacă  $\bar{\alpha}(1 - k) < \bar{\beta}$  și  $s_0 \notin [s^*; s_2]$ , atunci formula (18.3) devine

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\alpha(s_0)}\right) \left(1 - \frac{2\pi \bar{\alpha} \bar{\beta} k \sin(2\pi s_0)}{T \alpha(s_0) [\alpha(s_0) - \bar{\beta}]^2} + o(1/T)\right)$$

când  $T \rightarrow +\infty$ . Dacă  $\bar{\alpha}(1 - k) < \bar{\beta}$  și  $s_0 \in ]s^*; s_2[$ , din formula (18.4) rezultă

$$\Pi(s_0) \sim \frac{2\sqrt{-\bar{\alpha}k \sin(2\pi s_2)}}{\bar{\beta}\sqrt{T}} \exp \left[ T \bar{\Lambda}(s_0 - s_2) + \bar{\alpha}kT \frac{\sin(2\pi s_0) - \sin(2\pi s_2)}{2\pi} \right]$$

atunci când  $T \rightarrow +\infty$ , sau  $\bar{\Lambda} = \bar{\alpha} - \bar{\beta}$ .

Să luăm în considerare cazul particular  $\bar{\beta} = 1$ ,  $\bar{\alpha} = 3$  și  $k = 0,5$ . Atunci  $\bar{\alpha}(1 - k) > \bar{\beta}$ . Figura 18.1 prezintă rezultatele pentru două valori ale perioadei:  $T = 0,5$  și  $T = 50$ . Probabilitatea de neextincție  $\Pi(s_0)$ , dată de formula (18.1), este estimată prin integrare numerică cu ajutorul programului

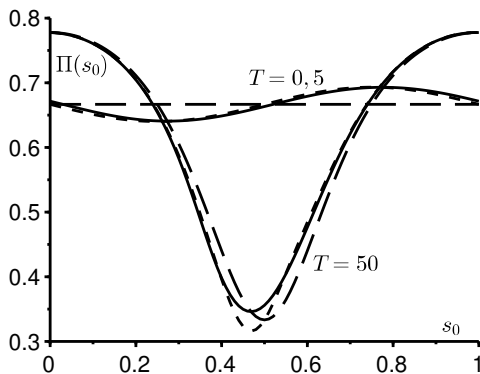


Figura 18.1: Două exemple. Pentru  $T = 0,5$ , probabilitatea de neextincție  $\Pi(s_0)$  dată de formula (18.1) [linie continuă], formula aproximativă a propoziției 18.1 [linie punctată cu linii scurte] și termenul de ordin 0,  $1 - \bar{\beta}/\bar{\alpha}$  [linie punctată cu linii lungi]. Pentru  $T = 50$ , probabilitatea de neextincție  $\Pi(s_0)$  dată de formula (18.1) [linie continuă], de formula aproximativă (18.3) [linie punctată cu linii scurte] și de termenul de ordin 0,  $1 - \beta(s_0)/\alpha(s_0)$  [linie punctată cu linii lungi].

Scilab. Se poate observa că formula aproximată a propoziției 18.1 și formula aproximată (18.3) oferă aproximări mai bune ale  $\Pi(s_0)$  decât termenii de ordin 0. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, pentru  $T \rightarrow +\infty$ , aproximarea (18.3) se abate puțin de la  $\Pi(s_0)$  în vecinătatea minimumului său.

Considerăm acum valorile  $\bar{\beta} = 1$ ,  $\bar{\alpha} = 3$ ,  $k = 0,75$  și  $T = 100$ . Atunci  $\bar{\alpha}(1 - k) < \bar{\beta}$ ,  $s^* \approx 0,347$ ,  $s_1 \approx 0,424$  și  $s_2 \approx 0,576$ . Diferitele formule aproximative sunt prezentate în figura 18.2. Probabilitatea de neextincție tinde spre o limită discontinuă, dată de curbele punctate cu linii lungi pentru  $s < s^*$  și  $s > s_2$ , și care este 0 în intervalul  $]s^*; s_2[$ . Există o mică problemă de conectare a aproximațiilor la  $s_0 = s_2$ , ceea ce sugerează necesitatea unei priviri mai atente la ceea ce se întâmplă în acest punct.

Ca și în cazul în care  $s_2 < s_0 < 1$ , vedem în cazul special în care  $s_0 = s_2$  că funcția  $F(u)$  are minimumul global în  $[0; 1]$  în  $u = 0$ . Dar, de data aceasta,  $F'(0) = \Lambda(s_2) = 0$ . În conformitate cu metoda Laplace [54],

$$J \sim T \int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du \sim \frac{\beta(s_2) \sqrt{\pi T}}{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}}$$

astfel încât  $\Pi(s_2) = 1/(1 + J) \sim 1/J$  când  $T \rightarrow +\infty$ . Formula (18.4) rămâne



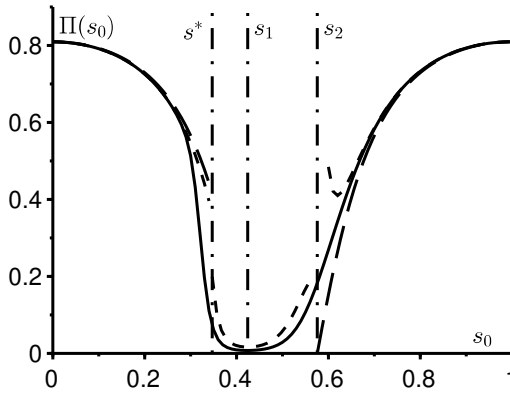


Figura 18.2: Ca și în cazul  $T = 50$  din figura 18.1, dar cu  $T = 100$  și  $k = 0,75$ . Formula aproximativă (18.4) pentru  $s^* < s < s_2$  este punctată cu linii scurte.

valabilă atunci când  $s_0 = s_2$ . Declinul exponențial până la 0 când  $s_0 \in ]s^*; s_2[$  este înlocuit de un decliv în  $1/\sqrt{T}$  în punctul  $s_2$ .

### 18.1.5 Legătura cu „ratele”

Formula (18.1) pentru probabilitatea de neextincție  $\pi(t_0)$  la momentul  $t_0$  se obține, de fapt, astfel: dacă  $t_1 > t_0$ , probabilitatea ca procesul care pornește de la un individ infectat la momentul  $t_0$  să se termine la momentul  $t_1$  este egală cu  $z(t_1 - t_0)$  cu  $z(0) = 0$  și

$$\frac{dz}{dt} = [b(t_1 - t) - a(t_1 - t)z(t)](1 - z(t)) \tag{18.8}$$

în intervalul  $t \in [0; t_1 - t_0]$  (propoziția 17.9 modulo o schimbare de variabilă). Datorită faptului că această ecuație Riccati este rezolvabilă în mod explicit, obținem formula (18.1) pentru probabilitatea de neextincție

$$\pi(t_0) = 1 - \lim_{t_1 \rightarrow +\infty} z(t_1 - t_0).$$

Să luăm ca exemplu  $t_1 = t_0 + nT$  cu  $n$  un număr întreg strict pozitiv. Ecuația (18.8) se poate scrie

$$\frac{dz}{dt} = \left[ \beta \left( \frac{t_0 + nT - t}{T} \right) - \alpha \left( \frac{t_0 + nT - t}{T} \right) z(t) \right] (1 - z(t)).$$

Să presupunem  $s = t/T$  și  $z(t) = x(s)$ . Avem

$$\frac{dx}{ds} = T[\beta(s_0 + n - s) - \alpha(s_0 + n - s)x(s)](1 - x(s))$$

pe intervalul  $s \in [0; n]$ . Acest lucru poate fi scris ca un sistem autonom lent-rapid:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{ds} &= T[\beta(s_0 + n - y) - \alpha(s_0 + n - y)x(s)](1 - x(s)), \\ \frac{dy}{ds} &= 1 \end{aligned}$$

pentru  $s \in [0; n]$ , cu  $x(0) = 0$  și  $y(0) = 0$ . În cele din urmă,

$$\Pi(s_0) = \pi(t_0) = 1 - \lim_{n \rightarrow +\infty} x(n).$$

Când  $T \rightarrow +\infty$ , vedem pe acest sistem lent-rapid că  $x(n) \rightarrow 1$  sau  $x(n) \rightarrow \beta(s_0)/\alpha(s_0)$ . Faptul că  $x(n)$  rămâne a priori pe ramura instabilă 1 pentru  $s^* < s_0 < s_1$  este, prin urmare, același fenomen ca și cel numit „rață” în studiul sistemelor lente-rapide. Reamintim definiția [43, p. 182]:

„Într-un câmp lent-rapid de tipul  $\mathbb{R}^2$ , pot exista traiectorii care să rămână infinit de aproape de curba lentă pentru un timp semnificativ (neinfinit de mic) de-a lungul unui arc atractiv, urmate de un timp semnificativ petrecut de-a lungul unui arc de respingere. O astfel de traiectorie se numește [...] o rață.”

Relația (18.2) care leagă  $s^*$  de  $s_2$  este „relația intrare-ieșire” corespunzătoare [14].

## 18.2 Mai multe tipuri de persoane infectate

Estimarea probabilității de extincție a unei populații este o problemă în biologia conservării și în epidemiologie. În acest din urmă caz, populație înseamnă populație infectată. Un model matematic clasic pentru studierea acestui tip de problemă este cel al proceselor liniare de naștere și moarte cu unul sau mai multe tipuri de indivizi [35, 47]. Cu toate acestea, în multe situații, trebuie să se țină seama de sezonabilitatea mediului, ceea ce conduce la studiul unor astfel de procese atunci când coeficienții sunt funcții periodice de timp (capitolul 17). Anumite populații sau epidemii au coeficienți a căror scară de timp este relativ scurtă în comparație cu sezonabilitatea anuală; prin urmare, este necesar

să se ia în considerare limita în care perioada coeficienților este foarte mare. Atunci când parametrii sunt subcritici pentru o parte a perioadei (de exemplu, sezonul nefavorabil), probabilitatea de extincție în funcție de sezonul în care începe procesul tinde spre o limită discontinuă. Punctul de discontinuitate apare înainte de începerea sezonului nefavorabil.

În secțiunea anterioară, a fost studiat doar cazul unui singur tip de individ. S-a observat că discontinuitatea în probabilitatea de extincție este legată de prezența într-un sistem dinamic lent-rapid a unei „rate”, adică a unei traiectorii care urmează un arc atractiv pentru un anumit timp înainte de a urma un arc repulsiv. Un exemplu cu două tipuri de indivizi inspirat de un model de transmitere a bolilor transmise prin vectori este discutat mai jos. Punctul de discontinuitate al probabilității de extincție va fi determinat cu precizie.

În secțiunea 18.2.1, este prezentat modelul pentru populație, și anume cel al proceselor liniare de naștere și moarte cu coeficienți periodici și mai multe tipuri de indivizi. Se explică faptul că probabilitatea de extincție este legată de un sistem de ecuații diferențiale ordinare. Atunci când perioada tinde spre infinit, o schimbare de variabilă transformă acest sistem într-un sistem lent-rapid cu perioadă fixă.

În secțiunea 18.2.2, este prezentat un exemplu cu două tipuri de persoane. Simulările numerice sugerează că probabilitatea de extincție tinde către o limită discontinuă și că punctul de discontinuitate este determinat de o condiție care implică integrala valorii proprii dominante a unei anumite matrice. Pentru o demonstrație cu ajutorul instrumentelor de analiză non-standard că această condiție este într-adevăr cea care determină punctul de discontinuitate, ne referim la [11]. În secțiunea 18.2.3, este prezentat un alt exemplu, de data aceasta cu patru tipuri de persoane. O simulare numerică sugerează că o condiție de același tip determină în continuare punctul de discontinuitate. Nu există încă o demonstrație într-un cadru general atunci când numărul de tipuri de indivizi este strict mai mare de doi.

### 18.2.1 Modelul

Se consideră un proces liniar de naștere și moarte cu un număr de tipuri  $m$  ( $m \geq 1$ ) într-un mediu periodic. Fie  $T > 0$  perioada mediului. Se dau trei funcții matriciale  $A(t)$ ,  $B(t)$  și  $C(t)$  de ordin  $m$  și perioadă  $T$  cu următoarele ipoteze:

- pentru orice  $i$  și toate  $j$ ,  $A_{i,j}(t) \geq 0$  reprezintă rata la care indivizii de tip  $j$  generează noi indivizi de tip  $i$ ;
- matricea  $B(t)$  este diagonală, iar  $B_{j,j}(t) \geq 0$  este rata la care indivizii de tip  $j$  încetează să mai fie infectați;

- pentru orice  $i \neq j$ ,  $C_{i,j}(t) \leq 0$  și  $-C_{i,j}(t)$  este rata la care indivizii de tip  $j$  se transformă în indivizi de tip  $i$ ;
- pentru orice  $j$ ,

$$C_{j,j}(t) = -\sum_{i \neq j} C_{i,j}(t);$$

- dacă  $D(t) = B(t) + C(t)$  și dacă  $Z(t)$  este soluția sistemului

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t)$$

cu condiția inițială  $Z(0) = \mathcal{I}$ , unde  $\mathcal{I}$  este matricea identitate, atunci  $\rho(Z(T)) < 1$ ;

- matricea  $M(t) = A(t) - D(t)$  este ireductibilă pentru orice  $t$ .

Mai precis (vezi capitolul 17), dacă  $p(t, n_1, \dots, n_m)$  este probabilitatea de a avea  $n_i$  indivizi de tipul  $i$  pentru orice  $1 \leq i \leq m$  la momentul  $t$  ( $n_i$  sunt numere întregi) și dacă  $g(t, x_1, \dots, x_k)$  este funcția generatoare corespunzătoare, atunci

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)][1 - x_i] \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0.$$

Să presupunem că la momentul inițial  $t_0$  există  $n_i^0 \geq 0$  indivizi infectați de tipul  $i$  ( $n_i^0$  sunt numere întregi) pentru orice  $1 \leq i \leq m$  cu

$$\sum_{i=1}^m n_i^0 \geq 1.$$

Putem presupune  $0 \leq t_0 < T$ . Am văzut în 17 că probabilitatea  $\omega(t_0, t_1)$  ca populația infectată să dispară la momentul  $t_1 > t_0$ , adică să nu mai existe indivizi de diferite tipuri, este dată de

$$\omega(t_0, t_1) = [z_1(t_1 - t_0)]^{n_1^0} \cdots [z_m(t_1 - t_0)]^{n_m^0},$$

unde  $z(t) = (z_i(t))_{1 \leq i \leq k}$  este soluția sistemului diferențial

$$\frac{dz_i}{dt}(t) = \sum_j [D_{j,i}(t_1 - t) - A_{j,i}(t_1 - t)z_i(t)][1 - z_j(t)]$$

pe intervalul  $0 < t < t_1 - t_0$  cu condiția inițială  $z_i(0) = 0$  pentru orice  $i$  (propoziția 17.9 modulo o schimbare de variabilă).

Așteptarea  $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$  a numărului de indivizi de diferite tipuri la momentul  $t$  verifică

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t)$$

și  $I_k(t_0) = n_k^0$  pentru orice  $k$  (propoziția 17.8). Fie  $\Phi(t)$  soluția sistemului

$$\frac{d\Phi}{dt} = M(t)\Phi(t)$$

cu condiția inițială  $\Phi(0) = \mathcal{I}$ . Când  $\rho(\Phi(T)) \leq 1$ , probabilitatea de extincție  $\omega(t_0, t_1)$  tinde spre 1 când  $t_1 \rightarrow +\infty$ . Când  $\rho(\Phi(T)) > 1$ , această probabilitate tinde în schimb spre o limită strict mai mică decât 1, dar care depinde de  $t_0$  în mod periodic (propoziția 17.10).

Se consideră funcțiile matriciale periodice  $\widehat{A}(s)$ ,  $\widehat{B}(s)$  și  $\widehat{C}(s)$  de perioadă 1 astfel încât

$$s = t/T, \quad A(t) = \widehat{A}(s), \quad B(t) = \widehat{B}(s), \quad C(t) = \widehat{C}(s).$$

Să presupunem din nou că  $s_0 = t_0/T$  este fixat. În mod similar, presupunem că  $t_1 = t_0 + nT$ , unde  $n \geq 1$  este un număr întreg fix. Obiectivul este de a studia, pentru  $1 \leq i \leq m$ , limita

$$\Omega_i(s_0) = \lim_{T \rightarrow +\infty} z_i(t_1 - t_0) = \lim_{T \rightarrow +\infty} z_i(nT)$$

în funcție de  $s_0$ , cu  $0 \leq s_0 < 1$ . Numărul  $\Omega_i(s_0)$  este, de asemenea, limita pentru  $T \rightarrow +\infty$  din  $\omega(t_0, t_1)$ , probabilitatea de extincție după  $n$  perioade atunci când se pornește de la un singur individ infectat de tip  $i$  în sezonul  $s_0 = t_0/T$ . Rețineți că accentul este pus aici pe probabilitatea de extincție și nu, ca în secțiunea 18.1, pe complementul său, probabilitatea de neextincție. Să presupunem că

$$\varepsilon = 1/T, \quad \widehat{D}(s) = \widehat{B}(s) + \widehat{C}(s), \quad \widehat{M}(s) = \widehat{A}(s) - \widehat{D}(s), \quad x(s) = z(t).$$

Apoi

$$\varepsilon \frac{dx_i}{ds}(s) = \sum_j [1 - x_j(s)] \left[ \widehat{D}_{j,i}(s_0 + n - s) - \widehat{A}_{j,i}(s_0 + n - s) x_i(s) \right] \quad (18.9)$$

pe intervalul  $0 < s < n$  cu  $x_i(0) = 0$  pentru orice  $i$ . În plus,  $z(nT) = x(n)$ . Reamintim în treacăt că  $0 \leq x_i(s) \leq 1$  pentru orice  $i$  și toate  $0 \leq s \leq n$  (vezi capitolul 17).

Atunci când  $T \rightarrow +\infty$ , adică atunci când  $\varepsilon \rightarrow 0$ , sistemul (18.9) poate fi scris ca un sistem lent-rapid autonom cu  $m$  variabile rapide  $x_i(s)$  ( $1 \leq i \leq m$ ) și o variabilă lentă  $x_{m+1}(s) = s$  astfel încât  $dx_{m+1}/ds = 1$ .

Matricea Jacobiană a părții drepte a sistemului (18.9), pentru soluția staționară trivială  $x_i = 1$  pentru orice  $i$ , este  ${}^t\widehat{M}(s_0 + n - s)$ , unde  ${}^t\widehat{M}(\cdot)$  reprezintă matricea transpusă a matricei  $\widehat{M}(\cdot)$ .

Matricea  $\widehat{M}(s)$  este ireductibilă, iar coeficienții săi din afara diagonalei sunt toți pozitivi sau zero. Prin urmare, există o constantă  $c$  astfel încât matricile  $\widehat{M}(s) + c\mathcal{I}$  și  ${}^t\widehat{M}(s) + c\mathcal{I}$  să fie pozitive. Conform teoremei Perron-Frobenius, aceste matrici au o rază spectrală care este o valoare proprie reală comună pe care o notăm  $\Lambda(s) + c$ . Aceasta este strict mai mare decât modulul tuturor celorlalte valori proprii și, prin urmare, și partea lor reală. Matricele  $\widehat{M}(s)$  și  ${}^t\widehat{M}(s)$  au, prin urmare, o valoare proprie reală comună  $\Lambda(s)$ , care este strict mai mare decât partea reală a tuturor celorlalte valori proprii ale acestora.

## 18.2.2 Exemplu

Să considerăm

$$\widehat{A}(s) = \begin{pmatrix} 0 & \alpha(s) \\ \gamma & 0 \end{pmatrix}, \quad \widehat{B}(s) = \begin{pmatrix} \beta & 0 \\ 0 & \delta \end{pmatrix}, \quad \widehat{C}(s) = 0,$$

cu  $\alpha(s) > 0$ ,  $\beta > 0$ ,  $\gamma > 0$  și  $\delta > 0$ ; funcția  $\alpha(s)$  este periodică cu perioada 1 și continuă. Acest model stocastic este inspirat de modelul determinist liniarizat pentru o boală vectorială din secțiunea 9.4.1:

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = \begin{pmatrix} -\beta & \alpha(t/T) \\ \gamma & -\delta \end{pmatrix} \mathbf{I} = \widehat{M}(t/T) \mathbf{I}. \quad (18.10)$$

Vectorii infectați sunt de tip 1; persoanele infectate sunt de tip 2. Parametrul  $\alpha(s)$  este rata la care persoanele infectate transmit infecția vectorilor atunci când sunt mușcate; această rată este periodică deoarece populația de vectori sensibili este periodică. Parametrul  $\beta$  este rata la care mor vectorii. Parametrul  $\gamma$  este rata la care vectorii înțeapă. Parametrul  $\delta$  este rata de recuperare a persoanelor infectate. Sistemul (18.9) devine

$$\varepsilon \frac{dx_1}{ds}(s) = \beta [1 - x_1(s)] - \gamma x_1(s) [1 - x_2(s)], \quad (18.11)$$

$$\varepsilon \frac{dx_2}{ds}(s) = \delta [1 - x_2(s)] - \alpha(s_0 + n - s) [1 - x_1(s)] x_2(s). \quad (18.12)$$

Rețineți că cei doi membri se anulează în două cazuri: fie  $x_1(s) = 1$  și  $x_2(s) = 1$ , sau

$$x_1(s) = x_1^*(s) = \frac{1 + \frac{\delta}{\alpha(s_0+n-s)}}{1 + \frac{\gamma}{\beta}}, \quad x_2(s) = x_2^*(s) = \frac{1 + \frac{\beta}{\gamma}}{1 + \frac{\alpha(s_0+n-s)}{\delta}}. \quad (18.13)$$

Cele două valori proprii ale matricei  $\widehat{M}(s)$  sunt reale:

$$\lambda_{\pm}(s) = \frac{-(\beta + \delta) \pm \sqrt{(\beta + \delta)^2 + 4[\alpha(s)\gamma - \beta\delta]}}{2}.$$

Valoarea proprie dominantă este  $\Lambda(s) = \lambda_+(s)$ . Rețineți că  $\lambda_-(s) < 0$  pentru orice  $s$ .

Să presupunem că există un sezon nefavorabil pentru transmiterea epidemiei, adică există  $s_1$  și  $s_2$  cu  $0 < s_1 < s_2 < 1$  astfel încât

$$\frac{\alpha(s)\gamma}{\beta\delta} < 1 \quad \text{cu alte cuvinte} \quad \Lambda(s) < 0 \quad \forall s \in ]s_1; s_2[, \quad (18.14)$$

$$\frac{\alpha(s)\gamma}{\beta\delta} > 1 \quad \text{cu alte cuvinte} \quad \Lambda(s) > 0 \quad \forall s \in ]0; s_1[ \cup ]s_2; 1[. \quad (18.15)$$

Să presupunem, de asemenea, că

$$\int_0^1 \Lambda(s) ds > 0. \quad (18.16)$$

Ca exemplu, considerăm  $\alpha(s) = \bar{\alpha}(1 + k\cos(2\pi s))$  cu  $\bar{\alpha} > 0$ ,  $|k| < 1$  și

$$\frac{\bar{\alpha}(1-k)\gamma}{\beta\delta} < 1 < \frac{\bar{\alpha}(1+k)\gamma}{\beta\delta}.$$

Această ultimă condiție garantează că există un sezon nefavorabil. De exemplu, putem alege  $\bar{\alpha} = 3$ ,  $k = 0,75$ ,  $\beta = 2$ ,  $\gamma = 1$  și  $\delta = 1$ . Aceste valori nu sunt foarte realiste, dar ele evidențiază fenomenul. Avem atunci  $s_1 \approx 0,323$  și  $s_2 \approx 0,677$ . Putem verifica numeric că este verificată condiția (18.16). Alegem  $T = 1.000$ ,  $n = 3$  și  $s_0 = 0,25$ .

În figura 18.3 este prezentată soluția sistemului (18.11)–(18.12) cu condiția inițială  $x_1(0) = x_2(0) = 0$ . Din punct de vedere numeric, am folosit software-ul Scilab și am rezolvat sistemul verificat de  $\log(1 - x_1(s))$  și  $\log(1 - x_2(s))$  înainte de a reveni la variabilele inițiale. Curbele lente au fost, de asemenea, trasate (18.13). Rețineți următoarele:

- în vecinătatea lui  $s = 0$ , curbele sunt aproape verticale (nu sunt vizibile pe figură);
- soluțiile  $x_1(s)$  și  $x_2(s)$  tind să devină periodice;
- $x_1(s)$  și  $x_2(s)$  sunt apoi foarte apropiate de 1 nu numai pentru valorile lui  $s$ , cum ar fi  $\Lambda(s_0 + n - s) < 0$ , în special pentru  $s \in ]s_0 + 1 - s_2; s_0 + 1 - s_1[$ , ci și pentru  $s \in ]s_0 + 1 - s_1; s_0 + 1 - s^*[$  cu  $s_2 - 1 < s^* < s_1$ , unde  $\Lambda(s_0 + n - s) > 0$  (există o „rață”).

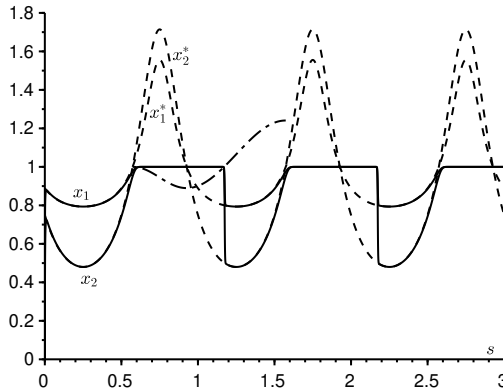


Figura 18.3: În funcție de  $s$ , curbele  $x_1(s)$  și  $x_2(s)$  [linii continue], curbele lente  $x_1^*(s)$  și  $x_2^*(s)$  [linii punctate] și o porțiune din funcția  $s \mapsto 1 + \int_{s_0+1-s_2}^s \Lambda(s_0+n-u) du$  [linie mixtă].

Figura 18.4 arată cum variază probabilitățile de extincție după perioadele  $n$ ,  $x_1(n)$  și  $x_2(n)$ , în funcție de  $s_0$ . De asemenea, sunt trasate curbele derivate din formulele (18.13)

$$x_1^*(n) = \frac{1 + \frac{\delta}{\alpha(s_0)}}{1 + \frac{\gamma}{\beta}}, \quad x_2^*(n) = \frac{1 + \frac{\beta}{\gamma}}{1 + \frac{\alpha(s_0)}{\delta}}.$$

Figura 18.4 sugerează că  $x_1(n)$  și  $x_2(n)$  tind, atunci când  $T \rightarrow +\infty$ , la limite care sunt 1 pe intervalul  $s_0 \in ]s^*; s_2[$ ; mai mult, limitele sunt discontinue în punctul  $s_0 = s^*$ . Problema este de a determina  $s^*$ .



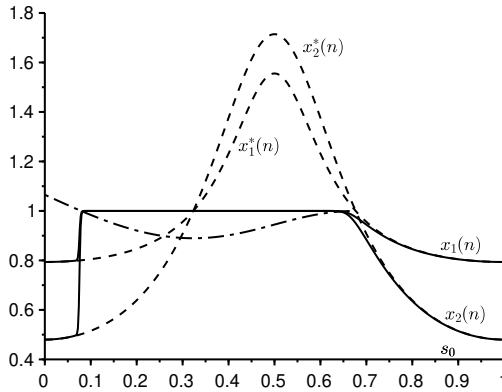


Figura 18.4: În funcție de  $s_0$ , probabilitățile de extincție după  $n$  perioade  $x_1(n)$  și  $x_2(n)$  [linii continue], formulele pentru  $x_1^*(n)$  și  $x_2^*(n)$  [linie punctată], și o porțiune din funcția  $s_0 \mapsto 1 + \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(s) ds$  [linie mixtă].

Se poate demonstra cu ajutorul instrumentelor de analiză non-standard (vezi [11] pentru detalii) că soluțiile  $x_1(s)$  și  $x_2(s)$  din figura 18.3, care sunt foarte apropiate de 1 pentru

$$p \stackrel{\text{def}}{=} s_0 + 1 - s_2 < s < s_0 + 1 - s_1,$$

se abat brusc din vecinătatea lui 1 pentru

$$s = q \stackrel{\text{def}}{=} s_0 + 1 - s^* > s_0 + 1 - s_1$$

astfel încât

$$\int_p^q \Lambda(s_0 + n - s) ds = 0.$$

Cu alte cuvinte, aceste soluții se abat de la vecinătatea lui 1 din  $s = q = s_0 + 1 - s^*$  astfel încât

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0.$$

Această ecuație este cea care determină în mod unic  $s^*$ . Într-adevăr, dacă notăm

$$h(s) = \int_s^{s_2} \Lambda(u) du,$$

atunci avem  $h(s_1) < 0$  datorită condiției (18.14),  $h'(s) = -\Lambda(s) < 0$  pentru  $s \in ]s_2 - 1; s_1[$  datorită condiției (18.15) și

$$h(s_2 - 1) = \int_{s_2-1}^{s_2} \Lambda(s) ds = \int_0^1 \Lambda(s) ds > 0$$

datorită condiției (18.16). Prin urmare, există un singur  $s^* \in ]s_2 - 1; s_1[$  astfel încât  $h(s^*) = 0$ . În exemplu, obținem numeric  $s^* \approx 0,079$ .

*Observația 18.3.* Condiția (18.16) nu este legată de un eventual caracter supercritic al sistemului (18.10) [multiplicator Floquet dominant mai mare decât 1]. Într-adevăr, dacă luăm, de exemplu,  $c = 0,7$  în loc de  $c = 1$ , constatăm numeric că multiplicatorul Floquet dominant este  $\rho(\Phi(T)) \approx 1,025 > 1$  în loc de  $\int_0^1 \Lambda(s) ds \approx -0,016 < 0$ .

### 18.2.3 Generalizare

Acest studiu se extinde probabil la probleme cu mai mult de două ecuații rapide și una lentă. Să considerăm, de exemplu, sistemul liniarizat cu patru ecuații rapide din §9.4.2

$$\frac{dI}{dt} = \begin{pmatrix} -(\gamma + \mu) & 0 & 0 & \psi(t/T) \\ \gamma & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & \beta & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & \delta & -\alpha \end{pmatrix} I = \widehat{M}(t/T) I,$$

unde  $\alpha > 0$ ,  $\beta > 0$ ,  $\gamma > 0$ ,  $\delta > 0$ ,  $\mu > 0$  și  $\psi(\cdot) > 0$  este o funcție periodică cu perioada 1. Acesta este, de asemenea, un model de transmitere a unei boli transmise prin vectori; primele două componente reprezintă vectorii infectați în faza latentă și infecțioasă, în timp ce ultimele două componente reprezintă persoanele infectate în faza latentă și infecțioasă. Sistemul (18.9) cu  $\varepsilon = 1/T$  ia forma

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx_1}{ds}(s) &= (\gamma + \mu)[1 - x_1(s)] - \gamma[1 - x_2(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_2}{ds}(s) &= \mu[1 - x_2(s)] - \beta x_2(s)[1 - x_3(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_3}{ds}(s) &= \delta[1 - x_3(s)] - \delta[1 - x_4(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_4}{ds}(s) &= \alpha[1 - x_4(s)] - \psi(s_0 + n - s)[1 - x_1(s)]x_4(s). \end{aligned}$$

Conjectura este că funcția intrare-ieșire este în continuare dată de formula

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0, \tag{18.17}$$

unde  $\Lambda(s)$  este valoarea proprie reală dominantă a matricei  $\widehat{M}(s)$ , după cum se verifică pe un exemplu numeric (fig. 18.5). Valorile parametrilor sunt  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 1$ ,  $\gamma = 1$ ,  $\delta = 1$ ,  $\mu = 1$ ,  $\psi(s) = 3 \times (1 + 0,75 \cos(2\pi s))$ ,  $n = 3$  și  $T = 2.000$ . Ecuația caracteristică pentru valorile proprii  $\lambda$  ale matricei  $\widehat{M}(s)$  este

$$(\lambda + \gamma + \mu)(\lambda + \mu)(\lambda + \delta)(\lambda + \alpha) = \beta \gamma \delta \psi(s).$$

Deducem că  $\Lambda(s) < 0$  dacă și numai dacă

$$\frac{\beta \gamma \psi(s)}{\alpha \mu (\gamma + \mu)} < 1,$$

care apare numeric pentru  $s_1 < s < s_2$  cu  $s_1 \approx 0,323$  și  $s_2 \approx 0,677$ , ca în exemplul numeric din secțiunea 18.2.2 (coincidență simplă). Cu formula (18.17) obținem  $s^* \approx 0,047$ , care pare să corespundă bine cu saltul brusc al probabilității de extincție din figura 18.5.

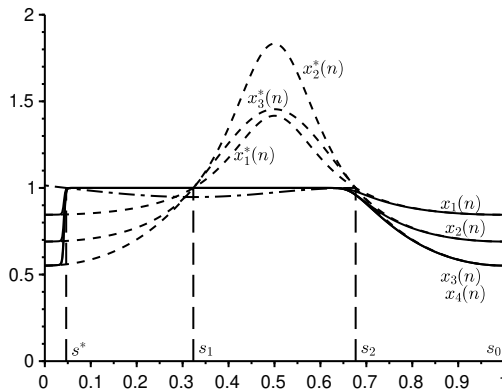


Figura 18.5: În funcție de  $s_0$ , probabilitățile de extincție după  $n$  perioade  $x_1(n)$ ,  $x_2(n)$  precum și  $x_3(n)$  și  $x_4(n)$  care nu se disting [linii continue], curbele lente [punctate] și o porțiune din funcția  $s_0 \mapsto 1 + \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(s) ds$  [linie mixtă].

### 18.2.4 Concluzie

Un aspect important de reținut este că rezultatele privind comportamentul sistemului implică integrale ale unei valori proprii pe intervale. În special, valoarea acestei valori proprii la un moment dat nu oferă informații directe despre comportamentul sistemului. Este bine cunoscut în teoria lui Floquet faptul că un sistem periodic poate avea numai valori proprii negative în fiecare moment și totuși să fie instabil. Acesta este cazul, de exemplu, al sistemului periodic cu perioada 1

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I,$$

cu

$$M(t) = M_1 = \begin{pmatrix} -1 & 1/2 \\ 3 & -2 \end{pmatrix}, \quad n < t < n + 1/2, \quad n = 0, 1, 2, \dots,$$

și

$$M(t) = M_2 = \begin{pmatrix} -1 & 3 \\ 1/2 & -2 \end{pmatrix}, \quad n + 1/2 < t < n + 1, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Valorile proprii  $\frac{-3 \pm \sqrt{7}}{2}$  ale acestor matrici sunt ambele strict negative. Dar putem verifica numeric că raza spectrală a matricei de monodromie  $\Phi(1)$  verifică

$$\rho(\Phi(1)) = \rho(e^{M_2/2} e^{M_1/2}) \approx 1,26 > 1,$$

ceea ce înseamnă că soluția nulă este instabilă.

Cu toate acestea, în timpul epidemiei de coronavirus din 2020, se auzeau cu regularitate anunțuri despre o „reproductivitate” zilnică sau săptămânală, care este doar o prezentare ușor diferită a valorii proprii instantanee.

## Capitolul 19

### Modelul stocastic S-I-S într-un mediu periodic

*În modelul stocastic S-I-S cu rată efectivă de contact  $a$ , rată de vindecare  $b < a$  și mărime a populației  $N$ , valoarea așteptată  $\tau$  a timpului necesar pentru ca epidemia să se stingă este în așa fel încât  $(\log \tau)/N$  converge la  $c = b/a - 1 - \log(b/a)$  atunci când  $N$  tinde spre infinit. Dacă rata efectivă de contact  $a(t)$  este o funcție periodică a cărei medie este mai mare decât  $b$ , atunci  $(\log \tau)/N$  converge către o nouă limită, legată de o ecuație Hamilton-Jacobi periodică în timp. Atunci când funcția  $a(t)$  este sinusoidală cu amplitudine mică, cu frecvență mare sau cu frecvență foarte mică, sunt obținute formule aproximative pentru calculul analitic al acestei limite. Aceste rezultate sunt apoi ilustrate prin simulări numerice.*

#### 19.1 Modelul

Modelul stocastic S-I-S cu coeficienți constanți a fost studiat în secțiunea 5.2. Prin metoda BKW, am văzut cum a apărut conexiunea cu un sistem hamiltonian și cum limita când  $N \rightarrow +\infty$  a timpului mediu de extincție a fost pusă în legătură cu o orbită heteroclinică a acestui sistem. Un mediu periodic în timp influențează această orbită heteroclinică. În acest capitol, se va calcula corecția timpului mediu de extincție datorată unei perturbații periodice de amplitudine mică și de frecvență mică sau mare.

Considerăm modelul epidemiologic S-I-S cu o rată efectivă de contact  $a(t)$  care este o funcție T-periodică a cărei medie este strict mai mare decât  $b$  (fig. 19.1). Acest model poate reprezenta, de exemplu, răspândirea unei infecții bacteriene care nu conferă imunitate într-o școală, cu o periodicitate săptămânală datorată weekend-urilor, sau anuală datorată vacanțelor și

variațiilor sezoniere. Acesta este, desigur, doar un prim pas către modele mai realiste.

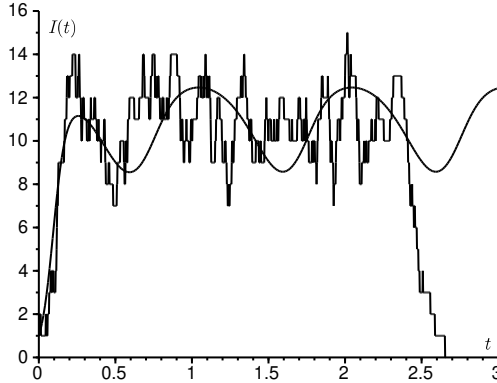


Figura 19.1: O simulare a modelului stocastic atunci când rata de contact este periodică și a soluției modelului determinist asociat (19.4).

În secțiunea 19.2, calculele euristice sugerează că timpul mediu de extincție  $\tau$ , pornind de la o singură persoană infectată la momentul 0, este astfel încât

$$\frac{\log \tau}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} C = \min_{0 \leq t \leq T} S^*(t, 0^+) - \min_{0 \leq t \leq T} \min_{0 \leq x \leq 1} S^*(t, x). \quad (19.1)$$

Funcția  $S^*(t, x)$  este o soluție T-periodică a ecuației Hamilton-Jacobi

$$\frac{\partial S}{\partial t} + H\left(t, x, \frac{\partial S}{\partial x}\right) = 0 \quad (19.2)$$

pentru  $0 < x < 1$ , cu condiția la frontieră mixtă

$$S(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial x}(t, 1) = +\infty.$$

Hamiltonianul este

$$\begin{aligned} H(t, x, p) &= a(t)x(1-x)(e^p - 1) + bx(e^{-p} - 1) \\ &= x(1 - e^{-p})[a(t)(1-x)e^p - b]. \end{aligned} \quad (19.3)$$

Când

$$a(t) = a_0[1 + \varepsilon \cos(\Omega t)]$$

cu  $\Omega = 2\pi/T$ ,  $a_0 > b$  și  $|\varepsilon| \leq 1$ , putem nota

$$c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0).$$

Secțiunea 19.2 arată că

$$C \approx c_0 - \frac{\pi \Omega |\varepsilon|}{a_0 \operatorname{sh}\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}$$

atunci când  $\varepsilon$  este apropiat de 0,

$$C \approx c_0 - |\varepsilon|(1 - b/a_0)$$

când  $\Omega \ll a_0$  și

$$C \approx c_0 - \frac{(a_0 - b)^2 \varepsilon^2}{12 \Omega^2} (1 + 2b/a_0)$$

în cazul de înaltă frecvență  $\Omega \gg a_0$ . Se poate presupune atunci că valoarea lui  $C$  este întotdeauna mai mică decât cea a lui  $c_0$ : variațiile sezoniere ar tinde să favorizeze dispariția bolilor infecțioase. Mai exact, un mediu periodic duce la o scădere exponențială a timpului mediu de extincție. Secțiunea 19.3 ilustrează aceste rezultate cu ajutorul simulărilor numerice. Secțiunea 19.4 adaugă câteva observații.

## 19.2 Calcule analitice

### 19.2.1 Ecuația cu derivate parțiale Hamilton-Jacobi

**Ecuația principală și teoria Floquet.** Să presupunem că  $a(t)$  este o funcție pozitivă continuă și  $T$ -periodică astfel încât

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt > 1.$$

Aceasta este o condiție necesară și suficientă ca soluția ecuației câmpului mediu

$$\frac{dI}{dt} = a(t)I(1 - I/N) - bI \quad (19.4)$$

să convergă către o funcție periodică și strict pozitivă (fig. 19.1). În caz contrar, soluția respectivă converge către zero.

Fie  $P_n(t)$  probabilitatea ca  $I(t) = n$ . Ecuația principală,

$$\begin{aligned} \frac{dP_n}{dt} = & a(t)(n-1)[1 - (n-1)/N]P_{n-1} \\ & - [a(t)n(1 - n/N) + bn]P_n + b(n+1)P_{n+1}, \end{aligned} \quad (19.5)$$

este valabilă pentru  $0 \leq n \leq N$  dacă se impun  $P_{-1} = 0$  și  $P_{N+1} = 0$ . Desigur, are loc egalitatea

$$\sum_{n=0}^N P_n(t) = 1.$$

Sistemul (19.5) se poate scrie și sub forma

$$\frac{dP}{dt} = M(t)P,$$

unde  $P(t)$  este vectorul  $(P_n(t))_{0 \leq n \leq N}$  și  $M(t)$  este matricea pătrată de ordinul  $N+1$

$$M(t) = \left( \begin{array}{c|cccccc} 0 & b & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -b - a(t)(1 - \frac{1}{N}) & 2b & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a(t)(1 - \frac{1}{N}) & -2b - 2a(t)(1 - \frac{2}{N}) & 3b & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -bN \end{array} \right).$$

Această matrice are structura bloc

$$M(t) = \left( \begin{array}{c|c} 0 & * \\ \hline 0 & Q(t) \end{array} \right),$$

unde  $Q(t)$  este o matrice pătrată de ordinul  $N$ . Fie  $X(t)$  și  $Y(t)$  matricele de soluții ale sistemelor

$$\frac{dX}{dt} = M(t)X, \quad X(0) = \mathcal{I}_{N+1}, \quad \frac{dY}{dt} = Q(t)Y, \quad Y(0) = \mathcal{I}_N,$$

unde  $\mathcal{I}_N$  este matricea identică de ordinul  $N$ . Multiplicatorii Floquet ai lui  $M(t)$ , adică valorile proprii ale matricei  $X(T)$ , formează o mulțime care este reuniunea dintre  $\{\mu_0 = 1\}$  și mulțimea multiplicatorilor Floquet ai matricei  $Q(t)$ . Matricea  $Q(t)$  este cooperativă: coeficienții din afara diagonalei sunt pozitivi sau nuli. Această matrice este, de asemenea, ireductibilă, deoarece elementele de deasupra și de dedesubtul diagonalei sunt toate strict pozitive. Conform propoziției 2.8, toate elementele matricei  $Y(t)$  sunt strict pozitive



pentru orice  $t > 0$ . Din teorema Perron-Frobenius, raza spectrală  $\mu_1$  a matricei  $Y(T)$  este o valoare proprie strict pozitivă, iar subspațiul propriu asociat ei este de dimensiune 1. Mai mult, avem  $(1, 1, \dots, 1)Q(t) = (-b, 0, 0, \dots, 0)$ . Astfel, pentru orice  $i$  și  $j$  între 1 și  $N$  și orice  $t > 0$ ,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N Y_{i,j}(t) &= \sum_{i=1}^N \frac{dY_{i,j}}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^N Q_{i,k}(t) Y_{k,j}(t) \\ &= \sum_{k=1}^N \left[ \sum_{i=1}^N Q_{i,k}(t) \right] Y_{k,j}(t) = -b Y_{1,j}(t) < 0. \end{aligned}$$

Funcția a cărei derivată am calculat-o este, prin urmare, strict descrescătoare. Atunci

$$\begin{aligned} \mu_1 = \rho(Y(T)) &\leq \|Y(T)\|_1 = \max_j \sum_i |Y_{i,j}(T)| = \max_j \sum_i Y_{i,j}(T) \\ &< \max_j \sum_i Y_{i,j}(0) = 1. \end{aligned}$$

De aici,  $\lambda_1 = (\log \mu_1)/T < 0$ . Vectorul  $(1, 0, 0, \dots, 0)$  este deci o stare staționară spre care  $P(t)$  converge când  $t \rightarrow +\infty$ . Obiectivul este de a estima distanța dintre  $\lambda_1$  și 0 când  $N \rightarrow +\infty$ .

Fie  $v$  un vector propriu al matricei  $X(T)$  asociat cu valoarea proprie  $\mu_1 = e^{\lambda_1 T}$ . Putem alege  $v$  astfel încât  $v_n > 0$  pentru orice  $1 \leq n \leq N$ . Avem atunci  $X(T)v = e^{\lambda_1 T}v$ . Să notăm  $\pi(t) = e^{-\lambda_1 t}X(t)v$ . Se obține că

$$\frac{d\pi}{dt}(t) = -\lambda_1 \pi(t) + M(t)\pi(t).$$

În plus,  $\pi(T) = e^{-\lambda_1 T}X(T)v = v = \pi(0)$ , iar funcția  $\pi(t)$  este  $T$ -periodică. Să notăm acum  $\pi(t) = (\pi_n(t))_{0 \leq n \leq N}$ . Urmează că

$$\begin{aligned} \lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} &= a(t)(n-1)(1 - (n-1)/N)\pi_{n-1} \\ &\quad - [a(t)n(1 - n/N) + bn]\pi_n + b(n+1)\pi_{n+1}. \end{aligned} \tag{19.6}$$

Însumând aceste ecuații, se obține

$$\lambda_1 \sum_{n=0}^N \pi_n(t) + \frac{d}{dt} \sum_{n=0}^N \pi_n(t) = 0,$$

deci

$$\sum_{n=0}^N \pi_n(t) = e^{-\lambda_1 t} \sum_{n=0}^N \pi_n(0).$$

Primul membru este înșă o funcție T-periodică, iar acest lucru este posibil doar dacă al doilea membru este identic zero. Deci,

$$\sum_{n=0}^N \pi_n(t) = 0, \quad \pi_0(t) = -\sum_{n=1}^N \pi_n(t).$$

Ecuția (19.6) cu  $n = 0$  implică de asemenea că

$$\lambda_1 \pi_0(t) + \frac{d\pi_0}{dt} = b \pi_1(t).$$

Integrând pe o perioadă și folosind periodicitatea lui  $\pi_0(t)$ , obținem

$$\lambda_1 = b \frac{\int_0^T \pi_1(t) dt}{\int_0^T \pi_0(t) dt} = -b \frac{\int_0^T \pi_1(t) dt}{\sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt}. \quad (19.7)$$

**Soluția BKW și ecuația Hamilton-Jacobi.** Când N este mare, poate fi căutată o soluție BKW de forma

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS(t,x)}$$

pentru  $1 \leq n \leq N$ , unde  $x = n/N$  iar  $S(t,x)$  este o funcție continuă de  $t$  și  $x$  pentru  $0 < x < 1$  care este T-periodică în raport cu  $t$ . Atunci

$$\begin{aligned} \frac{d\pi_n}{dt} &\approx -N \frac{\partial S}{\partial t}(t,x) e^{-NS(t,x)}, \\ \pi_{n+1}(t) &\approx e^{-NS(t,x+\frac{1}{N})} \approx \exp\left(-NS(t,x) - \frac{\partial S}{\partial x}(t,x)\right), \\ \pi_{n-1}(t) &\approx \exp\left(-NS(t,x) + \frac{\partial S}{\partial x}(t,x)\right). \end{aligned}$$

Să notăm  $\alpha(t,x) = a(t)x(1-x)$  și  $\beta(x) = bx$ . Ecuția (19.6) se scrie atunci

$$\lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} = N\alpha(t,x-1/N)\pi_{n-1} - N[\alpha(t,x) + \beta(x)]\pi_n + N\beta(x+1/N)\pi_{n+1}.$$

Păstrând doar termenii dominanți, putem folosi  $\alpha(t,x-1/N) \approx \alpha(t,x)$  și  $\beta(x+1/N) \approx \beta(x)$  pentru a obține

$$\lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} \approx N\alpha(t,x)[\pi_{n-1} - \pi_n] + N\beta(x)[\pi_{n+1} - \pi_n].$$

Deoarece este de așteptat ca valoarea proprie  $\lambda_1$  să fie exponențial de mică, aceasta poate fi neglijată în primul membru. Prin utilizarea formei BKW și împărțirea la  $N e^{-NS(t,x)}$ , obținem ecuația Hamilton-Jacobi

$$\frac{\partial S}{\partial t} + a(t)x(1-x) \left[ \exp\left(\frac{\partial S}{\partial x}\right) - 1 \right] + bx \left[ \exp\left(-\frac{\partial S}{\partial x}\right) - 1 \right] = 0 \quad (19.8)$$

pentru  $0 < x < 1$ . Aceasta este de forma (19.2), cu un hamiltonian periodic în timp  $H(t, x, p)$  dat de formula (19.3).

**Condiții la frontieră.** Din  $H(t, 0, p) = 0$ , avem  $\frac{\partial S}{\partial t}(t, 0) = 0$ . Atunci  $S(t, 0)$  este o constantă  $S_0$  independentă de  $t$ . Deoarece ecuația (19.8) implică doar derivate parțiale ale lui  $S(t, x)$ , soluțiile sale sunt definite până la o constantă aditivă; reamintim că vectorul propriu  $v$  al lui  $X(T)$  este definit până la o constantă multiplicativă. Prin urmare, putem alege  $S_0 = 0$ , de unde obținem condiția Dirichlet:

$$S(t, 0) = 0. \quad (19.9)$$

Mai mult, din moment ce  $\pi_n(t) = 0$  pentru  $n > N$  iar formula (5.10) într-un mediu constant arată că  $S(1)$  este finit în timp ce  $\frac{dS}{dx}(1) = +\infty$ , obținem „constrângerea de stare”

$$\frac{\partial S}{\partial x}(t, 1) = +\infty. \quad (19.10)$$

**Proprietăți ale hamiltonianului.** Hamiltonianul  $H(t, x, p)$  este convex în  $p$  deoarece

$$\frac{\partial^2 H}{\partial p^2}(t, x, p) = a(t)x(1-x)e^p + bxe^{-p} \geq 0.$$

Mai mult,  $H(t, x, p) \rightarrow +\infty$  când  $|p| \rightarrow +\infty$  cu condiția ca  $0 < x < 1$ . De remarcat că  $H(t, x, 0) = 0$ . Lagrangianul este

$$L(t, x, v) = \max_p \{pv - H(t, x, p)\}.$$

Când  $0 < x < 1$ , avem  $L(t, x, v) = p_*v - H(t, x, p_*)$ ,  $p_*$  fiind unica soluție a ecuației

$$v = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x, p_*) = a(t)x(1-x)e^{p_*} - bxe^{-p_*}.$$

Aceasta este o ecuație polinomială de gradul 2 în  $e^{P^*}$ , lucru care conduce la

$$\begin{aligned} L(t, x, v) &= p_* v - a(t)x(1-x)(e^{P^*} - 1) - bx(e^{-P^*} - 1) \\ &= v \log \left( \frac{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}{2a(t)x(1-x)} \right) + a(t)x(1-x) + bx \\ &\quad - \frac{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}{2} - \frac{2a(t)x(1-x)bx}{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}. \end{aligned}$$

Pentru  $x = 1$ , avem

$$\begin{aligned} L(t, 1, v) &= +\infty && \text{dacă } v > 0, \\ L(t, 1, 0) &= b \\ L(t, 1, v) &= -v \log(-v/b) + v + b && \text{dacă } v < 0. \end{aligned}$$

Pentru  $x = 0$ , avem  $L(t, 0, v) = +\infty$  dacă  $v \neq 0$  și  $L(t, 0, 0) = 0$ . Pentru  $x$  apropiat de 0, se poate observa că  $L(t, x, v) \sim -v \log x$ . Deci, pentru  $\eta > 0$  mic și pentru orice funcție  $\xi \in \mathcal{C}^1([\theta, t]; [0; 1])$  astfel încât  $\xi(\theta) = 0$ , avem

$$\int_{\theta}^{\theta+\eta} L \left( s, \xi(s), \frac{d\xi}{ds} \right) ds \approx - \int_{\theta}^{\theta+\eta} \frac{d\xi}{ds} \log \xi(s) ds = - \int_0^{\xi(\theta+\eta)} \log \xi d\xi,$$

care este finit.

**Soluții ale ecuației Hamilton-Jacobi.** Pentru o condiție inițială dată  $S_0(x)$ , funcția

$$\begin{aligned} S(t, x) = \inf \left\{ \int_{\theta}^t L(s, \xi(s), \dot{\xi}(s)) ds + 1_{\theta=0} S_0(\xi(\theta)); 0 \leq \theta \leq t, \right. \\ \left. \xi \in \mathcal{C}^1([\theta, t]; [0; 1]), \theta = 0 \text{ sau } \xi(\theta) = 0, \xi(t) = x \right\} \end{aligned}$$

este o soluție de vâscozitate a lui (19.8) cu condiții la frontieră mixte (19.9)–(19.10) astfel încât  $S(0, x) = S_0(x)$  [12]. Aceasta este funcția valoare a unei probleme de timp de ieșire în  $x = 0$  cu „constrângerea de stare” în  $x = 1$ . O soluție periodică în timp  $S^*(t, x)$  a (19.8)–(19.10) este astfel dată de un punct fix al operatorului de evoluție de mai sus:  $S^*(0, x) = S^*(T, x)$ .

De reținut totuși că nu are loc proprietatea de unicitate. Într-adevăr, să considerăm cazul special în care  $a(t) = a_0$  este constant. În acest caz, există

două tipuri de soluții de vâscozitate staționare  $S^*(x)$ : pe de o parte, există soluții de forma

$$x \log(b/a_0) + x + (1-x) \log(1-x) + \gamma$$

cu constanta  $\gamma \leq 0$ , care diferă între ele doar prin constanta  $\gamma$ , soluția cu  $\gamma = 0$  fiind singura care verifică condiția la frontieră în  $x = 0$  în sens clasic; pe de altă parte, există soluții de forma

$$\min\{0, x \log(b/a_0) + x + (1-x) \log(1-x) + \gamma\}$$

pentru constante  $\gamma$  astfel încât  $0 < \gamma \leq c_0$ . Aceste din urmă soluții sunt identic zero în apropiere de  $x = 0$  și, prin urmare, nu furnizează valoarea corectă a lui C.

În ceea ce privește ecuația periodică în timp (19.8) cu condiții la frontieră mixte (19.9)–(19.10), se poate presupune că aceasta are soluții de vâscozitate  $S^*(t, x)$  care sunt T-periodice în raport cu  $t$ , nu sunt identic zero în apropierea lui  $x = 0$  și diferă doar printr-o singură constantă (furnizând astfel aceeași C). O astfel de soluție este cea aleasă ca soluție BKW. După cum se sugerează în figura 19.4 de mai jos, condiția de frontieră în  $x = 0$  trebuie înțeleasă în sensul vâscozității, deoarece funcția  $S^*(t, x)$  poate să nu fie continuă în  $x = 0$ .

**Comportamentul valorii proprii  $\lambda_1$  atunci când N este mare.** Să revenim la formula (19.7). Avem

$$\frac{\log(-\lambda_1)}{N} = \frac{\log b}{N} + \frac{1}{N} \log \left( \int_0^T \pi_1(t) dt \right) - \frac{1}{N} \log \left( \sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt \right).$$

Observăm că

$$\pi_1(t) \approx e^{-NS^*(t, 1/N)} \approx e^{-NS^*(t, 0^+)}$$

când N este mare. Prin urmare,

$$\frac{1}{N} \log \left( \int_0^T \pi_1(t) dt \right) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} - \min_{0 \leq t \leq T} S^*(t, 0^+)$$

datorită formulei lui Laplace pentru evaluarea asimptotică a integralelor [54]. În mod similar, deoarece

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS^*(t, n/N)},$$

avem

$$\frac{1}{N} \log \left( \sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt \right) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} - \min_{0 \leq t \leq T} \min_{0 \leq x \leq 1} S^*(t, x)$$

și

$$\frac{\log(-\lambda_1)}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} -C$$

cu constanta  $C$  dată de formula (19.1).

**Timpu mediu de extincție.** Timpu mediu de extincție  $\tau_n(t)$  pornind de la  $n$  persoane infectate  $n$  la momentul  $t$  este o soluție  $T$ -periodică a sistemului

$$-1 = \frac{d\tau_n}{dt} + bn\tau_{n-1} - [a(t)n(1-n/N) + bn]\tau_n + a(t)n(1-n/N)\tau_{n+1} \quad (19.11)$$

pentru  $1 \leq n \leq N$ , cu  $\tau_0(t) = 0$ . Să notăm  $\widehat{\tau}(t) = (\tau_n(t))_{1 \leq n \leq N}$ ,  $\widehat{\pi}(t) = (\pi_n(t))_{1 \leq n \leq N}$  și  $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)$ . Atunci

$$\lambda_1 \widehat{\pi} + \frac{d\widehat{\pi}}{dt} = Q(t)\widehat{\pi}, \quad -\mathbf{1} = \frac{d\widehat{\tau}}{dt} + {}^tQ(t)\widehat{\tau},$$

unde  ${}^tQ(t)$  este transpusa matricei  $Q(t)$ . Fie  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  produsul scalar uzual al vectorilor reali. Au loc atunci egalitățile

$$\frac{d}{dt} \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle = \left\langle \frac{d\widehat{\pi}}{dt}, \widehat{\tau} \right\rangle + \left\langle \widehat{\pi}, \frac{d\widehat{\tau}}{dt} \right\rangle = \langle Q(t)\widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle - \lambda_1 \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle - \langle \widehat{\pi}, \mathbf{1} \rangle - \langle \widehat{\pi}, {}^tQ(t)\widehat{\tau} \rangle.$$

Termenii care implică  $Q(t)$  și  ${}^tQ(t)$  se anulează. Integrând pe o perioadă și folosind periodicitatea funcțiilor  $\widehat{\pi}(t)$  și  $\widehat{\tau}(t)$ , se obține

$$-\lambda_1 = \frac{\int_0^T \langle \widehat{\pi}, \mathbf{1} \rangle dt}{\int_0^T \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle dt}.$$

Acest lucru sugerează că timpu mediu de extincție  $\tau$ , începând, de exemplu, cu o singură persoană infectată la momentul 0, este de același ordin de mărime cu  $-1/\lambda_1$ :

$$\frac{\log(\tau)}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} C.$$

### 19.2.2 Orbită heteroclinică

Reamintim că ecuația Hamilton-Jacobi (19.2) poate fi rezolvată măcar local prin rezolvarea simultană a sistemului hamiltonian

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}, \quad (19.12)$$

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad (19.13)$$

și a ecuației

$$\frac{dz}{dt} = p(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t)) - H(t, x(t), p(t))$$

cu condițiile inițiale

$$x(0) = x_0, \quad p(0) = \frac{\partial S}{\partial x}(0, x_0), \quad z(0) = S(0, x_0),$$

astfel încât  $z(t) = S(t, x(t))$ . În cazul de față,

$$\frac{\partial H}{\partial p}(t, x, p) = a(t)x(1-x)e^p - bxe^{-p}, \quad (19.14)$$

$$\frac{\partial H}{\partial x}(t, x, p) = a(t)(1-2x)(e^p - 1) + b(e^{-p} - 1).$$

Să căutăm mai întâi o soluție T-periodică netrivială astfel încât  $x \equiv 0$  și

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, 0, p) = -(a(t) - be^{-p})(e^p - 1).$$

Cu notația  $p = \log(1 + q)$ , obținem o ecuație diferențială Bernoulli care este ușor de rezolvat. Se obține astfel soluția T-periodică

$$p^*(t) = \log \left( 1 + \left[ \frac{e^{-bt + \int_0^t a(s) ds}}{e^{p^*(0)} - 1} + \int_0^t a(s) \exp \left( -b(t-s) + \int_s^t a(u) du \right) ds \right]^{-1} \right),$$

unde

$$p^*(0) = \log \left[ 1 + \frac{1 - \exp \left( -bT + \int_0^T a(s) ds \right)}{\int_0^T a(s) \exp \left( -b(T-s) + \int_s^T a(u) du \right) ds} \right].$$

Soluția periodică  $(0, p^*(t))$  este instabilă. Într-adevăr, notând  $x(t) = \tilde{x}(t)$  și  $p(t) = p^*(t) + \tilde{p}(t)$  și liniarizând ecuațiile, se obține

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a(t)e^{p^*(t)} - be^{-p^*(t)} & 0 \\ 2a(t)(e^{p^*(t)} - 1) & -a(t)e^{p^*(t)} + be^{-p^*(t)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix}.$$

Multiplii Floquet sunt

$$f = \exp \int_0^T [a(t)e^{p^*(t)} - be^{-p^*(t)}] dt$$

și  $1/f$ , de unde și instabilitatea.

În al doilea rând, să căutăm o soluție T-periodică netrivială astfel încât  $p \equiv 0$  și

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x, 0) = a(t)x(1-x) - bx.$$

Aceasta este ecuația câmpului mediu pentru modelul S-I-S. Singura soluție T-periodică diferită de zero este

$$x^*(t) = \left[ \frac{1}{x^*(0)} \exp \left( bt - \int_0^t a(s) ds \right) + \int_0^t a(u) \exp \left( b(t-u) - \int_u^t a(s) ds \right) du \right]^{-1}$$

cu

$$x^*(0) = \frac{1 - \exp \left( bT - \int_0^T a(s) ds \right)}{\int_0^T a(u) \exp \left( b(T-u) - \int_u^T a(s) ds \right) du}. \quad (19.15)$$

Soluția periodică  $(x^*(t), 0)$  este, de asemenea, instabilă. Într-adevăr, notând  $x(t) = x^*(t) + \tilde{x}(t)$  și  $p(t) = \tilde{p}(t)$  obținem prin liniarizare că

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a(t)[1 - 2x^*(t)] - b & a(t)x^*(t)[1 - x^*(t)] + bx^*(t) \\ 0 & -a(t)[1 - 2x^*(t)] + b \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix}.$$

Multiplii Floquet sunt din nou inverși unul celuilalt, de unde și instabilitatea.

Reamintim din secțiunea 5.2 că, într-un mediu constant, există o orbită heteroclinică în planul  $(x, p)$  care leagă punctele staționare  $(x^*, 0) = (1 - b/a, 0)$  și  $(0, p^*) = (0, \log(b/a))$  atunci când  $a > b$ . Ne putem aștepta la existența



unei orbite heteroclinice  $(\hat{x}(t), \hat{p}(t))$  care leagă soluțiile periodice  $(x^*(t), 0)$  și  $(0, p^*(t))$ , cel puțin pentru o amplitudine mică a perturbației periodice. Această orbită specială poate fi obținută numeric prin metoda tirului și atunci avem

$$C = \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ \hat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) - H(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) \right] dt. \quad (19.16)$$

**Metoda de perturbație.** Când funcția  $a(t)$  este o constantă  $a_0$ , să notăm

$$(\hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t))$$

orbita heteroclinică care leagă punctele staționare

$$(x^*, 0) = (1 - b/a_0, 0)$$

și

$$(0, p^*) = (0, \log(b/a_0)).$$

Această orbită este astfel încât  $a_0(1-x)e^p - b = 0$ , după cum se poate observa din expresia (19.3) a hamiltonianului. Utilizând această ecuație pentru a exprima  $p$  în funcție de  $x$  și înlocuind rezultatul în ecuația (19.12), obținem

$$\frac{dx}{dt} = bx - a_0x(1-x).$$

Soluția este

$$x(t) = \left[ \frac{1}{x(t_0)} e^{(a_0-b)(t-t_0)} + \frac{a_0}{a_0-b} \left( 1 - e^{(a_0-b)(t-t_0)} \right) \right]^{-1}.$$

Alegând, de exemplu,  $x(t_0) = (1 - b/a_0)/2$ , se obține

$$\hat{x}_0(t) = \frac{1 - b/a_0}{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)}}, \quad \hat{p}_0(t) = \log \frac{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)}}{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)} a_0/b}.$$

Să presupunem că

$$a(t) = a_0[1 + \varepsilon \phi(t)]$$

cu  $a_0 > b$ ,  $\varepsilon$  mic și  $\phi(t)$  o funcție T-periodică astfel încât

$$\int_0^T \phi(t) dt = 0.$$

Hamiltonianul poate fi scris sub forma

$$H(t, x, p) = H_0(x, p) + \varepsilon H_1(t, x, p),$$

unde  $H_0(x, p)$  este identică cu expresia (19.3), cu excepția faptului că  $a(t)$  este înlocuită cu  $a_0$  și unde

$$H_1(t, x, p) = a_0 \phi(t) x (1-x) (e^p - 1).$$

Avem

$$\hat{x}(t) = \hat{x}_0(t) + \varepsilon \hat{x}_1(t) + \dots, \quad \hat{p}(t) = \hat{p}_0(t) + \varepsilon \hat{p}_1(t) + \dots$$

Deci,

$$\begin{aligned} & \hat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) - H(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) \\ &= [\hat{p}_0 + \varepsilon \hat{p}_1 + \dots] \left[ \frac{d\hat{x}_0}{dt} + \varepsilon \frac{d\hat{x}_1}{dt} + \dots \right] - H_0(\hat{x}_0, \hat{p}_0) \\ & \quad - \varepsilon \hat{x}_1 \frac{\partial H_0}{\partial x}(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) - \varepsilon \hat{p}_1 \frac{\partial H_0}{\partial p}(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) - \varepsilon H_1(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) + \dots \\ &= \hat{p}_0 \frac{d\hat{x}_0}{dt} - H_0(\hat{x}_0, \hat{p}_0) + \varepsilon \hat{p}_1 \left[ \frac{d\hat{x}_0}{dt} - \frac{\partial H_0}{\partial p}(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) \right] + \varepsilon \hat{p}_0 \frac{d\hat{x}_1}{dt} \\ & \quad + \varepsilon \frac{d\hat{p}_0}{dt} \hat{x}_1 - \varepsilon \hat{x}_1 \left[ \frac{\partial H_0}{\partial x}(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) + \frac{d\hat{p}_0}{dt} \right] - \varepsilon H_1(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) + \dots \\ &= \hat{p}_0 \frac{d\hat{x}_0}{dt} - H_0(\hat{x}_0, \hat{p}_0) + \varepsilon \frac{d}{dt} (\hat{p}_0 \hat{x}_1) - \varepsilon H_1(t, \hat{x}_0, \hat{p}_0) + \dots \end{aligned}$$

Să presupunem că

$$c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0).$$

Urmează că

$$\begin{aligned} & \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ \hat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) - H(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) \right] dt \\ & \approx c_0 - \varepsilon \int_{-\infty}^{+\infty} H_1(t, \hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t)) dt. \end{aligned}$$

Să notăm al doilea membru cu  $\Gamma(t_0)$ . Atunci

$$C \approx \min_{t_0} \Gamma(t_0)$$

pentru  $\varepsilon$  apropiat de 0. În cazul de față,  $(1 - \widehat{x}_0)e^{\widehat{p}_0} = b/a_0$ . Prin urmare,

$$\begin{aligned} \Gamma(t_0) &= c_0 - \varepsilon a_0 \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(t) \widehat{x}_0(t) [b/a_0 - 1 + \widehat{x}_0(t)] dt \\ &= c_0 + \varepsilon(1 - b/a_0) \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(t_0 + u/(a_0 - b)) \frac{e^u}{(1 + e^u)^2} du. \end{aligned}$$

Urmează că  $\Gamma(t_0)$  este o funcție T-periodică de  $t_0$  cu proprietatea că

$$\int_0^T \Gamma(t_0) dt_0 = 0.$$

Să considerăm dezvoltarea în serie Fourier a funcției  $\phi(t)$ ,

$$\phi(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t},$$

cu  $\Omega = 2\pi/T$ ,  $\phi_0 = 0$ , deoarece media lui  $\phi(t)$  este zero, și  $\phi_{-k} = \phi_k^*$  (numărul complex conjugat). Atunci

$$\begin{aligned} \Gamma(t_0) &= c_0 + \varepsilon(1 - b/a_0) \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t_0} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{\frac{ki\Omega u}{a_0 - b}} \frac{e^u}{(1 + e^u)^2} du \\ &= c_0 + \varepsilon(1 - b/a_0) \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t_0} \frac{\frac{k\pi\Omega}{a_0 - b}}{\text{sh}\left(\frac{k\pi\Omega}{a_0 - b}\right)} \end{aligned}$$

(a se vedea anexa 19.5). În particular, dacă

$$\phi(t) = \cos(\Omega t),$$

atunci  $\phi_{\pm 1} = 1/2$ , iar  $\phi_k = 0$  în caz contrar. Astfel,

$$\Gamma(t_0) = c_0 + \varepsilon \frac{\pi \Omega \cos(\Omega t_0)}{a_0 \text{sh}\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}. \quad (19.17)$$

Reamintim că sistemul perturbat este de forma

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H_0}{\partial p} + \varepsilon \frac{\partial H_1}{\partial p}, \quad \frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H_0}{\partial x} - \varepsilon \frac{\partial H_1}{\partial x}, \quad (19.18)$$

și că  $\widehat{x}_0(t)$  și  $\widehat{p}_0(t)$  depind doar de  $t - t_0$ ; deci funcția Melnikov [23, §4.7.3] este

$$\begin{aligned} \mathcal{M}(t_0) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ -\frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{\partial H_0}{\partial p} + \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{\partial H_0}{\partial x} \right] (t, \widehat{x}_0(t), \widehat{p}_0(t)) dt \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ -\frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{d\widehat{x}_0}{dt} - \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{d\widehat{p}_0}{dt} \right] (t, \widehat{x}_0(t), \widehat{p}_0(t)) dt \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ \frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{d\widehat{x}_0}{dt_0} + \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{d\widehat{p}_0}{dt_0} \right] (t, \widehat{x}_0(t), \widehat{p}_0(t)) dt = -\frac{1}{\varepsilon} \frac{d\Gamma}{dt_0}. \end{aligned}$$

Folosind (19.17), obținem

$$\mathcal{M}(t_0) = \frac{\pi \Omega \sin(\Omega t_0)}{a_0 \operatorname{sh}\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}.$$

Astfel, funcția  $\mathcal{M}(t_0)$  ia valoarea 0 pentru  $t_0 = k\pi/\Omega$  ( $k$  întreg). Prin urmare, orbita heteroclinică există cel puțin pentru  $\varepsilon$  mic.

Minimul lui  $\Gamma(t_0)$  în (19.17) se obține pentru  $t_0 = T/2$  dacă  $\varepsilon > 0$  și pentru  $t_0 = 0$  dacă  $\varepsilon < 0$ : în ambele cazuri, are loc

$$C \approx c_0 - \frac{\pi \Omega |\varepsilon|}{a_0 \operatorname{sh}\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)} \quad (19.19)$$

pentru  $\varepsilon$  apropiat de 0. Când frecvența  $\Omega$  este mică (și perioada  $T$  mare), astfel încât  $\Omega \ll a_0$ , atunci (19.19) arată că

$$C \approx c_0 - |\varepsilon| (1 - b/a_0), \quad (19.20)$$

care este independentă de  $\Omega$ . Această formulă este identică cu cea obținută prin înlocuirea  $a = a_0(1 - |\varepsilon|)$  în formula (5.12):

$$\frac{b}{a_0(1 - |\varepsilon|)} - 1 - \log \frac{b}{a_0(1 - |\varepsilon|)} = \frac{b}{a_0} - 1 - \log \frac{b}{a_0} - |\varepsilon|(1 - b/a_0) + o(\varepsilon)$$

pentru  $\varepsilon$  apropiat de 0. Cum  $\operatorname{sh}(x) \geq x$  pentru orice  $x \geq 0$ , putem observa că valoarea aproximativă a lui  $C$  dată de formula (19.20) este întotdeauna mai mică decât cea dată de formula (19.19).

**Limita de înaltă frecvență.** Presupunem acum că  $\Omega \gg a_0$ , iar  $\phi(t) = \cos(\Omega t)$ . Sistemul (19.18) se scrie

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{\partial H_0}{\partial p}(x, p) + a_0 \varepsilon \cos(\Omega t) x(1-x)e^p \\ \frac{dp}{dt} &= -\frac{\partial H_0}{\partial x}(x, p) - a_0 \varepsilon \cos(\Omega t)(1-2x)(e^p - 1). \end{aligned}$$

Urmând metoda lui Kapitsa [40, §30], fie

$$x(t) = X(t) + \xi(t), \quad p(t) = P(t) + \eta(t),$$

unde  $X$  și  $P$  sunt variabilele lente, în timp ce  $\xi$  și  $\eta$  sunt oscilații mici, dar rapide. Termenii cu oscilații rapide trebuie să se echilibreze:

$$\frac{d\xi}{dt} \approx a_0 \varepsilon \cos(\Omega t) X(1-X)e^P, \quad \frac{d\eta}{dt} \approx -a_0 \varepsilon \cos(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1).$$

Considerând  $X$  și  $P$  ca fiind constante pe parcursul perioadei scurte  $T = 2\pi/\Omega$ , se obține

$$\xi(t) \approx \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P, \quad \eta(t) \approx -\frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1).$$

Acest lucru sugerează că transformarea

$$\begin{aligned} x &= X + \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P \\ p &= P - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1) + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \Phi(t, X, P), \end{aligned}$$

unde funcția  $\Phi(t, X, P)$  este aleasă astfel încât transformarea să fie aproape canonică [40, §45], adică astfel încât parantezele Poisson să satisfacă condiția

$$\{x, p\} = \frac{\partial x}{\partial X} \frac{\partial p}{\partial P} - \frac{\partial x}{\partial P} \frac{\partial p}{\partial X} = 1 + o(a_0^2/\Omega^2). \quad (19.21)$$

Deoarece

$$\begin{aligned} \{x, p\} &= \left[ 1 + \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)e^P \right] \left[ 1 - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)e^P + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial P} \right] \\ &\quad - \left[ \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P \right] \left[ 2 \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(e^P - 1) + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial X} \right], \end{aligned}$$

condiția (19.21) se scrie

$$\{x, p\} = 1 - \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \sin^2(\Omega t) (1 - 2X)^2 e^{2P} + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial P} \\ - 2 \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \sin^2(\Omega t) X(1 - X) e^P (e^P - 1) + o(a_0^2/\Omega^2) = 1 + o(a_0^2/\Omega^2).$$

Deci

$$\frac{\partial \Phi}{\partial P} = \sin^2(\Omega t) [(1 - 2X)^2 e^{2P} + 2X(1 - X) e^P (e^P - 1)].$$

Pentru a avea  $\Phi(t, X, 0) = 0$ , trebuie să alegem

$$\Phi(t, X, P) = \sin^2(\Omega t) [(1 - 2X)^2 (e^{2P} - 1)/2 + X(1 - X)(e^P - 1)^2].$$

Funcția generatoare de tipul al doilea  $F_2(t, x, P)$  a acestei transformări [61, capitolul 7], astfel încât

$$\frac{\partial F_2}{\partial P} = X + o(a_0^2/\Omega^2), \quad \frac{\partial F_2}{\partial x} = p + o(a_0^2/\Omega^2),$$

este dată de

$$F_2(t, x, P) = xP - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) x(1 - x)(e^P - 1) \\ + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{2\Omega^2} \sin^2(\Omega t) x(1 - x)(1 - 2x)(e^{2P} - 1).$$

Fie  $H(t, x, y) = h(t, X, P)$ . Noul hamiltonian este

$$h(t, X, P) + \frac{\partial F_2}{\partial t}.$$

În media pe o perioadă a acestui hamiltonian  $T = 2\pi/\Omega$ , al doilea termen se anulează deoarece  $\int_0^T \frac{\partial F_2}{\partial t} dt = 0$  și rămâne doar hamiltonianul efectiv

$$\bar{H}(X, P) = \frac{1}{T} \int_0^T h(t, X, P) dt.$$

Un calcul laborios care utilizează faptul că  $\frac{1}{T} \int_0^T \sin^2(\Omega t) dt = 1/2$  conduce la

$$\bar{H}(X, P) \approx X(1 - e^{-P}) \left[ a_0(1 - X)e^P - b + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{2\Omega^2} \left\{ -a_0 X(1 - X)^2 e^{2P} + \right. \right. \\ \left. \left. + b(1 - X)(1 - 2X)e^P - bX(1 - X)(e^P - 1) - b(1 - 2X)^2 \right\} \right].$$

Orbita heteroclinică perturbată se obține impunând că termenul dintre paranteze să fie zero. Această orbită leagă  $(X_\varepsilon^*, 0)$  de  $(0, P_\varepsilon^*)$ , cu

$$X_\varepsilon^* \approx (1 - b/a_0) \left[ 1 - \frac{b(a_0 - b) \varepsilon^2}{2\Omega^2} \right], \quad P_\varepsilon^* \approx \log(b/a_0) + \frac{a_0(a_0 - b) \varepsilon^2}{2\Omega^2}.$$

Acțiunea de-a lungul acestei orbite heteroclinice este

$$C = \int_{X_\varepsilon^*}^0 P dX.$$

Un calcul de rutină duce în final la

$$C \approx c_0 - \frac{(a_0 - b)^2 \varepsilon^2}{12 \Omega^2} (1 + 2b/a_0). \quad (19.22)$$

Deoarece funcția  $u \mapsto (1 - u)^2(1 + 2u)$  este mai mică decât 1 pe intervalul  $0 < u < 1$ , termenul de corecție pentru C este întotdeauna mai mic decât  $\frac{a_0^2 \varepsilon^2}{12 \Omega^2}$ , care este mic deoarece  $\Omega \gg a_0$  prin ipoteză. Așa cum era de așteptat, o populație supusă unei perturbații de frecvență ridicată depinde foarte puțin de amplitudinea  $\varepsilon$  acestei perturbații.

### 19.3 Calcule numerice

**Multiplicatori Floquet.** Valoarea proprie  $\lambda_1$  poate fi estimată direct prin calcularea multiplicatorilor Floquet ai ecuației principale (19.5) cu un software precum Scilab, care rezolvă numeric ecuații diferențiale ordinare și calculează valorile proprii ale matricelor. Într-adevăr,  $e^{\lambda_1 T}$  este valoarea proprie cu a doua cea mai mare parte reală, prima fiind 1. Putem apoi reprezenta  $-\log(-\lambda_1)$  în funcție de N. Panta acestei curbe oferă o valoare aproximativă a constantei C.

**Orbita heteroclinică.** Metoda tirului oferă orbita care leagă  $(x^*(t), 0)$  de  $(0, p^*(t))$ , luând condiția inițială  $x^*(0)$  dată de formula (19.15) și o valoare negativă foarte mică pentru  $p(0)$ . Variem această valoare până când obținem o soluție  $(x(t), p(t))$  care tinde să devină periodică, adică cu  $x(t)$  apropiindu-se de 0 și  $p(kT)$  apropiindu-se de  $p^*(0)$  pentru  $k$  mare (dar nu prea mare, pentru a evita instabilitatea numerică). Se poate folosi apoi integrala (19.16) pentru a calcula numeric constanta C.

**Metoda cu ecuația diferențială parțială.** Se poate calcula, de asemenea, o soluție periodică  $S^*(t, x)$  a ecuației Hamilton-Jacobi (19.2) folosind metode numerice din teoria soluțiilor de vâscozitate. De exemplu, fie  $\Delta t$  pasul temporal și  $\Delta x$  pasul spațial. Fie  $S_j^m$  o aproximare a lui  $S(m\Delta t, j\Delta x)$ , unde  $j$  și  $m$  sunt numere întregi astfel încât  $m \geq 0$  și  $0 \leq j \leq J$  cu  $J = 1/\Delta x$ . Putem folosi schema de tip Godunov

$$\frac{S_j^{m+1} - S_j^m}{\Delta t} + \mathcal{H} \left( m\Delta t, j\Delta x, \frac{S_j^m - S_{j-1}^m}{\Delta x}, \frac{S_{j+1}^m - S_j^m}{\Delta x} \right) = 0,$$

unde hamiltonianul numeric  $\mathcal{H}(t, x, p^-, p^+)$  este dat de

$$\mathcal{H}(t, x, p^-, p^+) = \begin{cases} \min\{H(t, x, p); p^- \leq p \leq p^+\} & \text{dacă } p^- < p^+, \\ \max\{H(t, x, p); p^+ \leq p \leq p^-\} & \text{dacă } p^+ \leq p^-. \end{cases}$$

Deoarece  $H(t, x, p)$  este convexă în raport cu  $p$ , cea de-a doua expresie, care utilizează un maxim, este egală cu  $\max\{H(t, x, p^+), H(t, x, p^-)\}$ . În ceea ce privește prima expresie, care utilizează un minim, observăm cu ajutorul ecuației (19.14) că  $H(t, x, p)$  are un minim în raport cu  $p$  atunci când  $\frac{\partial H}{\partial p} = 0$ , adică atunci când

$$p = p^\# = \frac{1}{2} \log \frac{b}{a(t)(1-x)}.$$

Prin urmare,

$$\min\{H(t, x, p); p^- \leq p \leq p^+\} = \begin{cases} H(t, x, p^+) & \text{dacă } p^- < p^+ \leq p^\#, \\ H(t, x, p^-) & \text{dacă } p^\# \leq p^- < p^+, \\ H(t, x, p^\#) & \text{dacă } p^- \leq p^\# \leq p^+. \end{cases}$$

Pentru condițiile la frontieră, se iau  $S_0^m = 0$  și  $(S_j^m - S_{j-1}^m)/\Delta x = K$ , cu o valoare mare pentru  $K$ . Pasul de timp  $\Delta t$  trebuie să fie suficient de mic în comparație cu  $\Delta x$ . Drept condiție inițială a fost luată

$$S(0, x) = x \log(b/a_0) + x + (1-x) \log(1-x),$$

adică soluția staționară regulată atunci când funcția  $a(t)$  este înlocuită cu media sa temporală. Odată ce soluția problemei nestaționare a ajuns la un regim periodic, putem estima

$$C = \min_t S^*(t, 0^+) - \min_{t,x} S^*(t, x).$$



**Exemplu.** Să presupunem că

$$a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos(2\pi t/T))$$

cu  $T = 1$  săptămână. Să luăm mai întâi în considerare cazul în care  $a_0 = 20$  pe săptămână și  $b = 5$  pe săptămână. Durata medie a infecției este de  $1/b = 1,4$  zile. Astfel,  $\mathcal{R}_0 = a_0/b = 4 > 1$  și  $c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0) \approx 0,636$ . Figura 19.2 prezintă  $-\log(-\lambda_1)$  în funcție de  $N$  pentru  $\varepsilon = 0,2, 0,5$  sau  $0,8$  și  $N = 10, 20, \dots, 60$ , calculate cu ajutorul multiplicatorilor Floquet. Liniile corespund unor regresii liniare ale ultimelor 3 puncte  $N = 40, 50, 60$ . Pantele acestor linii, care dau estimări ale lui  $C$ , sunt  $0,524, 0,364$  și  $0,225$  pentru  $\varepsilon = 0,2, 0,5$  și  $0,8$ .

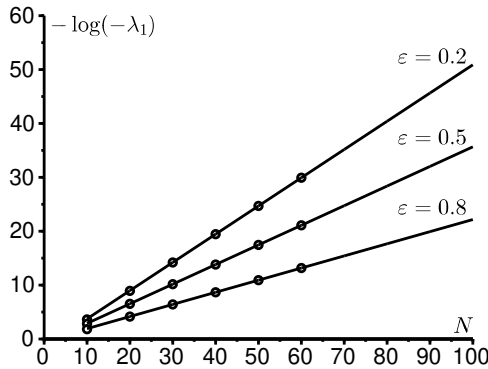


Figura 19.2: Calculul multiplicatorilor Floquet ai ecuației principale:  $-\log(-\lambda_1)$  în funcție de  $N$  pentru  $\varepsilon = 0,2, 0,5$  sau  $0,8$  și  $N = 10, 20, \dots, 60$ . Numărul  $C$  reprezintă panta acestor drepte. Valorile parametrilor:  $T = 1, a_0 = 20, b = 5$ .

În acest exemplu, parametrii  $a_0$  și  $\Omega = 2\pi/T$  sunt de același ordin de mărime; acesta este deci un caz de frecvență intermediară. Prin urmare, este de așteptat ca formula (19.19) să ofere o bună aproximare pentru  $C$  atunci când  $\varepsilon$  este mic. Figura 19.3 prezintă următoarele curbe în funcție de  $\varepsilon$  pentru  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ :

- calculul lui  $C$  cu orbita heteroclinică și calculul lui  $C$  cu ecuația Hamilton-Jacobi folosind  $\Delta x = 0,002$  și  $\Delta t = 0,0002$  (aceste prime două curbe sunt aproape imposibil de distins);
- valorile lui  $C$  obținute în figura 19.2 (de observat cum se încadrează pe cele două curbe anterioare);

- formula de aproximare (19.19);
- aproximația de joasă frecvență (19.20).

Se poate observa că formula (19.19) furnizează o bună aproximare a lui  $C$  chiar și atunci când  $\varepsilon$  este doar moderat de mică.

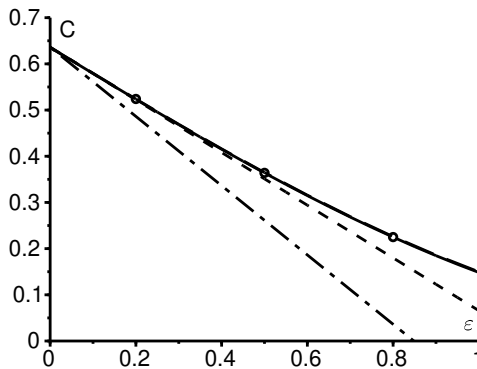


Figura 19.3: Frecvența intermediară: numărul  $C$  calculat cu ajutorul orbitei heteroclinice [linie continuă] sau a ecuației Hamilton-Jacobi [linie punctată cu linii lungi] (cele două curbe sunt aproape imposibil de distins), multiplicatorii Floquet ca în figura 19.2 [puncte], formula aproximativă (19.19) [linie punctată cu linii scurte] și formula de joasă frecvență (19.20) [linie mixtă], în funcție de  $\varepsilon$ . Aceleași valori ale parametrilor ca în figura 19.2.

Figura 19.4 prezintă o soluție periodică în timp  $S^*(t, x)$  a ecuației Hamilton-Jacobi, reprezentată în funcție de  $x$  pentru diferite valori ale  $t$ , când  $\varepsilon = 0,5$ . De observat discontinuitatea soluției în  $x = 0$ . Un zoom în apropierea  $x = 0$  ar arăta că  $S^*(t, 0^+)$  este într-adevăr periodică în timp, astfel încât condiția la frontieră  $S^*(t, 0) = 0$  poate fi satisfăcută doar într-un sens slab.

Figura 19.5 prezintă un exemplu de înaltă frecvență:  $a_0 = 2$  pe săptămână și  $b = 1$  pe săptămână. Atunci  $\mathcal{R}_0 = 2$  și  $c_0 \approx 0,1931$ . În acest caz,  $\Omega \approx 6,28$  pe săptămână este ceva mai mare decât  $a_0$ . Numărul  $C$  este calculat folosind orbita heteroclinică și formula de înaltă frecvență (19.22) în funcție de  $\varepsilon$  pentru  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ . Acordul între metode este bun pe întreaga gamă de valori ale lui  $\varepsilon$ . În cele din urmă, figura 19.6 prezintă orbita care leagă  $(x^*(t), 0)$  de  $(0, p^*(t))$  pentru aceleași valori ale parametrilor, cu  $\varepsilon = 0,1$ .

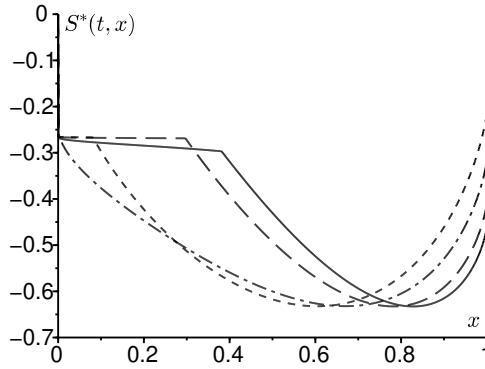


Figura 19.4: O soluție periodică în timp  $S^*(t, x)$  a ecuației Hamilton-Jacobi, reprezentată ca funcție de  $x$  pentru  $t = 0$  [linie continuă],  $t = T/4$  [linie punctată cu linii lungi],  $t = T/2$  [linie punctată cu linii scurte] și  $t = 3T/4$  [linie mixtă]. Aceleași valori ale parametrilor ca în figura 19.2 și  $\epsilon = 0,5$ .

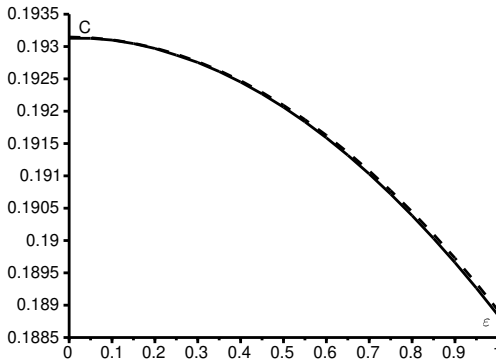


Figura 19.5: Regimul de înaltă frecvență:  $C$  calculat folosind orbita heteroclinică [linie continuă] și formula de înaltă frecvență (19.22) [linie punctată] în funcție de  $\epsilon$ . Valorile parametrilor:  $T = 1$ ,  $a_0 = 2$ ,  $b = 1$ .

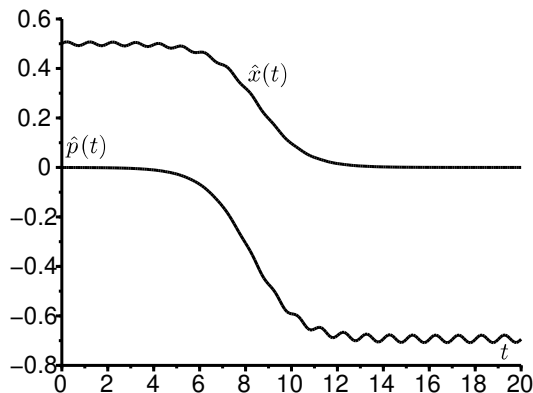


Figura 19.6: Componentele  $t \mapsto \hat{x}(t)$  și  $t \mapsto \hat{p}(t)$  ale orbitei heteroclinice  $(\hat{x}(t), \hat{p}(t))$  care leagă cele două soluții periodice  $(0, p^*(t))$  și  $(x^*(t), 0)$ . Aceleași valori ale parametrilor ca în figura 19.5 și  $\varepsilon = 0,1$ .

## 19.4 Observații

- Estimări mai precise pot fi obținute cu ajutorul soluției BKW rafinate

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS_0(t, n/N) - S_1(t, n/N)}.$$

Prin introducerea

$$\begin{aligned} \pi_{n+1}(t) \approx \exp \left( -NS_0(t, n/N) - \frac{\partial S_0}{\partial x}(t, n/N) - \frac{1}{2N} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2}(t, n/N) \right. \\ \left. - S_1(t, n/N) - \frac{1}{N} \frac{\partial S_1}{\partial x}(t, n/N) \right) \end{aligned}$$

și a unei expresii similară pentru  $\pi_{n-1}(t)$  în ecuația (19.6), și separarea termenilor de grad superior, obținem ecuația Hamilton-Jacobi (19.8) pentru  $S_0(t, x)$  și ecuația de transport

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_1}{\partial t} + \left[ a(t)x(1-x)e^{\frac{\partial S_0}{\partial x}} - bxe^{-\frac{\partial S_0}{\partial x}} \right] \frac{\partial S_1}{\partial x} \\ = a(t)e^{\frac{\partial S_0}{\partial x}} \left[ 1 - 2x + \frac{x(1-x)}{2} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2} \right] + be^{-\frac{\partial S_0}{\partial x}} \left[ -1 + \frac{x}{2} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2} \right] \end{aligned}$$

pentru  $S_1(t, x)$ . Funcțiile  $S_0(t, x)$  și  $S_1(t, x)$  trebuie să fie calculate numeric.

- Fie funcția generatoare

$$g(t, x) = \sum_{n=0}^N P_n(t) x^n$$

cu  $0 \leq x \leq 1$ . Atunci  $g(t, 1) = 1$  pentru orice  $t$ . Un calcul simplu pornind de la sistemul (19.5) arată că

$$\frac{\partial g}{\partial t} = (1-x) \left( b + \frac{a(t)x}{N} - a(t)x \right) \frac{\partial g}{\partial x} + \frac{a(t)}{N} x^2 (1-x) \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}$$

pentru  $0 < x < 1$ . În regim cvasi-staționar, ne așteptăm ca  $g(t, x) \approx 1 + e^{\lambda_1 t} \psi(t, x)$  cu  $\psi(t, x)$  periodică în  $t$ ,  $\psi(t, 1) = 0$  și

$$\lambda_1 \psi + \frac{\partial \psi}{\partial t} = (1-x) \left( b + \frac{a(t)x}{N} - a(t)x \right) \frac{\partial \psi}{\partial x} + \frac{a(t)}{N} x^2 (1-x) \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2}.$$

Astfel,  $\lambda_1$  este, de asemenea, cea mai mare valoare proprie diferită de zero a acestei probleme parabolice. Aceasta ar putea fi o modalitate de a demonstra mai riguros rezultatele asimptotice referitoare la  $\lambda_1$  pentru  $N$  mare.

- Dacă se pune  $P_n(t) = \mathcal{P}(t, x)$ , cu  $x = n/N$  și se efectuează o dezvoltare Taylor de ordinul 2 a ecuației principale (19.5), se obține ecuația Fokker-Planck sau ecuația de difuzie

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{P}}{\partial t} = & - \frac{\partial}{\partial x} [(a(t)x(1-x) - bx) \mathcal{P}] \\ & + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(a(t)x(1-x) + bx) \mathcal{P}]. \end{aligned}$$

În mod similar, dacă se pune pentru timpul mediu de extincție  $\tau_n(t) = \tau(t, x)$ , unde  $x = n/N$ , sistemul (19.11) conduce la problema adiacentă

$$-1 = \frac{\partial \tau}{\partial t} + (a(t)x(1-x) - bx) \frac{\partial \tau}{\partial x} + \frac{1}{2N} (a(t)x(1-x) + bx) \frac{\partial^2 \tau}{\partial x^2}.$$

Cu toate acestea, chiar și în cazul coeficienților independenți de timp, aceste ecuații nu furnizează valoarea corectă a lui  $C$ ; valoarea tinde să fie corectă numai atunci când reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  este apropiată de 1.

- Deoarece timpul mediu până la extincție este  $\tau \approx e^{CN}$ , se poate spune, simplificând, că acest timp este mic dacă  $N \ll 1/C$  și mare dacă  $N \gg 1/C$ . Numărul  $1/C$  amintește astfel de noțiunea de mărime critică a unei comunități, „populația prag sub care un agent cauzator de boli nu poate persista local în timp fără o sursă externă de cazuri contaminate” [33]. De reținut însă că în modelul S-I-S nu există un prag real, adică o bifurcație, atunci când mărimea  $N$  populației variază. Acest fenomen este destul de diferit de cel care distinge cazul subcritic ( $a_0 < b$ ) de cazul supercritic ( $a_0 > b$ ), unde există un prag real.

## 19.5 Anexă

Să demonstrăm că

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du = \frac{\pi\lambda}{\text{sh}(\pi\lambda)}. \quad (19.23)$$

În primul rând,  $e^u/(1+e^u)^2 = 1/(4\text{ch}^2(u/2))$  este o funcție pară. Acest lucru, combinat cu o integrare prin părți, arată că

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du &= 2 \int_0^{+\infty} \cos(\lambda u) \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du \\ &= 2 \left[ \frac{-\cos(\lambda u)}{1+e^u} \right]_0^{+\infty} - 2 \int_0^{+\infty} \frac{\lambda \sin(\lambda u)}{1+e^u} du \\ &= 1 - 2\lambda \int_0^{+\infty} \frac{e^{-u} \sin(\lambda u)}{1+e^{-u}} du. \end{aligned}$$

Dezvoltând  $1/(1+e^{-u})$  în serie, obținem

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du &= 1 - 2\lambda \sum_{n=0}^{+\infty} (-1)^n \int_0^{+\infty} e^{-(n+1)u} \sin(\lambda u) du \\ &= 1 + 2\lambda^2 \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{\lambda^2 + (n+1)^2}. \end{aligned}$$

Suma acestei serii se poate calcula luând  $z = i\pi\lambda$  în formula lui Euler [76]

$$\frac{1}{\sin z} = \frac{1}{z} + \sum_{n=1}^{+\infty} (-1)^n \frac{2z}{z^2 - n^2\pi^2},$$

adevărată pentru orice număr complex  $z$  astfel încât  $z \neq n\pi$  ( $n$  întreg). Din  $\sin(i\pi\lambda) = i\operatorname{sh}(\pi\lambda)$ , obținem

$$\frac{\pi\lambda}{\operatorname{sh}(\pi\lambda)} = 1 + 2\lambda^2 \sum_{n=1}^{+\infty} \frac{(-1)^n}{\lambda^2 + n^2},$$

de unde concluzia.

## Bibliografie

- [1] Anselme B., 2015. *Biomathématiques*. Dunod, Paris.
- [2] Auger P., Lett C., Poggiale J.-C., 2015. *Modélisation mathématique en écologie*. Dunod, Paris.
- [3] Bacaër N., 2012. Le modèle de Kermack et McKendrick pour la peste à Bombay et la reproductivité nette d'un type avec de la saisonnalité. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>
- [4] Bacaër N., 2016. Le modèle stochastique SIS pour une épidémie dans un environnement aléatoire. *Journal of Mathematical Biology* 73: 847-866.
- [5] Bacaër N., 2017. Sur les processus linéaires de naissance et de mort sous-critiques dans un environnement aléatoire. *Journal of Mathematical Biology* 75: 85-108.
- [6] Bacaër N., 2017. Sur la vitesse d'extinction d'une population dans un environnement aléatoire. *Comptes Rendus Biologies* 340: 259-263.
- [7] Bacaër N., 2018. Sur l'extinction des populations avec plusieurs types dans un environnement aléatoire. *Comptes Rendus Biologies* 341: 145-151.
- [8] Bacaër N., 2021. Traduire automatiquement des articles dans les sciences dites dures, in : J.-C. Beacco, J. C. Herreras, C. Tremblay (éd.), *Traduction automatique et usages sociaux des langues. Quelles conséquences pour la diversité linguistique?* Observatoire européen du pluri-linguisme, 133-142. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03059052>.
- [9] Bacaër N., Ed-Darraz A., 2014. Sur les processus linéaires de naissance et de mort dans un environnement aléatoire. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01266287>
- [10] Bacaër N., Halanay A., Avram F., Munteanu F., 2022. *O scurtă istorie a modelării matematice a dinamicii populațiilor*. Paris. [www.ummisco.-ird.fr/perso/bacaer/ro.pdf](http://www.ummisco.-ird.fr/perso/bacaer/ro.pdf)
- [11] Bacaër N., Lobry C., Sari T., 2020. Sur la probabilité d'extinction d'une



- population dans un environnement périodique lent. *Revue ARIMA* 32: 81-95.
- [12] Barles G., 1994. *Solutions de viscosité des équations de Hamilton-Jacobi*. Springer.
- [13] Baudon C., Parent du Châtelet I., Antona D., Freymuth F., Poujol I., Maine C., Lévy-Bruhl D., 2011. Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008: bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 33/34: 353-358.
- [14] Benoît E., 1981. Relation entrée-sortie, *Comptes rendus de l'Académie des sciences Paris (série I)* 293: 293-296.
- [15] Berthelin F., 2017. *Équations différentielles*. Cassini, Paris.
- [16] Böckh R., 1890. Die statistische Messung der ehelichen Fruchtbarkeit. *Bulletin de l'Institut international de statistique* V: 159-187. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k615522>
- [17] Boëlle P.-Y., Dervaux B., Lévy-Bruhl D., Thiébaud R., 2017. Modélisation mathématique et épidémiologie de terrain, in F. Dabis, J.-C. Desenclos (éd.), *Épidémiologie de terrain*, 2<sup>e</sup> éd., John Libbey Eurotext, Montrouge : 674-682.
- [18] Brezis H., 1983. *Analyse fonctionnelle*. Masson, Paris.
- [19] Candelpergher B., 2009. *Calcul intégral*. Cassini, Paris.
- [20] Choisy M., Cazelles B., 2009. Conséquences des dynamiques épidémiques en santé publique : rôle des modèles mathématiques, in [32, p. 3-39].
- [21] Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F., 1986. *Mécanique quantique*, 3<sup>e</sup> éd., Hermann, Paris.
- [22] Corlosquet-Habart M., Janssen J., Manca R., 2012. *Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance*. Lavoisier, Cachan.
- [23] Dang-Vu H., Delcarte C., 2000. *Bifurcations et chaos*. Ellipses, Paris.
- [24] Dautray R., Lions J.-L., 1988. *Analyse mathématique et calcul numérique pour les sciences et les techniques, volume 4*. Masson, Paris.
- [25] Dautray R., Lions J.-L., 1988. *Analyse mathématique et calcul numérique pour les sciences et les techniques, volume 5*. Masson, Paris.
- [26] Degla G., 2008. An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 338: 101-110.
- [27] Drnovšek R., 2000. Bounds for the spectral radius of positive operators. *Commentationes Mathematicae Universitatis Carolinae* 41: 459-467.

- [28] Duhamel G., Gombert D., Paupy C., Quatresous I., 2006. *Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de chikungunya à La Réunion*. Inspection générale des affaires sociales, Paris.
- [29] Françoise J.P., 2005. *Oscillations en biologie*. Springer / SMAI.
- [30] Gaeta G., 2007. *Modelli Matematici in Biologia*. Springer.
- [31] Gani J., Badrikian J., 1975. Processus stochastiques de population, in P.L. Hennequin (éd.), *École d'été de probabilités de Saint-Flour IV-1974*. Springer: 188-293.
- [32] Guégan J.-F., Choisy M. (éd.), 2008. *Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires*. De Boeck, Bruxelles.
- [33] Guégan J.-F., Morand S., 2009. Épidémiologie et écologie, un mariage de raison(s) pour une histoire d'échelles ! in [32, Págs. 165-205].
- [34] Henry C., 2001. *Biologie des populations animales et végétales*. Dunod, Paris.
- [35] Hillion A., 1986. *Les Théories mathématiques des populations*. Presses Universitaires de France, Paris.
- [36] Institut de veille sanitaire, 2012. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 16 mars 2012, [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).
- [37] Israel G., 1996. *La Mathématisation du réel*. Seuil, Paris.
- [38] Jensen, P., 2018. *Pourquoi la société ne se laisse pas mettre en équations?* Seuil, Paris.
- [39] Kress R., 1999. *Linear Integral Equations*, 2<sup>e</sup> éd., Springer.
- [40] Landau L., Lifchitz E., 1994. *Mécanique*. Ellipses, Paris.
- [41] Lepoutre A., Antona D., Fonteneau L., Baudon C., Halftermeyer-Zhou F., Le Strat Y., Lévy-Bruhl D., 2011. Enquête nationale de séro-prévalence des maladies infectieuses 2009-2010, premiers résultats. 12<sup>es</sup> Journées nationales d'infectiologie, Montpellier, 8-10 juin 2011, [www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf).
- [42] Lions P.-L., 2020. *Dans la tête d'un mathématicien*. HumenSciences, Paris.
- [43] Lobry C., 2018. *La Relation ressource-consommateur*. ISTE, Londres.
- [44] Lobry C., 2021. *Qu'est ce que le pic d'une épidémie et comment le contrôler*. Cassini / Spartacus-IDH, Paris.
- [45] Lotka A.J., 1938. Quelques résultats récents de l'analyse démographique, in : *Congrès international de la population, Paris 1937, I. Théorie générale de la population*. Hermann, Paris: 96-107. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k38656s>

- [46] Lotka A.J., 1939. *Théorie analytique des associations biologiques: analyse démographique avec application particulière à l'espèce humaine*. Hermann, Paris. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k387264>
- [47] Méléard S., 2016. *Modèles aléatoires en écologie et évolution*. Springer / SMAI.
- [48] Messiah, A., 2003. *Mécanique quantique*, 2<sup>e</sup> éd., Dunod, Paris.
- [49] Météo France, Données climatiques de la station de Gillot-aéroport, [www.meteofrance.re/climat/reunion/gillot-aeroport/97418110/-normales](http://www.meteofrance.re/climat/reunion/gillot-aeroport/97418110/-normales).
- [50] Michel P., Mischler S., Perthame B., 2005. General relative entropy inequality: an illustration on growth models. *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées* 84: 1235-1260.
- [51] Ministère de la Santé Publique du Maroc, 2001. *État d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- [52] Monasse D., 2016. *Cours de mathématiques*, 4<sup>e</sup> éd., Spartacus-idh, Paris.
- [53] Olver F.W.J., 1974. *Asymptotics and Special Functions*. Academic Press, New York.
- [54] Ovaert J.L., Verley J.L., 1997. Calculs asymptotiques, in Encyclopédie Universalis (éd.) *Dictionnaire des mathématiques : algèbre, analyse, géométrie*. Albin Michel, Paris: 47-62.
- [55] Picard P., 1965. Sur les modèles stochastiques logistiques en démographie. *Annales de l'I.H.P. Probabilités et statistiques* 2: 151-172.
- [56] Pierre V., Thiria J., Rachou E., Sissoko D., Lassalle C., Renault P., 2005. Épidémie de dengue 1 à La Réunion en 2004. *Journées de veille sanitaire 2005*, Poster n°13.
- [57] Pollitzer R., Girard G., 1954. *La Peste*. Organisation mondiale de la santé, Monographie 22, Genève.
- [58] Pressat R., 1995. *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.
- [59] Quarteroni A., Sacco R., Saleri F., 2007. *Méthodes numériques*. Springer.
- [60] Raoult D., 2016. Les modèles prédictifs sont des prophéties modernes, in D. Raoult, *Arrêtons d'avoir peur*. Michel Lafon, Neuilly-sur-Seine.
- [61] Rax J.-M., 2020. *Mécanique analytique*. Dunod, Malakoff.
- [62] Raymond F., 1832. *Dictionnaire général de la langue française et vocabulaire universel des sciences, des arts et des métiers. Tome second, M-Z*. Aimé André, Crochard et Levrault, Paris. ht-

- [tps://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9672986f](https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9672986f)
- [63] Rombaldi J.-É., 2019. *Analyse matricielle*, 2<sup>e</sup> éd., EDP Sciences.
- [64] Roques L., 2013. *Modèles de réaction-diffusion pour l'écologie spatiale*. Quæ, Versailles.
- [65] Rouche N., Mawhin J., 1973. *Équations différentielles ordinaires, tome 1*. Masson, Paris.
- [66] Rouchier J., Barbet V., 2020. *La Diffusion de la Covid-19 - Que peuvent les modèles?* Éditions Matériologiques, Paris.
- [67] Sansonetti P., 2020. Covid-19 ou la chronique d'une émergence annoncée. Collège de France, [www.college-de-france.fr/site/actualites/Covid-19ChroniqueEmergenceAnnoncee.htm](http://www.college-de-france.fr/site/actualites/Covid-19ChroniqueEmergenceAnnoncee.htm).
- [68] Santé publique France, 2018. Épidémie de dengue à La Réunion – Point épidémiologique au 19 juin 2018, [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).
- [69] Santé publique France, 2020. Covid-19, point épidémiologique hebdomadaire du 9 avril 2020, [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr).
- [70] Sericola B., 2013. *Chaînes de Markov*. Lavoisier, Paris.
- [71] Serre D., 2001. *Les Matrices*. Dunod, Paris.
- [72] Tacitus P.C. (trad.: Lascu N., Mihăescu H., Niculiță N.I.), 1958. *Opere I: Dialogul despre oratori. Despre viața și caracterul lui Iulius Agricola. Despre originea și țara germanilor*. Editura Științifică, București.
- [73] Tanner A., 2014. *Von Molekülen, Parasiten und Menschen – Alfred James Lotka und die Mathematisierung des Lebens*. Thèse de doctorat, École polytechnique fédérale de Zurich. doi:10.3929/ethz-a-010209129
- [74] Thomas F., Lefèvre T., Raymond M., 2016. *Biologie évolutive*, 2<sup>e</sup> éd., De Boeck, Louvain-la-Neuve.
- [75] Valleron A.-J. (éd.), 2006. *L'Épidémiologie humaine, conditions de son développement en France et rôle des mathématiques*. Académie des sciences / EDP Sciences.
- [76] Verley J.-L., 1997. Exponentielle & logarithme, in Encyclopédie Universalis (éd.) *Dictionnaire des mathématiques: algèbre, analyse, géométrie*. Albin Michel, Paris: 337-354.
- [77] Véron J., 2009. Réception de l'œuvre démographique de Lotka en France. *Population* 64: 355-376.
- [78] Vincent P., 1950. Alfred J. Lotka (1880-1949). *Population* 5: 13-14.
- [79] Zerner M., 1987. Quelques propriétés spectrales des opérateurs positifs. *Journal of Functional Analysis* 72: 381-417.
- [80] Zhao X.Q., 2003. *Dynamical Systems in Population Biology*. Springer.
- [81] [www.chikungunya.net/faq/faq.htm](http://www.chikungunya.net/faq/faq.htm)

# Cuprins

<b>I</b>	<b>Modele epidemiologice cu coeficienți constanți</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Modelul S-I-R</b>	<b>2</b>
1.1	Ecuatii . . . . .	2
1.2	Mărimea finală a epidemiei . . . . .	5
1.3	Vârf epidemic . . . . .	9
1.3.1	Data vârfului epidemic . . . . .	11
1.3.2	Studiul funcției $f(\mathcal{R}_0)$ . . . . .	14
1.3.3	Notă . . . . .	17
1.4	Aproximație atunci când reproductivitatea este apropiată de 1 . . . . .	18
<b>2</b>	<b>Modelul S-E-I-R</b>	<b>22</b>
2.1	Ecuatii . . . . .	22
2.2	Vârf epidemic . . . . .	25
2.3	Anexă: sisteme diferențiale liniare cooperative . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Reproductivitate</b>	<b>33</b>
3.1	Sisteme de ecuații diferențiale . . . . .	33
3.2	O ecuație cu derivate parțiale . . . . .	41
3.3	Anexă : matrici pozitive . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Începutul epidemiei de coronavirus în Franța</b>	<b>47</b>
4.1	Un model . . . . .	47
4.2	A doua fază cu intervenție drastică . . . . .	51
4.3	O generalizare . . . . .	54
4.4	Estimarea parametrului de reducere . . . . .	57
4.5	Anexă: o perioadă infecțioasă neexponțială . . . . .	59

<b>5</b>	<b>Modele stocastice</b>	<b>61</b>
5.1	Probabilitatea de extincție a epidemiilor . . . . .	61
5.1.1	Procese de ramificare . . . . .	61
5.1.2	Exemple . . . . .	63
5.2	Model S-I-S . . . . .	65
<b>II</b>	<b>Modele deterministe cu coeficienți periodici</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>Modele matriceale periodice</b>	<b>73</b>
6.1	Reproductivitate . . . . .	73
6.2	Sensibilitatea ratei de creștere . . . . .	83
6.3	Inegalități între reproductivitate și rata de creștere . . . . .	87
6.4	O funcție monotonă . . . . .	89
<b>7</b>	<b>Modele periodice în timp continuu</b>	<b>92</b>
7.1	Reproductivitate . . . . .	92
7.2	Sisteme diferențiale . . . . .	102
7.3	Rata de creștere . . . . .	112
7.4	O funcție monotonă . . . . .	115
7.5	Anexă: sisteme cooperative periodice . . . . .	119
7.6	Anexa: teorema Krein-Rutman . . . . .	120
<b>8</b>	<b>O boală cu transmitere prin vectori biologici, cu caracter sezonier</b>	<b>121</b>
8.1	O epidemie de leishmanioză în Maroc . . . . .	121
8.2	Model . . . . .	123
8.3	Analiză . . . . .	125
8.4	Simulare și estimare a reproductivității . . . . .	128
<b>9</b>	<b>Aproximarea reproductivității</b>	<b>134</b>
9.1	O epidemie de chikungunya în Réunion . . . . .	134
9.2	Reamintire a definiției reproductivității . . . . .	138
9.3	Metode numerice pentru calcularea reproductivității . . . . .	141
9.3.1	Discretizarea problemei integrale a valorilor proprii . . . . .	141
9.3.2	Serii Fourier: cazul general periodic . . . . .	141
9.3.3	Serii Fourier: cazul sinusoidal . . . . .	142
9.3.4	Aplicarea teoriei lui Floquet . . . . .	146
9.4	Bolile transmise prin vectori . . . . .	147
9.4.1	Malarie . . . . .	147
9.4.2	Chikungunya în Réunion . . . . .	150
9.5	Alte aplicații . . . . .	154

9.6	Anexă . . . . .	156
<b>10</b>	<b>Modele cu un factor periodic simplu</b>	<b>158</b>
10.1	Introducere . . . . .	158
10.2	Calculule . . . . .	161
10.3	Formule aproximative . . . . .	163
10.4	Un model S-E-I-S cu o perioadă de latență fixă . . . . .	164
10.5	Concluzie . . . . .	170
<b>11</b>	<b>Rezonanța ratei de creștere</b>	<b>172</b>
11.1	Introducere . . . . .	172
11.2	Teoria perturbativă: formule de ordinul întâi . . . . .	175
11.2.1	Rata de creștere inițială ca valoare proprie . . . . .	175
11.2.2	Formule perturbative de ordinul întâi pentru rata de creștere . . . . .	177
11.3	Formula de ordinul doi și rezonanța . . . . .	179
11.4	Exemple . . . . .	182
11.4.1	Modelul periodic S-I-R . . . . .	182
11.4.2	Modelul periodic S-I-R cu o perioadă fixă de infecție . . . . .	183
11.4.3	Modelul periodic S-E-I-R . . . . .	185
11.4.4	Modelul periodic S-E-I-R cu o perioadă de latență fixă . . . . .	187
11.4.5	Model periodic S-E-I-R cu o perioadă de latență distribuită conform unei distribuții Gamma . . . . .	189
11.5	O mie și unul de modele periodice . . . . .	190
11.6	Anexă: valoarea totală de reproducere . . . . .	192
<b>12</b>	<b>Modelul lui Kermack și McKendrick pentru ciuma</b>	<b>193</b>
12.1	O ajustare înșelătoare . . . . .	193
12.2	Ciuma bubonică în Bombay . . . . .	195
12.3	Valorile parametrilor . . . . .	196
12.4	Caracter sezonier . . . . .	199
12.5	Reproductivitatea unui tip în modele cu sezonalitate . . . . .	207
12.6	Dinamica lent-rapidă și modelul S-I-R . . . . .	211
12.7	Concluzie . . . . .	212
<b>13</b>	<b>Mărimea finală a epidemiilor cu caracter sezonier</b>	<b>213</b>
13.1	Modelul periodic S-I-R . . . . .	213
13.2	Simulări numerice . . . . .	216
13.3	Teoreme de prag . . . . .	222
13.3.1	Sistem periodic S-I-R . . . . .	222
13.3.2	Sistemul periodic S-E-I-R . . . . .	224

<b>14 Mărima finală a epidemiilor într-un mediu periodic de amplitudine redusă</b>	<b>228</b>
14.1 O epidemie de denga în Réunion . . . . .	228
14.2 Formula exactă pentru coeficientul de corecție . . . . .	231
14.3 Formule aproximative . . . . .	232
<b>15 Mărima finală a epidemiilor într-un mediu periodic de înaltă frecvență</b>	<b>237</b>
15.1 Introducere . . . . .	237
15.2 Unele simulări . . . . .	238
15.3 Proximitatea mărimilor finale . . . . .	241
<b>16 Modele pentru boli endemice</b>	<b>245</b>
16.1 Persistența unui model endemic . . . . .	245
16.2 Doi agenți patogeni competitivi . . . . .	248
16.3 Anexă: sisteme pozitive . . . . .	250
<b>III Modele stocastice cu coeficienți periodici</b>	<b>252</b>
<b>17 Probabilitatea de extincție într-un mediu periodic</b>	<b>253</b>
17.1 Un tip de persoane infectate . . . . .	253
17.2 Mai multe tipuri de persoane infectate . . . . .	257
17.3 Un model epidemiologic simplu pentru rujeolă în Franța . . . . .	266
17.4 Reintroducerea speciilor în biologia conservării . . . . .	271
17.5 Concluzie . . . . .	274
17.6 Anexă: sisteme cooperative periodice . . . . .	275
<b>18 Probabilitatea de extincție într-un mediu periodic lent</b>	<b>277</b>
18.1 Un tip de persoane infectate . . . . .	277
18.1.1 Calcul preliminar . . . . .	279
18.1.2 Cazul $T \rightarrow 0$ . . . . .	280
18.1.3 Cazul $T \rightarrow +\infty$ . . . . .	280
18.1.4 Exemplu . . . . .	283
18.1.5 Legătura cu „ratele” . . . . .	285
18.2 Mai multe tipuri de persoane infectate . . . . .	286
18.2.1 Modelul . . . . .	287
18.2.2 Exemplu . . . . .	290
18.2.3 Generalizare . . . . .	294
18.2.4 Concluzie . . . . .	296



---

<b>19 Modelul stocastic S-I-S într-un mediu periodic</b>	<b>297</b>
19.1 Modelul . . . . .	297
19.2 Calcule analitice . . . . .	299
19.2.1 Ecuația cu derivate parțiale Hamilton-Jacobi . . . . .	299
19.2.2 Orbită heteroclinică . . . . .	307
19.3 Calcule numerice . . . . .	315
19.4 Observații . . . . .	320
19.5 Anexă . . . . .	322



Această carte oferă o introducere în modelarea matematică a epidemiilor. Originile acestui subiect datează din secolul al XVIII-lea, dar pandemia de coronavirus a fost cea care l-a readus în prim-plan.

Prima parte se referă la modelele clasice S-I-R și S-E-I-R și, în special, la determinarea dimensiunii finale și a vârfului epidemic. Reproductivitatea  $\mathcal{R}_0$  joacă rolul de parametru critic. Epidemia apare numai dacă acest parametru este mai mare decât 1. Epidemia dispare dacă fracțiunea de populație vaccinată este mai mare decât un prag ușor de calculat pe baza acestui parametru. Celelalte două părți ale cărții se ocupă de influența anotimpurilor asupra răspândirii epidemiilor și a persistenței bolilor endemice, fie din punct de vedere determinist, fie din punct de vedere stocastic.

Această carte este una dintre puținele în limba română care prezintă în detaliu modelarea matematică a epidemiilor. Se adresează studenților și absolvenților și tuturor celor pentru care pandemia de coronavirus a stârnit curiozitatea pentru modelarea epidemiilor.

---

D. Maxin, F. Munteanu, F. Avram,  
P. Georgescu, I. Stoleriu, A. Halanay

---

ISBN : 979-10-343-0320-5



20€