Ann. Soc. belge Méd trop.
1995, 75, 257-272

APPORT D'UN MODELE MATHEMATIQUE DANS LE CONTROLE D'UNE PARASITOSE: CAS DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A *TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE*

par

J.F. JUSOT[1], S.J. DE VLAS[2], G.J. VAN OORTMARSSEN[2] & A. DE MUYNCK[1]

[1] *Institut de Médecine Tropicale (IMTA), Service d'Epidémiologie, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen 1, Belgique*
[2] *Centre for Decision Sciences in Tropical Disease Control (CDTDC), Department of Public Health, Erasmus University Rotterdam, P.O. Box 1738, NL-3000 DR Rotterdam, Pays Bas*

Résumé — *Trypanosoma brucei gambiense* (agent de la maladie du sommeil), transmis par la mouche tsé-tsé (*Glossina spp.*) est mortel en l'absence d'un traitement rapide et adéquate. L'endémie était bien controlée dans les années 60. Mais depuis les années 70, la maladie est réapparue dans ses anciens foyers, ayant des niveaux de prévalence inquiétants. La modélisation mathématique représente un outil de base pour formuler une stratégie optimale afin de contrôler ces recrudescences. Nous présentons un modèle déterministe appliqué à la transmission de la trypanosomiase entre hôtes humains et vecteurs en situation naturelle. Le modèle prédit, avec les paramètres quantifiés d'après les données de la littérature, un état d'équilibre stable avec des prévalences très élevées: environ 95% des humains et 27% des glossines seraient infectés. Le modèle montre que l'épidémie évolue lentement au début et met longtemps avant d' atteindre un état d'équilibre. Ceci donne assez de temps aux communautés touchées pour migrer vers des régions saines. Cette conséquence rend improbable la survenue de situations aussi catastrophiques. Le calcul du taux de reproduction de base R_0, le nombre d'infections entraînées par un sujet infecté au cours de sa vie, avec des valeurs élevées, suggère que des efforts considérables doivent être faits afin de diminuer la transmission à des niveaux où la maladie ne peut se maintenir dans la population. La proportion minimale de glossines à éliminer par piégeage ou pulvérisations a été calculée. Dans presque toutes les situations, plus de 90% des glossines doivent être détruites, chiffre qui est en accord avec les résultats de la lutte sur le terrain. Le modèle présenté peut être considéré comme un point de départ à l'élaboration d'un modèle de simulation complet qui interviendrait dans la prise de décision et dans le contrôle de la trypanosomiase.

KEYWORDS: *Trypanosoma brucei gambiense*; *Glossina*; Modelling; Control.

Introduction

La trypanosomiase humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil représente un danger mortel pour celui qui en est atteint. Et si traitement il y a, trop tardif, il entraîne de graves séquelles, parfois la mort. A présent, Kuzoe (23) évalue à 50 millions le nombre d'Africains exposés à cette parasitose. Son cycle est bien connu. Le parasite responsable, *Trypanosoma brucei gambiense* (*T.b.gambiense*) pour la forme centro- et ouest africaine, est transmis par la mouche tsé-tsé. La transmission est très complexe au regard de ses mécanismes.

Auteur correspondant: Prof. A. De Muynck, IMT, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen 1, Belgique (Fax 32-3-216.14.31, E-mail ademuynck@epidemiol.itg.be).

Pourtant, la THA est en recrudescence depuis les années 70. Plusieurs auteurs, tout en tirant la sonnette d'alarme, en attestent dans différents pays: par exemple en Ouganda, au Congo et au Tchad (21-27). La situation au Zaïre est dramatique où Ruppol, cité par Kuzoe (23), observait déjà en certains endroits une fréquence de 18% en 1977; le chiffre sans précédent de plus de 10 500 nouveaux cas a été atteint en 1986; depuis lors cette incidence a fortement augmenté. Bien que les mesures de lutte du début de siècle aient été couronnées de succès, le relâchement de la surveillance a conduit au réveil d'anciens foyers (22). Peut-on prédire l'évolution épidémiologique des nouvelles flambées et en anticiper l'importance? Comment la THA peut-elle se maintenir à long terme dans un foyer donné? Quelles sont les principales voies à suivre dans le but de réduire la maladie dans un foyer? La modélisation peut répondre de manière rationnelle à ce type de questions.

Les raisons qui incitent à élaborer un modèle sont aussi bien d'ordre scientifique qu'opérationnel. Des modèles appliqués à la THA et décrits par Gettinby (12) existent déjà. Cependant, ils sont rares: le modèle causal de l'IMTA (6) constitue une approche qualitative; sur le plan quantitatif, ceux d'Habtemariam (15), de Milligan (29) et de Baker (3) intéressent la médecine vétérinaire et celui de Dransfield (9), uniquement l'entomologie. D'après ce que nous connaissons, le seul modèle mathématique qui prend en compte la population humaine est celui de Rogers (36). Son modèle est très général dans sa conception, incluant quatre espèces de trypanosomes et les deux populations humaine et animale.

Dans ce travail-ci, nous présentons un modèle déterministe dans lequel nous nous intéressons tout particulièrement à la sous-espèce *gambiense*. Nos efforts se sont portés sur la recherche de valeurs réalistes pour les paramètres, et nous distinguons quatre espèces de glossines qui peuvent être impliquées dans les flambées actuelles.

Structure du modèle mathématique

Conditions principales

Le choix du modèle quantitatif s'est porté sur un modèle déterministe. Il comporte des compartiments qui correspondent à des sous-populations d'hôtes et de vecteurs. Il utilise des équations différentielles pour déterminer les changements de ces sous-populations dans le temps. Les variables du modèle sont présentées dans le tableau 1.

TABLEAU 1
Variables du modèle mathématique

	Population humaine		Population de glossines [a]
P	Proportion de sujets non infectés	G_p	Population de glossines
Y	Proportion de sujets infectés		
J	Proportion de sujets infectés non infectants	G_j	Population de glossines parasitées
I	Proportion de sujets infectés infectants	G_i	Population de glossines infectantes

A noter que: $Y = I + J$, $P + J + I = P + Y = 1$ et $G_p + G_j + G_i = 1$.
[a] En fait, nous considérons la population de glossines en activité de piqûre (explications dans le texte).

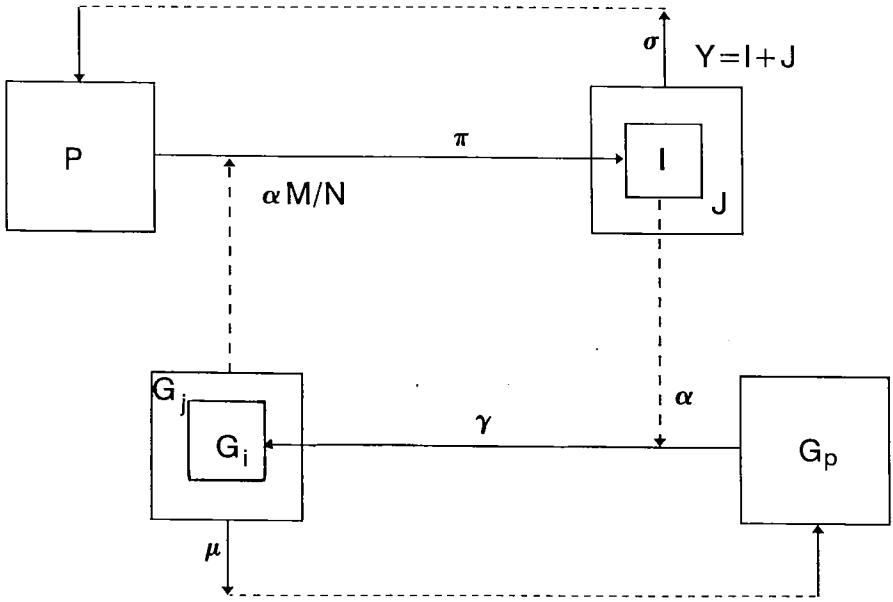
La figure 1 donne une vue schématique des changements dans les composants du modèle. Dans la partie suivante, nous décrivons les principales conditions du modèle.

Après un repas sanguin infectant, les glossines G_p peuvent devenir infectées (G_j = glossines infectées avec des formes procycliques). Quand l'infection est un succès, il s'est écoulé un délai τ entre le moment de l'ingestion du (des) trypanosome(s) formes procycliques (dans l'intestin moyen) et celui où ils se trouvent dans les glandes salivaires sous forme métacyclique infectante (27) (G_i = glossines infectantes). Les stades G_j et G_i se suivent de façon chronologique. La glossine peut mourir à un taux (μ).

Une autre condition importante du modèle est que, un sujet infecté avec une proportion (Y) peut présenter deux états alternés: infectant ou non. Donc, nous considérons respectivement I et J comme des proportions constantes dans le temps, $I = \omega Y$ et $J = (1 - \omega) Y$.

Dans ce modèle, nous évaluerons d'abord la dynamique de la transmission dans une situation naturelle. Ensuite, l'effet de la lutte antivectorielle sera analysé à l'état d'équilibre.

Figure 1: Structure du modèle mathématique appliqué à la transmission de la trypanosomiase africaine.



D'une part, il est supposé que les sujets infectés $Y = (I + J)$ présentent alternativement un état infectant (I) et non infectant (J). D'autre part, les glossines infectées (G_j) et les glossines infectantes (G_i) représentent deux états successifs. Les autres variables et paramètres du modèle sont expliquées respectivement dans les tableaux 1 et 2.

En situation naturelle, nous supposons que le changement de la proportion de sujets infectants, dans le temps, est égal à :

$$dI(t)/dt = \omega(\alpha\pi M/N) * (1 - I(t)/\omega) * G_i(t) - \sigma I(t) \qquad (1a)$$

Les nouvelles infections dans la population humaine sont le résultat du nombre de contacts entre individus et glossines, indiqué par $\alpha M/N$ piqûres/homme/jour où α est le nombre de piqûres/glossine/jour, où M et N sont respectivement les effectifs totaux de la population de glossines et humaine, de la proportion de sujets susceptibles $P = (1 - I/\omega)$, de la proportion G_i de glossines infectantes et de la probabilité π du succès parasitaire chez un sujet susceptible piqué par une glossine infectante. Une proportion ω des sujets infectés est infectante pour la glossine. Une proportion des sujets infectés va décéder avec un taux de mortalité σ, en l'absence de traitement. La survie moyenne est égale à $1/\sigma$.

Le changement de la proportion de glossines infectantes dans le temps est donné par :

$$dG_i(t)/dt = \gamma\alpha * I(t\text{-}\tau) * G_p(t-\tau) * e^{-\tau\mu} - \mu G_i(t) \qquad (1b)$$

Les nouvelles infections dans la population de glossines sont le résultat du nombre de piqûres/glossine/jour α, de la proportion de sujets infectants $I(t-\tau)$ et de glossines $G_p(t-\tau)$ après un délai τ, fixe, pendant lequel la glossine infectée devient infectante avec une probabilité γ. Les glossines infectantes, G_i, vont disparaître avec un taux de mortalité μ. Elles ont une longévité moyenne égale à $1/\mu$.

Equations à l'équilibre

Malheureusement, les équations (1a) et (1b) sont trop compliquées à résoudre lorsque I et G_i sont exprimées en fonction du temps t. Nous pouvons seulement évaluer ce système dynamique d'équations en supposant que les populations humaines, de glossines et leur infection trypanosomienne ne changent pas dans le temps, mais évoluent vers un certain état d'équilibre; nous disons que le système est dans une situation d'évolution vers un équilibre stable. Sans interventions (« situation naturelle »), on peut supposer qu'un foyer donné peut atteindre un tel état d'équilibre.Dans un état d'équilibre, nous pouvons donc écrire :

$$dI/dt = dG_i/dt = 0;$$
$$I(t-\tau) = I(t) = I;$$
$$G_p(t-\tau) = G_p(t) = G_p;$$
$$G_i(t) = G_i;$$
$$G_j(t) = G_j$$

Nous pouvons déduire pour J:

$$J = I(1 - \omega)/\omega \qquad (2a)$$

et

$$G_i = \gamma\alpha I * G_p * e^{-\tau\mu}/\mu \qquad (2b)$$

A l'équilibre, (1a) et (1b) deviennent respectivement:

$$(\alpha\pi M/N)(\omega - I)\,G_i - \sigma I = 0$$

et

$$\gamma\alpha\,(e^{-\tau\mu} - G_i)\,I - \mu G_i = 0.$$

Cette dernière formule se calcule à base de l'équation $[G_i + G_j + G_p = 1]$.

Les valeurs à l'équilibre I^* et G_i^* peuvent maintenant être calculées. La figure 2 indique que cet équilibre est stable. La condition à la présence pour un point d'équilibre, autre que le point trivial $I^* = G_i^* = 0$, est

$$R_0 = \alpha^2\gamma\pi\omega M e^{-\tau\mu}/(\mu\sigma N) > 1, \tag{3}$$

et par conséquent:

$$I^* = \mu\omega\,(R_0 - 1)/(\alpha\gamma\omega + \mu R_0) \tag{4a}$$

$$G_i^* = \sigma N(R_0 - 1)/(\sigma N R_0\, e^{\tau\mu} + \alpha\pi M) \tag{4b}$$

R_0, appelé encore « taux de reproduction de base », signifie le nombre de nouveaux sujets infectants entraînés par un sujet infecté pendant sa période infectante, comme l'expliquent Dietz (8), Anderson & May (2) et Rogers (38). Obtenir $R_0 < 1$, c'est remplir la condition pour que l'infection disparaisse spontanément, jusqu'à ce que $I^* = G_i^* = 0$ soient finalement atteints.

Dans la partie suivante, nous calculerons les R_0, de I^* et de G_i^*, pour les différentes valeurs des paramètres, obtenus à partir de la littérature. Ensuite, nous ferons varier certains paramètres du modèle dans le but de connaître les valeurs abaissant le R_0 en dessous de 1, c'est à dire empêchant l'infection de persister dans la population à risque. A la vue de ces résultats, nous discuterons les moyens de contrôle envisageables dans le cadre de la lutte contre la THA.

Valeurs des paramètres choisis

L'élaboration d'un modèle passe par le choix de paramètres qui soient pertinents et mesurables sur le terrain. Un comité d'experts (32) a dressé l'état des connaissances des paramètres les plus importants. A leur instar, nous avons effectué la même démarche accompagnée par le souci de chercher un éventail de valeurs le plus large possible afin de rendre notre modèle plus réaliste et plus robuste. Les valeurs des différents paramètres et

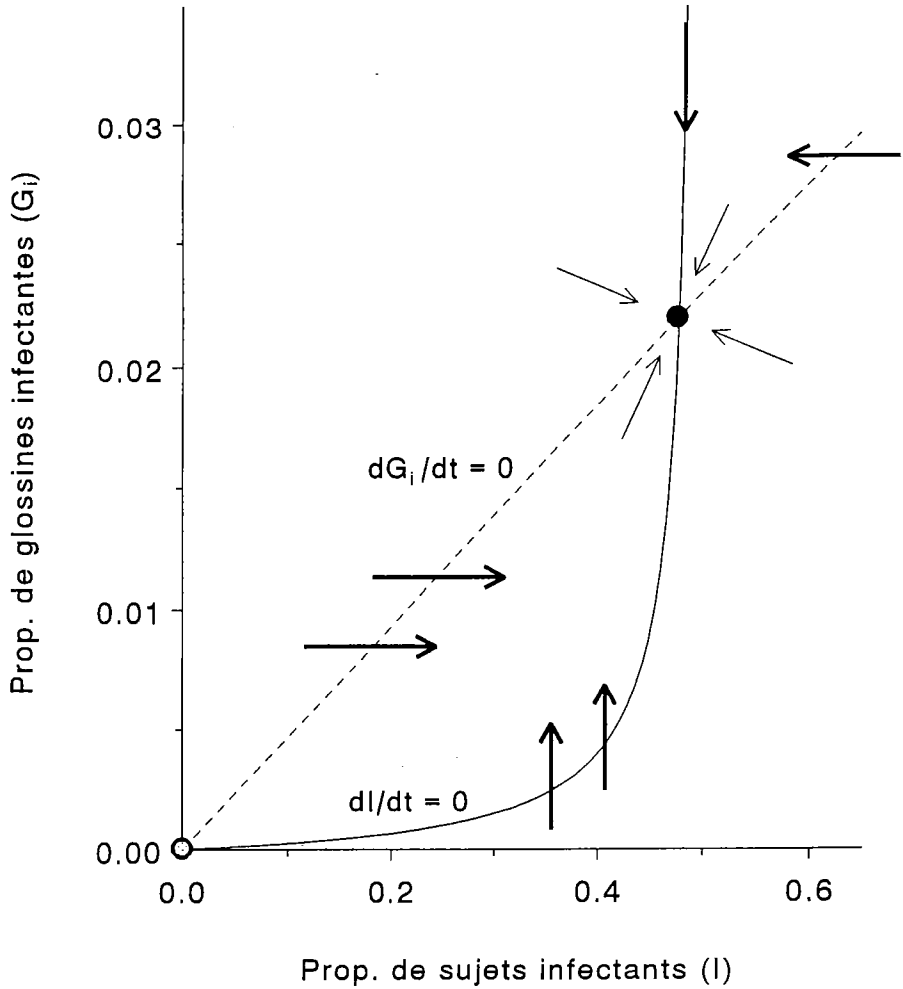
TABLEAU 2
Valeurs des différents paramètres du modèle, d'après les résultats de la littérature

Paramètres	Définition	Valeurs				Références
N	Effectif de la population humaine	300				(36)
M	Effectif de la population de glossines	5000				(36)
α	Fréquence quotidienne de repas sanguin	0.25				(37)
π	Probabilité de succès parasitaire dans l'hôte	0,53				(11; 41)
ω	Proportion de sujets infectants parmi les infectés	0,50				(30)
σ	Mortalité quotidienne des sujets infectés	0.00235[b]				(13)
		G.p[a]	G.t	G.m	G.f	
τ	Durée du cycle de *T.b.gambiense* dans la glossine (jours)	35	25	30	30	(40; 4)
μ	Mortalité quotidienne de la glossine	0,028	0,0046	0,022	0,029	(5; 16, 17)
γ	Probabilité pour une glossine de devenir infectant après un repas infecté	0,014	0,009	0,019	0,005	(26, 28; 1)

[a] Respectivement, *Glossina palpalis*, *G. tachinoides*, *G. morsitans* et *G. fuscipes*.
[b] Voir figure 6.

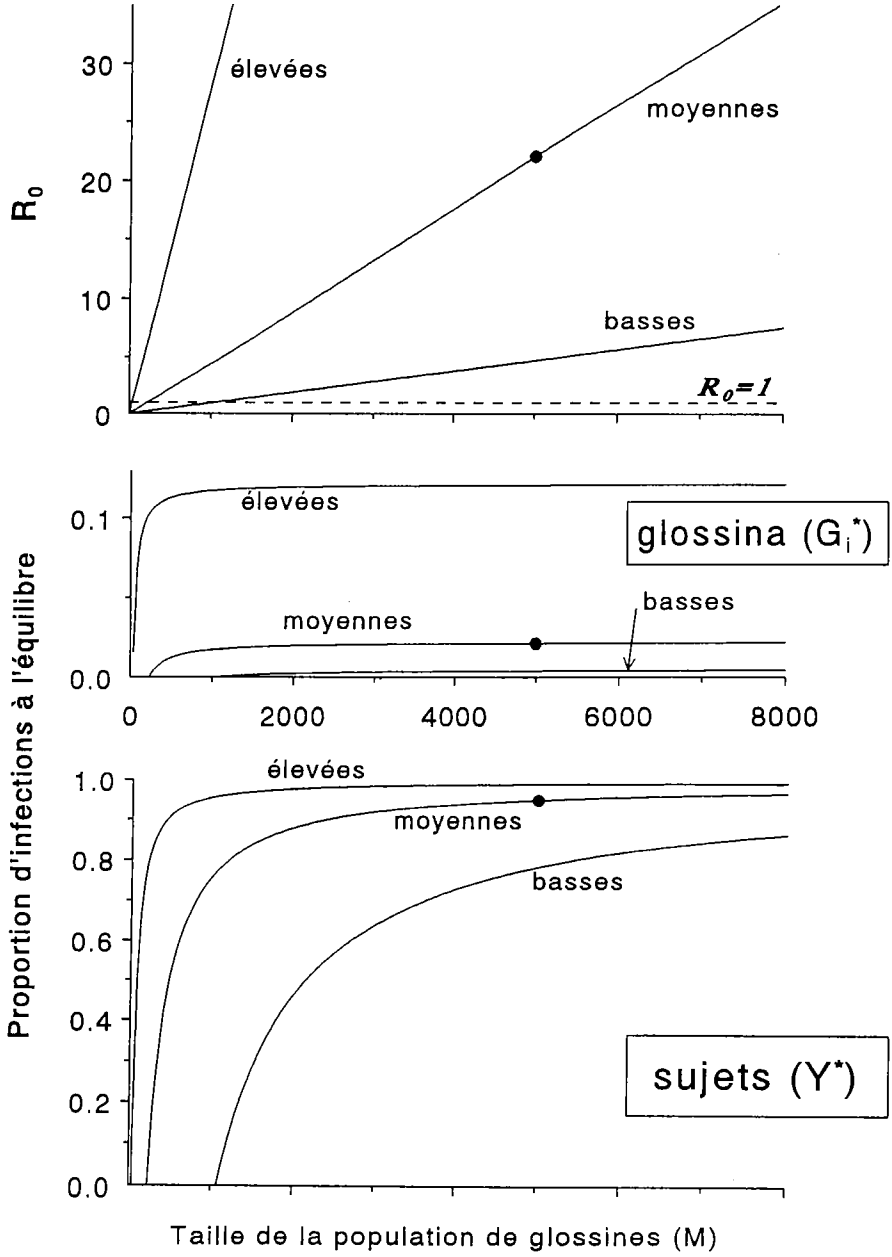
leurs références figurent dans le tableau 2. Puisque les valeurs pour *Glossina palpalis gambiensis (G.p.g)* mentionnées en (26) sont basées sur de petits effectifs en laboratoire, d'importantes différences peuvent se produire d'une souche à l'autre, nous avons pris une estimation conservatrice de 0,014 pour *G.p.g.*

Figure 2: Changement des proportions chez les hôtes vecteurs et humains, infectants pour la maladie du sommeil (« phase-plane diagram »).



Les flèches grasses représentent le flux quand seulement la prévalence des glossines (ligne solide) change, ou seulement lorsque celle des humains (ligne pointillée) change. Dans cette figure, nous utilisons les valeurs du tableau 2, spécifiquement pour *Glossina palpalis*. Il est nettement visible que le système évolue vers un équilibre stable (point noir), matérialisé par les flèches fines. Le point trivial, pas d'infection ni chez les glossines, ni chez les humains (point clair) est clairement instable.

Figure 3 : Sensibilité du modèle sur le changement de certaines valeurs des paramètres.



Effet de valeurs alternées de la densité de glossines, *M*, de la capacité vectorielle intrinsèque, γ, et du taux de mortalité, μ, sur la transmission de la maladie du sommeil avec le vecteur *Glossina palpalis*. Relations entre *M* et le taux de reproduction de base R_0 a), la proportion à l'équilibre de sujets infectés Y^* b) et celle de glossines infectantes G_i^* pour trois valeurs différentes de γ et de μ. Des conditions de transmission élevées correspondent à une valeur de $\gamma = 0{,}030$ and $\mu = 0{,}015$, des conditions moyennes comportent $\gamma = 0{,}014$ et $\mu = 0{,}028$ (tableau 2), et pour les basses ont une valeur $\gamma = 0{,}0065$ et $\mu = 0{,}04$. Les autres paramètres du tableau 2 voient leurs valeurs inchangées. Les valeurs de R_0 inférieures à 1 (ligne discontinue) indique qu'il n existe pas d'équilibre. Le point correspond à la situation représentée en figure 2 et à l'exemple du texte.

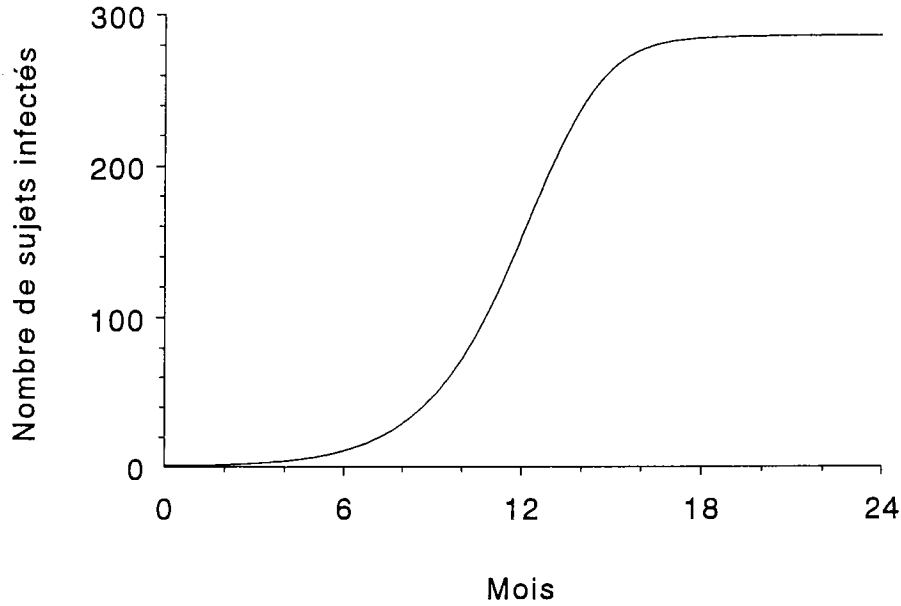
Application du modèle à G. palpalis

Dans la figure 2, nous avons présenté les implications du modèle à travers l'exemple de *G. palpalis*, l'un des vecteurs principaux de la transmission de la maladie du sommeil. Dans ce cas, R_0 est égal à 22,0 d'après « l'équation trois », ce qui indique que l'infection peut persister dans la population. D'après les équations 4a et 4b, les valeurs à l'équilibre correspondantes sont $I^* = 0{,}476$ et $G_i^* = 0{,}021$.

Nous pouvons déduire des équations 2a et 2b les valeurs de J^* et G_j^* qui sont respectivement égales à 0,476 et 0,035. Ces résultats peuvent paraître surprenants : ils montrent une prévalence de sujets infectés très élevée ($Y^* = I^* + J^* = 0{,}952$) avec seulement une proportion faible de glossines infectantes ($G_i^* = 0{,}056$).

Pour explorer le fonctionnement du modèle, nous étudions l'effet de différentes valeurs de trois paramètres sur l'état d'équilibre et R_0 selon la densité de glossines (M), la capacité vectorielle intrinsèque (γ) et le taux de mortalité des glossines (μ). Ces paramètres, qui traitent tous de la population de glossines, ont des valeurs provenant d'un éventail large de valeurs possibles. La figure 3 distingue trois conditions de transmission différentes,

Figure 4 : Evolution d'une épidémie dans un foyer avec 300 individus, en supposant qu'une personne est infectée au temps 0.



Le nombre de sujets infectés, ($N.Yt$), est une fonction du temps t, en mois. Les calculs ont été faits à partir du modèle et les valeurs des paramètres du tableau 2 et *Glossina palpalis*.

déduites des valeurs extrêmes et moyenne tirées de la littérature. Par exemple, la situation décrite précédemment en utilisant les valeurs moyennes de *G. palpalis* (tableau 2) est caractérisée par des points. Il apparaît que, dans presque tous les cas, la persistance de l'infection ($R_0 > 1$) est très probable (fig. 3a). Même de petites populations de glossines (à partir de 1100 glossines) et des conditions de transmission relativement défavorables permettent l'établissement de l'infection dans la population humaine et vectorielle. Nous pouvons voir que les niveaux d'infection chez les glossines sont très dépendants de γ et de μ (fig. 3c). Par ailleurs, la proportion de glossines infectantes est très peu sensible aux tailles M, sauf si celles-ci sont très petites. On peut facilement déduire, d'après l'équation 4b, que, pour des valeurs élevées de M, G_i^* est approximativement égale à $e^{-\tau\mu}(1+\mu/\alpha\gamma\omega)^{-1}$.

La figure 3b montre que, globalement, la proportion de sujets infectés (Y^*) atteint facilement des valeurs très élevées. Le modèle suggère que la plupart des humains deviennent infectés en situation naturelle avec des densités de glossines considérables. Bien que des prévalences de l'infection de plus de 90%, chez l'homme, aient été réellement découvertes au début de ce siècle, si nous nous conférons à la mise au point de Muraz (33). Nous devons cependant signaler que nos valeurs calculées seront (quelque peu) différentes du fait de certaines conditions du modèle qui ne sont pas vraiment réalistes dans ces situations extrêmes (voir discussion).

La figure 4 décrit, à travers un exemple, comment des prévalences élevées peuvent être atteintes. Le début se fait avec une personne infectée dans un foyer de 300 sujets, une seconde personne est infectée après environ deux mois et demi. Après 4 mois, 4 sujets sont infectés et après seulement 7 mois, 15 personnes (soit 5% de la population). Après ce délai, l'épidémie s'accélère et un chiffre maximum de 286 individus (95%) est atteint après 20 mois, en l'absence d'intervention et d'autres mécanismes. Le démarrage relativement lent de l'épidémie donne le temps de partir ou de fuir pour les personnes de cette communauté, avant qu'elle n'atteigne une situation catastrophique. Un tel comportement migratoire est la réaction naturelle des populations traditionnelles pour éviter cette menace.

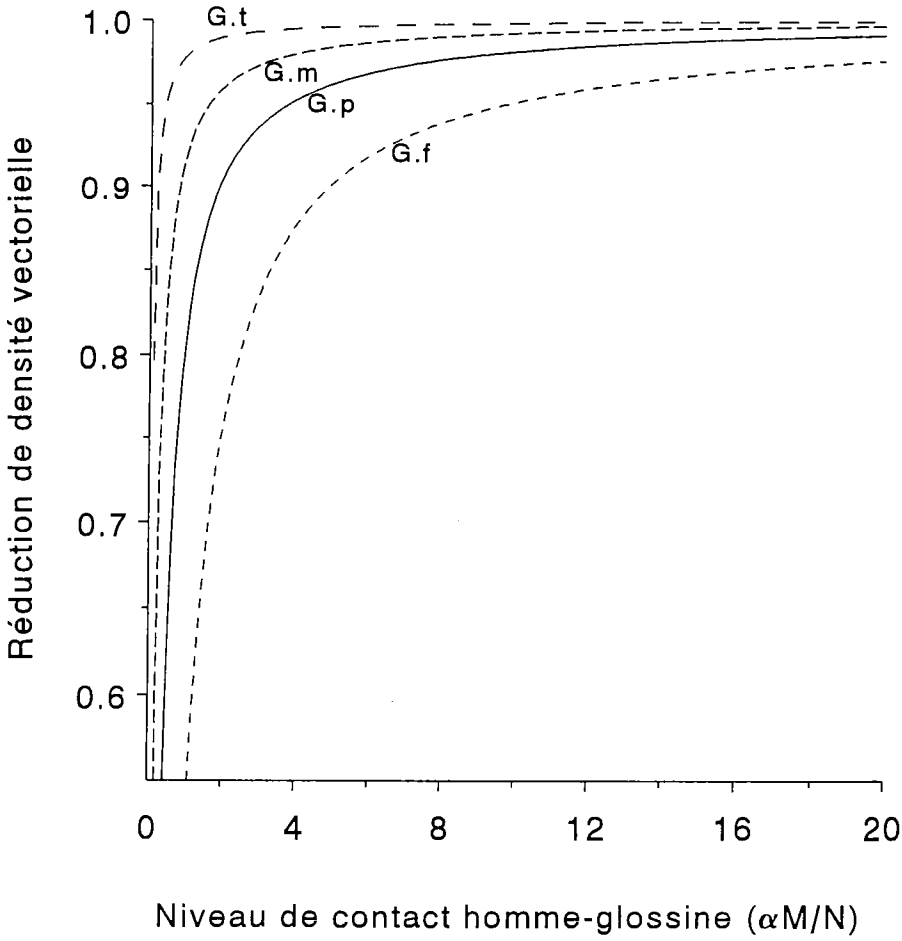
Discussion

Les résultats du modèle sont en accord avec les données épidémiologiques du terrain

D'abord, les prévalences dans la population humaine données par le modèle sont à considérer avec discernement. Nous supposons que tous les individus ont le même risque de s'infecter. Mais ceci ne correspond pas avec la réalité, car même dans de petites populations, des différences considérables dans les niveaux d'exposition de différents hôtes sont possibles: quelques personnes sont à haut risque, d'autres pas du tout (18). Ainsi, des prévalences de plus de 80% trouvées comme telles en figure 3b et en figure 4, pourraient concerner seulement une certaine proportion de la population qui est réellement exposée dans un foyer.

Quoiqu'il en soit, de telles valeurs ne sont pas impossibles du tout. Des taux de prévalences de l'infection élevés ont en effet déjà été signalés, par

Figure 5: Pourcentage de réduction de densité de vecteurs nécessaire pour obtenir $R_0 < 1$.



Ceci correspond à l'impossibilité pour l'infection de se maintenir dans la population humaine et vectorielle, en fonction du niveau de contact homme-glossine. Dans la figure, les courbes intéressent les résultats pour les quatre espèces de glossines, *Glossina tachinoides*, *G. morsitans*, *G. palpalis* et *G. fuscipes*. Toutes les valeurs des paramètres sont tirées du tableau 2.

exemple, en 1928 avec des villages autour de 60% par Muraz (33). Au Cameroun, Jamot (19) trouve un taux global de 80% dans 46 villages visités en 1925. Ce même auteur (20), en 1935, trouve également des taux élevés au Soudan compris entre 21 et 42%. Les examens d'alors étaient la goutte épaisse ou la ponction ganglionnaire. Aussi, ces prévalences de l'infection pourraient correspondre à des proportions de sujets infectants (I dans le modèle) puisque le trypanosome est présent à des parasitémies détectées par la goutte épaisse, donc supérieures à celles détectées par un examen comme la minicolonne. Mais elles pourraient être probablement sous-estimées, pour certaines le double, dans le modèle ($Y = I/\omega$). Récemment, l'équipe du bureau contre la trypanosomiase (Zaïre) a trouvé un taux de prévalence de 72% dans un village du Bandundu (10).

Cependant, il faut s'attendre à ce que de telles prévalences soient probablement rarement atteintes en réalité. Dans le passé, les populations ont adopté certains comportements actifs pour éviter de tels niveaux dévastateurs de l'infection. A partir de certains niveaux de taux de prévalence, la population migre vers des régions moins hostiles, comme le constate Morris (31) dans une revue de la littérature consacrée à la description historique de la maladie. Les phénomènes migratoires sont souvent retrouvés dans des situations épidémiques. De Muynck (7) décrit les conséquences d'une épidémie dans le foyer de Fankana-Kalaketini (Zaïre) sur les mouvements de population engendrés, avec notamment le déplacement d'un marché décidé par les autorités du village. La figure 5 avance la possibilité de la migration comme étant une stratégie d'éviter la maladie dans la mesure où le début de l'épidémie est lent. Actuellement, un modèle complet devrait inclure le comportement migratoire des populations dans un foyer donné et l'incidence seuil de l'infection qui provoque le départ des individus d'un foyer.

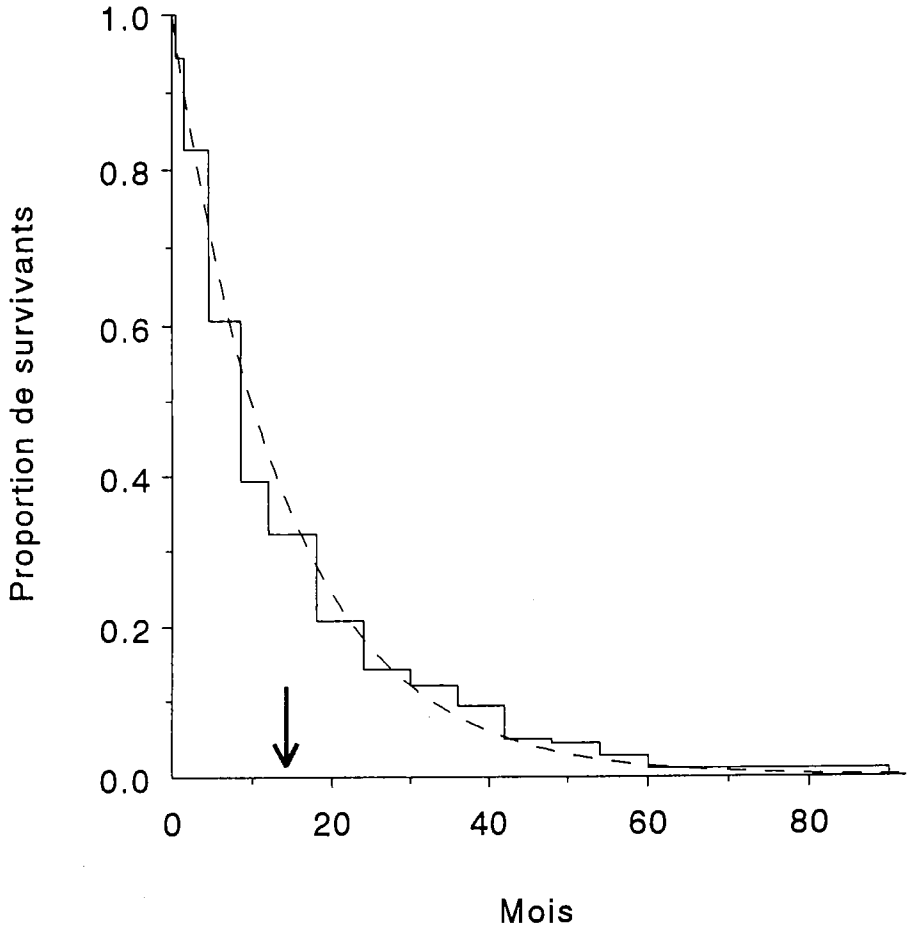
Nous pouvons avancer que les migrations sont aussi une cause de l'expansion de la maladie dans des régions plus grandes (33-35). Probablement, les prévalences élevées rapportées par Muraz (33) concernent des villages de haute endémicité après que bon nombre de personnes (presque tous les sujets sains) soient parties. De plus, nous pensons que des populations vivant dans des zones infestées ou à risque ont un comportement naturel de prévention, en se déplaçant régulièrement dans le temps. Par ailleurs, au cours de ce siècle, le piégeage ou les pulvérisations et les possibilités d'un dépistage-traitement efficace ont diminué la probabilité de telles prévalences élevées qui auraient pu effectivement se produire.

Nous devons néanmoins reconsidérer avec attention les prévalences catastrophiques, prédites comme telles par notre modèle, à nouveau possibles. Nombreux sont ceux qui signalent des recrudescences de la maladie depuis les années 70. Au Tchad, Stanghellini (39) note une réapparition de la THA entre 1985 et 1987 avec des taux de prévalence d'environ 15% dans certains villages, alors qu'entre 1954 et 1967, Nebout (34) montrait que les indices de contamination nouvelle étaient en diminution. Jannin (21) signale une recrudescence au Congo. Toutes ces recrudescences viennent s'ajouter à celles rapportées par Janssens (22) à la fin des années 60 : la Gambie triple pratiquement le nombre de cas en deux ans ; la Guinée Bissau connaît une épidémie de 111 cas sur l'ensemble de la population ; la situation se dégrade au Soudan. Les causes avancées sont nombreuses : dégradation de la situation économique après la décolonisation, conflits, famines, etc. Janssens (22) avance le relâchement de la surveillance des foyers, en partie par le manque de ressources humaines, réorientées vers d'autres endémies jugées plus importantes, comme au Nigéria. La trypanosomiase ne représentait plus (et ne présente toujours pas) une grande priorité en matière de santé publique.

Comparaison avec les résultats de la lutte antivectorielle

La figure 5 montre clairement que le piégeage, pour les quatre espèces de glossines, doit être extrêmement intense dans le but de les contrôler. Notre

Figure 6: Survie de 183 patients atteints de THA et incomplètement traités.



Les observations (représentées en escaliers par la technique de Kaplan-Meier) sont fournies par les données de Greggio (référence 13, tableau de la page 721). La ligne pointillée représente le meilleur ajustement sur une courbe exponentielle ($\sigma = 0{,}00235$). La flèche indique la survie moyenne.

modèle prédit que plus de 90% de la population totale des glossines doivent être détruites. Ces résultats sont très proches de ceux constatés sur le terrain. Lancien (24) trouve que seulement après une réduction d'au moins 99% de glossines après piégeage dans le foyer de Busoga (Ouganda), aucun nouveau cas de maladie du sommeil n'a pu être détecté. Il est à noter que cette réduction de glossines par piégeage peut être une sous-estimation de la réduction de la population totale du foyer, car la région n'est probablement pas totalement couverte par les pièges.

Réflexions à propos de la structure et des caractéristiques du modèle

Notre modèle est comparable à celui de Rogers (36). En plus de *Trypanosoma brucei* retrouvé chez l'homme, Rogers incluait deux espèces de trypanosomes de mammifères: *Trypanosoma vivax* et de *Trypanosoma congolense* pour le réservoir animal. Il était particulièrement intéressé par le rôle du réservoir animal dans la transmission et concluait que ce réservoir est nécessaire au maintien de l'infection dans la population humaine. Quoiqu'il en soit, nous trouvons, sans prendre en compte un potentiel réservoir animal, qu'un équilibre stable de l'infection dans les populations humaine et vectorielle peut s'établir facilement.

Une différence importante entre le modèle de Rogers et le notre réside dans l'interprétation du mécanisme limitant représenté par σ. Rogers prend en considération la guérison spontanée, laquelle est inhabituelle selon nous, et nous préférons prendre en compte la létalité de la maladie. Parce que nous supposons que le nombre de décès est équivalent à celui des naissances, en termes de modélisation, ces deux phénomènes conduisent exactement aux mêmes équations: dans les deux cas, un passage de l'état d'infecté (Y) à l'état de susceptible (P) avec le taux σ. La différence entre le taux de guérison de Rogers et notre taux de mortalité de la fig. 6 est l'une des raisons principales des différences dans les valeurs de R_0 des deux travaux.

Le traitement continu et systématique des sujets infectés peut aussi être considéré comme un passage de l'état Y à l'état P. Dans cette optique, le traitement ne peut être distingué de la mortalité dans notre modèle: ce traitement ou une létalité plus sévère pourraient être interprétées comme une augmentation de σ. En réalité, le traitement se fait de façon ponctuelle dans le temps. par ailleurs, celui-ci comporte des éléments aussi divers que la compliance, la couverture sanitaire, la sensibilité des tests, son efficacité et sa tolérance. C'est pourquoi l'évaluation et la prédiction des effets du traitement demande des modèles plus sophistiqués.

Conséquences opérationnelles du modèle

Le taux de reproduction de base (R_0), comme nous l'avons vu, indique si oui ou non une infection peut persister dans une population. En modifiant un paramètre de manière à réduire R_0 en dessous de 1,0, l'infection disparaîtra spontanément. Un exemple typique de paramètre sur lequel on peut agir en pratique est la densité vectorielle M en réduisant sa valeur à l'aide du piégeage ou des pulvérisations. Dans la figure 3, par exemple, la population initiale de glossines correspondant au point ($M = 5000$) doit être ramenée à une taille lue à l'endroit où la courbe coupe la valeur de $R_0 = 1$, soit $M = 227$. Ceci se traduit par un pourcentage de réduction de 95,5%. Plus généralement, la proportion de réduction peut être calculée par la formule $1 - 1/R_0$.

La figure 5 montre ces proportions de réduction, avec les valeurs choisies pour les 4 espèces de glossines figurant dans le tableau 2, selon le taux de rencontres (ou de contacts) entre la glossine et l'homme. Ce taux ($\alpha M/N$) est souvent mesuré sur le terrain par des entomologistes comme Laveissière (25) et constitue un témoin de la transmission pour une population donnée. Dans la figure 5, il apparaît clairement que la réduction est drastique dans la plupart

des situations. A la vue du taux de mortalité très bas observé par Madubunyi (28), *G. tachinoides* apparaît comme étant le vecteur le plus efficient pour transmettre la maladie du sommeil, le piégeage doit donc être le plus intense possible pour cette espèce de glossine. Les autres glossines par ordre décroissant dans leur aptitude à transmettre la maladie sont *G. morsitans*, *G. palpalis* et *G. fuscipes.*

Conclusion

Nous avons conçu un modèle qui comporte les mécanismes les plus importants de la transmission de la maladie du sommeil entre l'homme et le vecteur, pour lequel nous nous sommes basés sur des valeurs réalistes (du terrain) des paramètres. Ce travail théorique démontre que les récentes recrudescences, en l'absence d'intervention, pourraient atteindre finalement des niveaux d'infection dévastateurs à l'origine d'une dépopulation de nombreuses régions d'endémie. Nous savons bien que beaucoup de travail reste à faire avant de parvenir à élaborer un modèle en tant qu'élément décisionnel et de gestion d'un programme de contrôle. Le modèle manque encore d'éléments essentiels pour la réalisation de prédictions solides : migration, rôle du réservoir animal, effets de l'immunité, hétérogénéité de l'exposition selon le sexe, l'âge et l'occupation, et le rôle de la transmission non cyclique. De plus, d'importantes extensions sont à faire pour évaluer l'impact de différentes stratégies de lutte. Pour inclure tous ces phénomènes dans un seul modèle, nous avons besoin de puissants ordinateurs. Le logiciel ONCHOSIM (15) par exemple, qui rassemble tous les aspects pertinents de la transmission, de l'infection, de la pathologie et des interventions, a prouvé son utilité dans la prise de décision dans le cadre du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP). Le modèle présenté ici peut être considéré comme le point de départ d'un modèle comparable pour l'étude épidémiologique et le contrôle de la trypanosomiase humaine africaine.

Remerciements — Nous remercions le Professeur Habbema et toute son équipe pour leur collaboration. Par ailleurs, nous exprimons toute notre gratitude aux Professeurs Coosemans, Elsen, Wéry, Le Ray et Kageruka dont l'expérience de terrain et les conseils nous ont été très précieux. Nous remercions le comité de rédaction des Annales ainsi que le Dr. Berkvens pour leurs commentaires constructifs.

Contribution of a mathematical model to the control of a parasitic disease : application on the human African trypanosomiasis due to *Trypanosoma brucei gambiense.*

Summary — *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness transmitted by tsetse flies (*Glossina* spp.) is lethal if not treated adequately. The endemicity was generally well under control in the sixties. However, since the seventies the disease is returning in most of its old foci, with alarming endemic levels in several areas. Mathematical modelling provides a rational basis for finding the optimal strategies to control these recrudescences. We present a deterministic model of the basic transmission of trypanosomiasis between human and vector hosts in natural situations. The parameters were quantified on the basis of available evidence from the literature. The model predicts a stable equilibrium state with very high prevalences : approximately 95% of humans and 27% of flies being infected. The model further shows that the build-up of an epidemic is initially very slow, and it takes several months before the equilibrium state is reached. Consequently communities have enough time to avoid catastrophic situations by migrating to safer areas. It is therefore unlikely that such high equilibrium situations will occur in practice. The expression of the basic reproductive rate R_0, the number of new infections during the lifetime of an infected subject with high values of R_0 implies that efforts to diminish transmission to levels where the disease cannot maintain itself in the population, have to be substantial. The necessary reduction of fly numbers in order to enable eradication, has been calculated. In almost all situations a reduction of at least 90% is necessary, which is in accordance with the field experiences of vector control programmes. The present model can be considered as a starting point in the further development of a complete

simulation model, which could be applied in supporting decision making in trypanosomiasis control.

Bijdrage van een mathematisch model tot de bestrijding van een parasitaire ziekte: toepassing op de menselijke Afrikaanse trypanosomiasis door *Trypanosoma brucei gambiense.*

Samenvatting — In de jaren zeventig werden de oude slaapziekte haarden opnieuw actief, en bereikten soms alarmerende endemiciteitscijfers. Mathematische modelling kan een rationele basis verschaffen voor het uitdokteren van optimale controle strategiën. Wij presenteren hier een deterministisch model van de trypanosomiasis transmissie tussen mens en vector in natuurlijke omstandigheden. De parameterwaarden werden gekozen op basis van beschikbare literatuurgegevens. Het model voorspelt een stabiele equilibrium toestand met zeer hoge prevalentiecijfers: 95% voor de humane en 27% voor de vectorbevolking. Het model toont eveneens aan dat het verloop van de epidemie eerst vrij traag gebeurt, en dat het verscheidene maanden duurt vooraleer de evenwichtstoestand bereikt is. Daardoor krijgen de lokale mensen voldoende kans om tijdig uit te wijken. Het is daarom uitzonderlijk in de natuur zulke hoge endemiciteitscijfers aan te treffen. Aan de hand van het basis reproductiecijfer R_0, kunnen we besluiten dat het terugbrengen van de transmissie tot cijfers waar de ziekte zich niet meer kan handhaven, een zeer zware onderneming vereist. Een vermindering van tenminste 90% werd voorspeld, wat overeenkomt met veldobservaties. Het hier voorliggende model mag beschouwd worden als een begin van een simulatie modelbouw, dat rationele besluitvorming in slaapziektecontrole moet bevorderen.

Reçu pour publication le 13 juin 1995.

REFERENCES

1. Aerts D: Does *Trypanosoma gambiense* undergo cyclical transmission? (communication personnelle).
2. Anderson RM, May RM: Infectious diseases of humans. Oxford University Press, 1991.
3. Baker RD: Modelling trypanosomiasis prevalence and periodic epidemics and epizooties. IMA. J. Math. Appl. Med. Biol., 1992, **9**, 269-287.
4. Bruce D, Hamerton AE, Mackie FP, Lady Bruce: Sleeping sickness and other diseases of man and animals in Uganda during years 1908-9-10. Further researches on the development of *Trypanosoma gambiense* in *Glossina palpalis.* Rep. Sleep. Sick. Com. Roy. Soc., 1912, **11**, 36.
5. Challier A: Amélioration de la méthode de détermination de l'âge physiologique des glossines. Etudes faites sur *Glossina palpalis gambiensis* Vanderplank, 1949. Bull. Soc. Path. Exot., 1965, **58**, 250-259.
6. De Muynck A et al: Le modèle causal de la THA. In: Habbema JDF & De Muynck A: Rapport final du séminaire de modélisation appliquée pour l'optimisation des prises de décision et du suivi des programmes de contrôle de la maladie du sommeil. Mgz, 1991, **6**: 31-134.
7. De Muynck A, Capet F, Bulterys J: Etude épidémiologique du foyer de la maladie du sommeil à *T.b. gambiense* de Fankana-Kalaketini, Zaïre. Epipublicatie 1987, **1**.
8. Dietz K: The estimation of the basic reproduction number for infectious disease. Stat. Meth. Med. Res., 1993, **2**, 23-41.
9. Dransfield RD: Problems of field-testing theoretical models: a case study. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 147-154.
10. Ekwanzala: Communication personnelle.
11. Fairbairn H: The infectivity to man of a strain of *Trypanosoma brucei rhodesiense* transmitted cyclically by *Glossina morsitans* through sheep and antelope: evidence that man requires a minimum infective dose of metacyclic trypanosome. Ann. Trop. Med. Parasitol., 1946, **19**, 270-313.
12. Gettinby G: Understanding infectious diseases: modelling approaches for the trypanosomiases. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 21-30.
13. Greggio G: Quelques observations sur la durée moyenne de vie des trypanosés en traitement. Bull. Soc. Path. Exot., 1917, 719-723.
14. Habbema JDF, Alley ES, Plaisier AP, van Oortmarssen GJ, Remme JHF: Epidemiological modelling for onchocerciasis control. Parasitology Today, 1992, **8**, 99-103.
15. Habtemariam T: Utility of epidemiologic models in the planning of trypanosomiasis control programs. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 109-124.
16. Harley JMB: Studies on age and trypanosome infection rate in *Glossina pallidipes Aust., G. palpalis fuscipes* Newst. in Uganda. Bull. Entomol. Res., 1966, **57**, 23-26.
17. Harley JMB: Studies on age and trypanosome infection rate in *Glossina pallidipes Aust., G. palpalis fuscipes* Newst. in Uganda. Bull. Entomol. Res., 1966, **57**, 459-477.

18. Hervouët JP, Laveissière C: Facteurs humains de la transmission de la maladie du sommeil. La Medicina Tropicale nella Cooperazione allo Sviluppo (Roma), 1987, **3**, 72-78.

19. Jamot E: La Maladie du Sommeil au Cameroun. Bull. Soc. Path. Exot., 1925, **18**, 762-769.

20. Jamot E: Notes sur la Maladie du Sommeil en A.O.F. Bull. Soc. Path. Exot., 1935, **28**, 499-507.

21. Jannin J, Penchenier L, Eozenou P et al: Recrudescence actuelle de la trypanosomiase humaine dans le foyer de la Sangha (cuvette) au Congo. Bull. Soc. Path. Exot., 1992, **85**, 31-38.

22. Janssens PG: Deuxième comité d'experts (OMS) sur les trypanosomiases africaines (Nov. 1968). Conf. Tech. OCEAC, 1969, **4**, 100-119.

23. Kuzoe FAS: Perspectives in research on and control of African trypanosomiasis. Ann. Trop. Med. Parasitol., 1991, **85**, 33-41.

24. Lancien J, Muguwa J, Lannes C, Bouvier JB: Tsetse and human trypanosomiasis challenge in south eastern Uganda. Insect. Sci. Applic., 1990, **11**, 411-416.

25. Laveissière C et al: Localisation et fréquence du contact homme/glossine en secteur forestier de Côte d'Ivoire. 1. Recherche des points épidémiologiquement dangereux dans l'environnement végétal. Cah. ORSTOM Ser. Entomol. Med. Parasitol., 1986, **24**, 21-35.

26. Le Ray D: Vector susceptibility to African trypanosomes. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 165-171.

27. Madubunyi L: Trypanosome infections in *Glossina* spp. inhabiting peridomestic agroecosystems in Nsukka area, Anambra State, Nigeria. Ann. Trop. Med. Parasitol., 1987, **81**, 319-329.

28. Makumyaviri A, Demey F, Claes Y, Verhulst A, Le Ray D: Caractérisation de la capacité vectorielle de *Glossina morsitans morsitans* (Diptera: Glossinidæ) vis à vis de *Trypanosoma brucei brucei* (EATRO 1125 AnTAR 1). Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1984, **64**, 365-372.

29. Milligan PJM: Epizootiology of trypanosomiases: some aspects of mathematical modelling. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 89-98.

30. Molisho S: Place des techniques sérologiques et parasitologiques dans le dépistage de la trypanosomiase humaine Africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* par les équipes mobiles au Zaïre. In: Habbema JDF & De Muynck A: Rapport final du séminaire de modélisation appliquée pour l'optimisation des prises de décision et du suivi des programmes de contrôle de la maladie du sommeil. Mgz, 1991, **6**, 67-72.

31. Morris KRS: The movement of sleeping sickness across Central Africa. J. Trop. Med. Hyg., 1963, **66**, 59-76.

32. Mulumba P, Mehlitz D, Jeni L et al: Report of the discussion group on humans, animals, vectors and parasites. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1989, **69** (Suppl. 1), 212-214.

33. Muraz G: Essai de détermination de la limite nord de la maladie du sommeil en Afrique Equatoriale Française. Bull. Soc. Path. Exot., 1928, **21**, 54-65.

34. Nebout M: Situation épidémiologique de la trypanosomiase au Tchad. Méd. Trop., 1969, **29**, 229-241.

35. Organisation Mondiale de la Santé: Rel. Epidémiol. Hebd., 1986, **27**, 198-199.

36. Rogers DJ: A general model for the African trypanosomiases. Parasitology, 1988, **97**, 193-212.

37. Rogers DJ: Study of a natural population of *Glossina fuscipes fuscipes* Newstead and a model of fly movement. J. Animal Ecol., 1977, **46**, 309-330.

38. Rogers DJ, Packer JP: Vector-borne diseases, models, and global change. Lancet, 1993, **342**, 1282-1284.

39. Stanghellini A, Josse R, Cattand P et al: Aspects épidémiologiques de la trypanosomiase humaine africaine dans le sud du Tchad. Méd. Trop., 1989, **49**, 395-400.

40. Taylor AW: The development of West Africa strains of *Trypanosoma gambiense* in *Glossina tachinoides* under normal laboratory conditions and at raised temperatures. Parasitology 1932, **24**, 401-418.

41. Wilson AJ: A study on the transmission of salivarian trypanosomes isolated from wild tsetse flies. Trop. Animal Hlth Prod., 1972, **4**, 14-22.