

## MODÉLISATION DU PALUDISME

C.ROGIER, G. SALLET

*Med Trop* 2004; **64** : 89-97

**RESUME** • Cet article décrit les différents modèles qui ont été utilisés dans l'étude du paludisme. Il existe plusieurs modèles, que nous passons en revue, suivant le problème que l'on veut considérer. Les modèles qui jusqu'à présent ont été les plus étudiés sont les modèles de transmission du paludisme. Nous donnons une description élémentaire de quelques modèles classiques. Nous montrons quel peut être leur intérêt en dépit des simplifications inhérentes au modèle. En conclusion nous pensons qu'il est urgent que des modèles soient développés pour leur utilisation en santé publique, en utilisant les outils récents de l'informatique, de l'automatique et des mathématiques.

**MOTS-CLES** • Paludisme - Modèles - Simulation - *P. falciparum*.

### SIMULATION MODELS FOR MALARIA

**ABSTRACT** • The purpose of this article is to describe various models used for the study of malaria. The type of models depends on the focus of study. Until now the most models have been designed to study malaria transmission. In addition to giving a basic description of a few classic models, we show how simulation can be useful despite the inherent simplicity of models. In our opinion it is urgent to develop models for use in public health based on recent advances in computer, automation, and mathematical techniques.

**KEY WORDS** • Malaria – Models – Simulation - *P. falciparum*.

Le paludisme et les mathématiques de la modélisation ont toujours eu une longue histoire commune. Cet article va explorer les différents modèles appliqués au paludisme et montrer quel peut être leur intérêt.

### LES DIVERS MODÈLES ASSOCIÉS AU PALUDISME

Le paludisme est à l'image d'un jeu d'échec. Le nombre de pièces est limité, mais le nombre de leurs com-

binaisons sur l'échiquier semblent infinies. Une parfaite compréhension de ce qui est à l'origine de la grande diversité des faciès épidémiologiques du paludisme à travers le monde et de son impact sur la santé des populations nécessite d'intégrer les facteurs déterminant sa distribution et ses manifestations dans un système articulé et cohérent. C'est l'objectif des diverses modélisations mathématiques du paludisme. Idéalement, les modèles trouveraient leur utilité dans la lutte contre le paludisme (prédire et comparer, à moindre coût, l'impact de différentes stratégies de lutte), dans l'enseignement et dans la recherche (comprendre quel est le rôle respectif des facteurs déterminants). En pratique, les modèles ne sont utilisés que dans ces deux derniers domaines, pratiquement jamais pour l'action en santé publique.

On peut classer les modèles en deux catégories : les modèles prédictifs et les modèles de compréhension. Tout modèle se situe quelque part entre ces deux extrêmes. Cette distinction est schématique, mais elle met en évidence deux exigences différentes demandées au modèle.

Un modèle prédictif idéal est construit sur la base des données uniquement, sans hypothèses, et ce modèle prédit

• Travail de l'Unité de Parasitologie (C.R., MD, PhD), Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille, France et de l'INRIA (G.S., Professeur des universités), Lorraine et UMR CNRS 7122, Université de Metz, Metz, France.

• Correspondance : C. ROGIER, Unité de Parasitologie, IMTSSA, BP46, Parc du Pharo, 13998 Marseille-Armées, France.

• E-Mail : christophe.rogier@wanadoo.fr •

• Article sollicité.

correctement le comportement entrée-sortie du système. Il s'agit d'une modélisation « boîte noire » les quantités utilisées n'ont pas forcément une signification physique ou biologique. Par exemple, la connaissance des données pluviométriques (entrées) permet de prédire les hauteurs d'eau en certains points d'un fleuve (sorties). On entre les données dans le modèle et le calculateur fournit les bonnes sorties : les hauteurs d'eau. Ce modèle n'a pas de pouvoir explicatif, il a simplement un pouvoir prédictif. On parle de modèle comportemental. Les paramètres n'ont pas de sens concret, mais la simulation est aisée.

Les modèles dits de connaissance sont construits à l'aide de grands principes de la physique, de la chimie, de la biologie ou de l'épidémiologie. Les paramètres ont tous une signification physique ou biologique. Le modèle peut être très complexe et le principe de parcimonie est difficile à appliquer.

Dans la réalité, tout modèle est un compromis entre ces deux exigences. La modélisation commence normalement par l'énoncé des hypothèses sur le fonctionnement du processus modélisé. Ces hypothèses proviennent soit de connaissances biologiques et épidémiologiques, soit ce sont des hypothèses à tester et vérifier. L'énoncé des hypothèses permet de construire des modèles mathématiques ou informatiques. Ces modèles permettent ensuite de définir des paramètres chiffrés. Des données peuvent être utilisées pour ajuster les valeurs des paramètres et tenter de reproduire, par le calcul, les phénomènes observés.

Une étape ultime consiste à faire des prédictions avec un autre jeu de données, indépendant de celui qui a permis la mise au point du modèle, et à vérifier si elles sont conformes aux observations. Les hypothèses initiales sont nécessairement simplificatrices. Un modèle aussi complexe que la réalité serait inutilisable : il ne sert à rien d'avoir une carte à l'échelle 1/1, elle est de la taille du territoire.

On cherche à obtenir une caricature de la réalité dont les traits principaux restent reconnaissables. La justesse et la finesse du trait font la qualité du modèle. Le choix du trait retenu dans la caricature fait la pertinence du modèle par rapport à une question ou une utilisation. Il n'existe pas de modèle du paludisme mais seulement des modèles de certains de ses aspects. Un modèle est toujours associé à un objectif : comprendre, simuler, prédire, infirmer ou confirmer une hypothèse, estimer une intervention...

## LES DIFFÉRENTS MODÈLES ACTUELS

La modélisation du paludisme a été envisagée à différents niveaux : les modélisations intra-hôtes, la modélisation de la dynamique des populations plasmodiales et enfin la dynamique de la transmission.

### Modèles intra-hôtes

Les modèles intra-hôtes concernent l'infection chez un individu. Louis Molineaux et Klaus Dietz en ont fait une revue récente (1). Ces modèles décrivent généralement la

dynamique des stades sanguins du parasite et ses interactions avec les cellules de l'hôte, en particulier les hématies et les effecteurs du système immunitaire (2).

Leur propos sont :

- d'expliquer des observations parasitologiques, par exemple sur le contrôle de la densité parasitaire, la multiplicité des infections ou la gamétocytogénèse, à l'aide d'hypothèses biologiquement plausibles ;
- de prédire l'impact de traitement et/ou ;
- d'estimer des paramètres cachés comme la taille de la population séquestrée de *P. falciparum*.

Des travaux se sont attachés récemment à tirer parti des données et des enseignements de la malariothérapie pour mieux comprendre l'histoire naturelle des infections chez l'hôte humain et le rôle des différentes composantes de sa réponse immune (3-5).

### Dynamique de la population parasitaire

La modélisation des populations plasmodiales a souvent visé à mieux comprendre les déterminants de la sélection, de l'extension et de la diffusion des souches résistantes aux antipaludiques (6-11). Ces modèles traitent essentiellement des aspects génétiques (12) de la dynamique des populations plasmodiales avec des composantes hôte humaines et vectorielles (par ex. la pharmacocinétique des médicaments) et/ou une composante épidémiologique (par ex. le niveau de la transmission). La difficulté pour ces modèles est la difficulté à disposer de données de terrain (13-16).

### Dynamique de la transmission

La modélisation de la transmission du paludisme concerne les variations de la fréquence des infections chez les hôtes humains et les vecteurs.

Elle est la première à avoir été développée, depuis maintenant plus de 90 ans et plus particulièrement à l'époque du programme mondial d'éradication. L'histoire de l'approche mathématique du paludisme est presque aussi vieille que la découverte de sa transmission. Si Sir Ronald Ross a découvert la transmission par les anophèles en 1898, confirmant les hypothèses de Laveran et Manson, il a aussi publié le premier modèle compartimental, en 1911, de la transmission du paludisme. On peut dire que l'épidémiologie mathématique est née avec Ross.

Dans les stratégies de contrôle actuelles où l'objectif n'est plus tant de faire disparaître le parasite que de limiter son impact sur la morbidité et la mortalité (17-19), ces modèles historiques ont souvent un intérêt limité, excepté dans les régions où une éradication locale reste envisageable, par exemple dans certaines grandes villes africaines (20), et dans les zones où le paludisme est épidémique. Les modèles de la transmission du paludisme ont fait l'objet de différentes revues (21-24).

Le modèle le plus ancien et le plus simple de la transmission du paludisme est présenté dans la figure 1. C'est le modèle proposé par Ross (25).

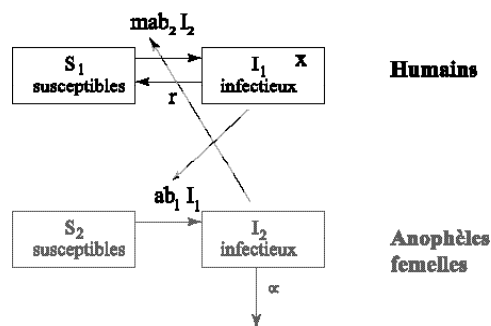


Figure 1 - Le modèle compartimental de Ross.

### Le modèle de Ross

Les flèches horizontales montrent les mouvements entre compartiments, avec comme coefficient la vitesse de transfert. Les flèches obliques indiquent l'effet d'un compartiment sur ce coefficient. C'est ainsi que le nombre des anophèles femelles conditionne le passage des susceptibles humains vers les infectieux (flèche montante oblique), et que le nombre des humains infectieux agit sur la vitesse de transfert des anophèles femelles sains vers les anophèles infectieux (flèche oblique descendante).

Pour montrer le procédé de modélisation, celui qui a guidé Ross à l'époque, nous allons détailler ce modèle qui pédagogiquement est très intéressant. On verra aussi que même très simple, il permet de formuler des conclusions, non évidentes (surtout en 1911).

L'objectif de Ross était d'établir, dans la communauté épidémiologique (ce qui lui paraissait évident mais était alors un objet d'incrédulité), qu'il n'était pas nécessaire d'éradiquer totalement la population anophélienne pour éliminer le paludisme, mais que la faire baisser au-dessous d'un certain seuil était suffisant. Il a donc introduit ce modèle en 1911 (25). Il fait l'hypothèse implicite de l'absence de surinfection. En d'autres termes, un individu infecté ne peut plus déclencher une deuxième infection. Il n'a que deux possibilités : rester infecté ou guérir. Il n'y a pas d'immunité.

Le modèle est un modèle dit «compartimental», maintenant classique en biologie (26). On distingue dans les deux populations, deux compartiments (virtuels) : les infectieux (qui transmettent) et les susceptibles (qui peuvent être infectés). Les deux populations totales (moustiques et hommes) sont supposées constantes. Plus exactement, on suppose que sur l'intervalle de temps considéré, cette hypothèse est acceptable. La démographie, la différence entre les naissances et les décès, est considérée comme négligeable sur la période étudiée. De même, on estime que le moustique n'a pas le temps de guérir et reste infectieux le reste de sa vie (cette hypothèse est raisonnable d'après les données entomologiques).

Un humain susceptible quittera le compartiment susceptible, quand il sera piqué par un moustique infectieux et développera une infection. Il quitte le compartiment infectieux, quand il guérit, à la vitesse  $r$ , autrement dit cela signi-

fie que la durée de séjour dans le compartiment infectieux est exponentiellement distribuée avec un temps de séjour moyen de  $1/r$ . Le taux de survie, dans le compartiment, au jour  $n$  est  $e^{-nr}$ .

Avec cette hypothèse, si l'on estime à 6 mois le temps de guérison (n'être plus transmetteur), comparé à une espérance de vie de, par exemple, 50 années, on voit que le principe de négliger la mortalité revient à négliger (unité de temps la journée) :

$$1/(360 \times 50) \text{ j}^{-1} \text{ devant } 1/180 \text{ j}^{-1} \text{ (différence d'ordre 100)}.$$

Si on désigne par  $a$  le nombre moyen de piqûres sur les humains par unité de temps (le biting rate de Macdonald),  $b_2$  la probabilité qu'une piqûre infectée donne une infection, s'il y a  $I_2$  moustiques infectés, un humain recevra, pendant le temps  $\Delta t$

$$b_2 a \frac{I_2}{N_H} \Delta t$$

piqûres donnant une infection. Il y a là une hypothèse d'homogénéité. On suppose que les moustiques piquent de façon homogène les humains.

L'ensemble des moustiques donnent à  $I_2 \Delta t$  piqûres, il faut diviser par la population humaine  $N_H$  pour obtenir le nombre de piqûre par humain.

Pour obtenir une nouvelle infection, seuls les susceptibles sont concernés (pas de surinfection). S'il y a  $I_1(t)$  infectieux, il y a  $(N_H - I_1)$  susceptibles. En effet comme la population est constante, il suffit de connaître l'effectif d'un seul compartiment.

On fait le bilan de «matières», c'est-à-dire on cherche à exprimer le nombre  $I_1(t + \Delta t)$  d'humains au temps  $t + \Delta t$  dans le compartiment des infectieux. Pour cela on ajoute ceux qui rentrent par contamination et on retranche ceux qui sortent par guérison à la vitesse  $r$  :

$$I_1(t + \Delta t) = I_1(t) + b_2 a \frac{I_2}{N_H} (N_H - I_1) r I_1(t) \Delta t$$

En divisant par  $\Delta t$ , puis en faisant tendre  $\Delta t$  vers zéro, on voit que la fonction du temps  $I_1(t)$  vérifie l'équation différentielle

$$\frac{d}{dt} I_1(t) = b_2 a \frac{I_2(t)}{N_H} (N_H - I_1(t)) - r I_1(t)$$

Un raisonnement identique donne pour la population vectorielle  $I_2(t)$  infectieuse donne :

$$\frac{d}{dt} I_2(t) = b_1 a \frac{I_1(t)}{N_H} (N_V - I_2(t)) - \mu I_2(t)$$

En passant aux proportions :

$$x = \frac{I_1}{N_H} \text{ et } y = \frac{I_2(t)}{N_V} \text{ et en posant } m = \frac{N_V}{N_H}$$

La quantité  $m$  est la densité vectorielle

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} \text{ et } \dot{y} = \frac{dy}{dt}$$

On obtient, :  
la relation

$$\begin{cases} \dot{x} = mab_2y(1-x)-rx \\ \dot{y} = ab_1x(1-y)-\mu y \end{cases}$$

C'est la fameuse équation de Ross. L'étude mathématique en a été faite par Ross (25) et Lotka (27). Nous allons en donner rapidement le cheminement mathématique et les conclusions qui en découlent :

Cette équation peut s'écrire matriciellement

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -r & mab_2(1-x) \\ ab_1(1-y) & -\mu \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

Chaque terme de la matrice 2 x 2 est majoré par le terme correspondant de la matrice :

$$J = \begin{bmatrix} r & mab_2 \\ ab_1 & -\mu \end{bmatrix}$$

Cela vient du fait que les quantités 1-x et 1-y sont des proportions, elles sont donc positives. Cette matrice est la matrice Jacobienne du système à l'origine (généralisation de la dérivée pour des espaces à plusieurs variables). Des théories mathématiques récentes montrent facilement (techniques de Lyapounov-Lasalle) que le point d'équilibre (0,0), l'équilibre sans maladie, est globalement asymptotiquement stable si et seulement si le déterminant de la matrice J est positif ou nul. Soit

$$\mu r - ma^2b_1b_2 > 0$$

Dans le cas contraire l'équilibre sans maladie est instable, il existe un équilibre endémique (xe, ye), avec xe > 0 et ye > 0, et cet équilibre endémique est globalement asymptotiquement stable sur le quadrant ouvert x > 0 et y > 0

En posant, de façon équivalente

$$R_0 = \frac{ma^2b_1b_2}{\mu r}$$

On obtient le théorème du seuil :

$R_0 < 1$  alors l'épidémie disparaît.

$R_0 > 1$  dans ce cas la maladie est endémique.

Si m qui est le nombre de moustique par humain est suffisamment petit alors

$R_0 < 1$  et le paludisme disparaît. C'est la prédiction de Ross.

Cette expression  $R_0$  s'appelle le taux de reproduction de base, il a une interprétation biologique simple. Il s'agit du nombre moyen de cas secondaires produit par un individu infectieux pendant sa période d'infectiosité, quand il est introduit dans une population constituée totalement de susceptibles.

On peut le voir facilement :

Soit un humain infectieux. Sa durée d'infectiosité est 1/r, il reçoit ma piqûres par unité de temps, de celle-ci une proportion de b<sub>1</sub>, contamine les moustiques. Cet humain crée donc

$$\frac{1}{mab_1} \frac{1}{r}$$

Moustiques infectieux. Ces moustiques vivront pendant 1/μ, et piqueront a humains par unité de temps, sur ces piqûres une proportion b<sub>2</sub> sera infectante. En tout, on obtient comme humains infectieux secondaires, à partir du premier cas :

$$mab_1 \frac{1}{r} ab_2 \frac{1}{\mu}$$

Ce qui est bien R<sub>0</sub>. On comprend de façon heuristique que si R<sub>0</sub> > 1 alors la maladie peut s'établir.

Dans la littérature paludologique, à partir de Macdonald (28) R<sub>0</sub> est noté z<sub>0</sub>.

On peut l'écrire autrement : comme la durée de survie moyenne d'un moustique est 1/μ, la probabilité de survivre au temps t est e<sup>-μt</sup>. Si on note p la probabilité de survie d'un moustique pour un jour, on peut exprimer à l'aide du logarithme népérien :

$$\mu = -\ln(p)$$

Dans le même ouvrage, section (27), Ross propose, au lieu d'un système de deux équations différentielles, une seule équation qui décrit l'évolution au cours du temps de la proportion x des humains infectieux.

On peut prouver par les techniques mathématiques, dites de perturbations singulières, que cette équation se déduit du système.

L'idée est de considérer que l'équation qui gouverne la prévalence chez les moustiques évolue beaucoup plus rapidement que la prévalence chez les humains. Autrement dit y décroît beaucoup plus vite que x. Géométriquement cela signifie que dans le plan de coordonnées xy les trajectoires se précipitent vers la courbe du plan xy où la dérivée de y s'annule. Sur cette courbe x évolue plus lentement. On parle de « courbe lente ».

Pour trouver l'équation de cette courbe on résout :

$$\dot{y} = ab_1x(1-y)-\mu y = 0$$

Ce qui donne pour équation de cette courbe dans le plan xy

$$y = \frac{\frac{ab_1}{\mu} x}{1 + \frac{ab_1}{\mu} x}$$

Si on a

$$\frac{ab_1}{\mu} \ll 1$$

alors

$$y = \frac{\frac{ab_1}{\mu} x}{1 + \frac{ab_1}{\mu} x} \quad \square \quad \frac{ab_1}{\mu} x$$

Les trajectoires atteignent rapidement cette courbe où la dynamique est plus lente. La dynamique s'obtient en remplaçant y par cette valeur dans la première équation du modèle de Ross. La dynamique de x est donnée par :

$$\dot{x} = Cx(1-x) - rx$$

où

$$C = \frac{ma^2b_1b_2}{\mu}$$

Ce terme est la capacité vectorielle définie par Garret-Jones (29) avec  $b_1, b_2 = 1$

Cette deuxième équation de Ross exprime que le taux d'infection x peut être exprimé comme le produit de la proportion d'infectés dans la population humaine et de la capacité vectorielle C des anophèles (30).

Si l'on réécrit cette équation sous la forme

$$\dot{x} = Cx \left( 1 - \frac{r}{C} - x \right)$$

on s'aperçoit qu'il s'agit d'une équation logistique, dont toutes les trajectoires convergent vers l'équilibre  $x_c$  :

$$x_c = 1 - \frac{r}{C}$$

Pour que cet équilibre ait un sens, il faut évidemment que  $x_c > 0$ , soit  $C > r$

Très vite la population est proche de l'équilibre, et à l'équilibre la prévalence dans la population humaine sera alors proche de  $x_c$ .

Si l'on trace la prévalence à l'équilibre en fonction de C,

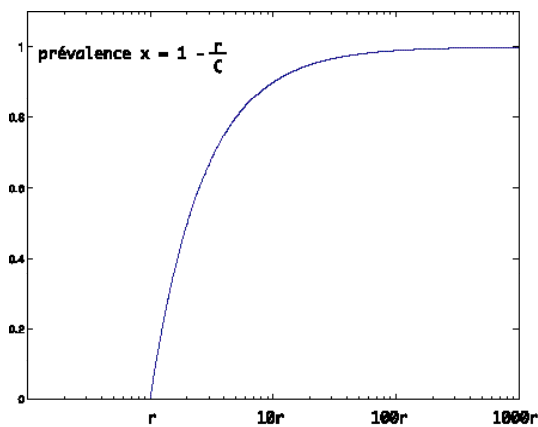


Figure 2 - Prévalence en fonction de la capacité vectorielle.

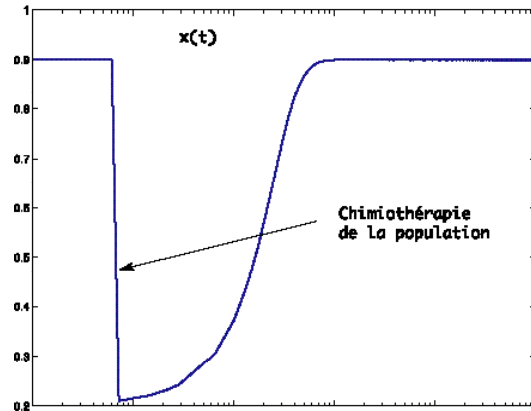


Figure 3 - Effet de la réduction de la prévalence ponctuellement, par chimiothérapie.

on voit que cette simple relation implique :

- qu'il existe un niveau non nul, r de capacité vectorielle en dessous duquel le paludisme ne pourrait se maintenir ;

- que plus la durée de l'infection est courte (durée moyenne  $1/r$ ) plus cette capacité vectorielle critique est élevée (cela pourrait expliquer l'endémicité de *P. vivax* dans des zones où *P. falciparum* n'est pas endémique) ;

- la relation est fortement non linéaire : proche de ce niveau critique une légère augmentation de la capacité vectorielle s'accompagne d'une augmentation importante du taux de prévalence des infectés qui est initialement rapide puis plus lente (relation non linéaire) jusqu'à ce qu'il atteigne un plateau proche de 100%, où même de grands changements de la capacité vectorielle produisent peu de changements.

Les deux figures 3 et 4 qui suivent (inspirées de (30)) montrent les conséquences de deux scénarii. On a calculé les courbes en résolvant l'équation différentielle numériquement (avec MATLAB).

Tout d'abord une réduction importante de la prévalence, par exemple par une chimiothérapie générale, sans incidence sur la capacité vectorielle s'accompagne progressivement d'un retour du taux de prévalence des infectés à son niveau initial (31, 32) et une diminution de la capacité vec-

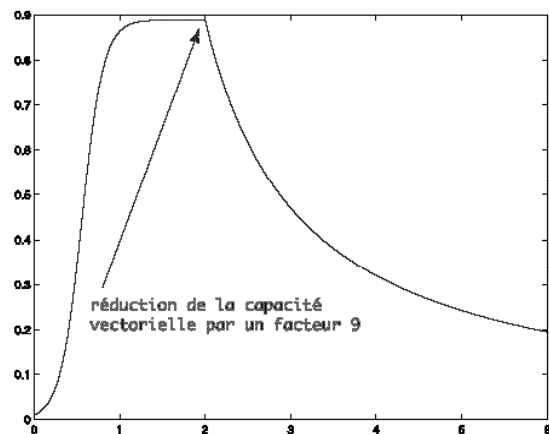


Figure 4 - Effet de la réduction de la capacité vectorielle.

torielle instantanée, sans aller en dessous du seuil critique, s'accompagne d'une diminution plus ou moins rapide du taux de prévalence des infectés jusqu'à atteindre un nouveau niveau d'équilibre (dans l'exemple on passe de 0,9 à 0,1).

Ce modèle peut paraître trivial, mais malgré sa simplicité caricaturale, il permet des prédictions réalistes. C'est ainsi que ces conclusions, postulées par Ross, à partir de ce modèle, sont confirmées par des paludologues avertis (31).

### Le modèle Macdonald

McKendrick (1926), Kostitzin (1934) puis Macdonald (33) firent l'hypothèse qu'une infection n'empêchait pas la surinfection et que plusieurs souches plasmodiales pouvaient infecter ensemble, de façon indépendante les unes des autres, un même individu. Le modèle développé par Macdonald à partir du modèle de Ross est présenté dans la figure 5.

Ce modèle repose sur les principales hypothèses suivantes :

- les populations humaines et de vecteurs sont homogènes (pas de différence d'immunité acquise, de prise d'antipaludiques ou d'attractivité des moustiques entre individus ; pas de différence de susceptibilité entre anophèles) et restent constantes ;
- les anophèles piquent l'homme au hasard (n'importe quel anophèle pique n'importe quel individu) et la probabilité de repas sur l'homme est identique quel que soit le repas et quel que soit l'anophèle ;
- un anophèle infecté devient infectant n jours après être infecté ;
- le taux de mortalité  $\mu = -\ln(p)$  des anophèles est constant quels que soient leur âge et leur infection, le taux d'émergence est constant, la population totale est à l'équilibre ;
- un humain infecté est infectant sans délai ;
- il n'y a pas de migration.

Comme pour le modèle de Ross en (1.2.4) on peut calculer le taux de reproduction de base  $R_0$  en évaluant le nombre d'infections secondaires à partir d'une seule personne infectée.

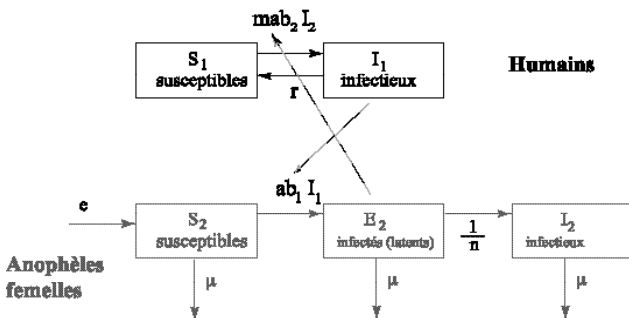


Figure 5 : Modèle Ross-Macdonald. Introduction de la latence chez les vecteurs.

Macdonald propose :

$$R_0 = \frac{ma^2b_1b_2e^{-\mu n}}{\mu r}$$

ou encore, comme  $\mu = -\ln(p)$

$$R_0 = \frac{ma^2b_1b_2e^{-\mu n}}{-\ln(p)r}$$

La différence avec le modèle de Ross est la multiplication par le facteur  $p^n = e^{-\mu n}$  qui est tout simplement le taux de survie d'un anophèle pendant le cycle sporogonique de durée n jours.

Dans ce formalisme, la capacité vectorielle devient :

$$C = \frac{ma^2e^{-\mu n}}{\mu} = \frac{ma^2p^n}{-\ln(p)}$$

L'endémie palustre ne peut se maintenir que si  $R_0 > 1$ . De la formule précédente, il est aisé de déduire que le niveau d'endémie dépend plus du taux quotidien de survie p et de la durée n du cycle sporogonique (n et μ apparaissant dans une exponentielle !) que de la proportion de repas sanguins faits sur l'homme (terme en a<sup>2</sup>). En revanche il est plus efficace, pour faire baisser R<sub>0</sub>, de faire baisser ce dernier terme a<sup>2</sup> que de faire baisser la densité vectorielle m ou augmenter le taux de guérison r.

On peut donc en déduire que la lutte par insecticides dirigée contre les vecteurs adultes a potentiellement plus d'impact que par des larvicides.

R<sub>0</sub> peut aussi être exprimé en fonction de la capacité vectorielle (22, 29).

$$R_0 = \frac{Cb_1b_2}{r}$$

On retrouve ainsi, au coefficient b<sub>1</sub>b<sub>2</sub> près, le concept de niveau critique de capacité vectorielle en dessous duquel le paludisme ne pourrait plus se maintenir.

La dérivation de R<sub>0</sub> est ici heuristique. Si l'on considérait le modèle compartimental associé à la figure 5 une même analyse que dans la sous-section (1.2.4) conduirait à un système de 3 équations différentielles, avec pour R<sub>0</sub> l'expression :

$$R_0 = \frac{ma^2b_1b_2}{\mu r} \frac{\square}{\mu + \square}$$

où  $\square$  est la vitesse à laquelle les moustiques quittent le compartiment latent E<sub>2</sub>, on a donc  $n = 1/\square$ . Il y a là une contradiction apparente. Mais si on remarque qu'au premier ordre :

$$e^{-\mu n} = 1 - \mu n = \frac{1}{1 + \mu n} = \frac{\square}{\mu + \square}$$

On s'aperçoit qu'il s'agit de deux approximations équivalentes.

Par exemple au Congo, avec en unité de temps la journée, à température de 27 degrés C,  $n=10$  j et  $\mu = 1/28$  j<sup>-1</sup> pour *An. gambiae* s.l. on obtient :

$$e^{-\mu} = 0.700 \text{ et } \frac{\square}{\mu + \square} = 0.737$$

La formule de Macdonald diminue  $R_0$ .

Ce modèle et sa formulation mathématique sont aisément compréhensibles. Cela a fait son succès au point d'en masquer les limites (34). Tenant compte de la possibilité de surinfections chez l'homme, il serait logique de considérer que le risque d'infection de l'anophèle par l'homme est proportionnel au nombre d'infections portées par l'hôte humain.

Dans son modèle, Macdonald fait cependant l'hypothèse implicite qu'il est proportionnel à la proportion d'individus infectés. Cela revient à considérer qu'il existerait un contrôle drastique de l'infectivité de l'hôte humain (quel que soit son niveau d'infection, son infectivité serait constante !) et donc que la possibilité ou non de surinfection n'a aucune importance. Cette limite dans la formulation mathématique du modèle est à l'origine d'une grande partie de l'écart observé entre ses prédictions et les données (35), particulièrement entre le taux de reproduction de base  $R_0$  calculé et le niveau d'endémie.

Une autre limite de cette famille de modèles vient de l'absence de prise en compte :

1. de l'hétérogénéité des taux de contact vecteurs-hommes ;
2. de l'hétérogénéité des populations humaines et vectorielles ;
3. de l'acquisition d'une immunité anti-plasmodiale avec l'âge.

Ne pas prendre en compte l'hétérogénéité entraîne généralement une surévaluation grossière du seuil critique en dessous duquel l'endémie ne peut plus se maintenir. Cela pousse à tirer des conclusions exagérément optimistes sur les taux de couverture et les niveaux d'efficacité nécessaires pour que les mesures de lutte permettent l'extinction de l'endémie. L'échelle (maisonnée, village, district) à laquelle les données sont collectées détermine leur degré d'hétérogénéité et peut donc influencer l'interprétation de la situation épidémiologique dans une région. La variabilité dans les taux de piqûres augmente le taux de reproduction de base au dessus de celui qui est calculé pour des taux de piqûres homogènes (36).

L'hypothèse d'homogénéité du contact vecteur-homme entraîne une surestimation du taux de prévalence des infections dans les zones de forte endémie (où  $R_0$  est élevé) et une sous-estimation dans les zones où  $R_0$  est bas (36)).

Pour tenir compte de l'hétérogénéité des taux de contact vecteurs-hommes, Dutertre a utilisé les propriétés de la loi Binomiale négative (37).

D'autres ont construit des modèles permettant à chaque individu d'avoir son propre taux de contact avec les vecteurs (22).

Si on tient compte d'une augmentation possible du taux de mortalité des anophèles avec l'âge (par une fonction Gompertz), le taux de reproduction de base est diminué. Cela suggère que la formule habituelle de calcul de la capacité vectorielle pourrait tendre à le surestimer considérablement (22).

L'immunité anti-plasmodiale peut tendre à diminuer :

- la probabilité qu'une piqûre par un anophèle infectant aboutisse à une infection humaine ;
- la durée des infections en augmentant l'élimination des parasites ;
- l'infectivité par atteinte des gamétocytes. Cela correspond aux modes d'action des différents types de vaccin anti-palustre actuellement envisagés. L'immunité tend aussi à diminuer la détectabilité des infections en diminuant la parasitémie.

La prise en compte de l'immunité semble indispensable si l'on s'intéresse aux situations épidémiologiques de forte endémie où le taux de reproduction de base est bien supérieur à son niveau critique. Il est probable que la modélisation du paludisme épidémique chez des personnes considérées comme « non immunes » ou dans les régions de très faible transmission ne nécessite pas ce raffinement et puisse obtenu à partir d'extensions des modèles « historiques » (22). Pour tenir compte de l'acquisition d'une immunité, il a été proposé d'introduire dans les modèles des états temporaires de résistance complète à l'infection (38, 39).

Dans tous ces cas, la superinfection chez les immuns diminue le taux de perte de cette immunité. Un modèle où le taux de guérison parasitologique et la production de gamétocytes varient en fonction continue du taux d'inoculation a été proposé par Dietz.

Le modèle Garki a été construit pour comparer les effets attendus de mesures de contrôle différentes comme la lutte anti-vectorielle contre les larves ou les adultes ou comme la chimioprophylaxie de masse, sur la prévalence et l'incidence des infections détectables à *P. falciparum*. Dietz, Molineaux et Thomas ont grandement amélioré le modèle de Macdonald notamment en permettant des variations des proportions d'hôtes infectants et en incluant les principaux effets de l'immunité : perte d'infectivité, diminution de la détectabilité et augmentation du taux de guérison parasitologique tenant compte des superinfections (40-43).

Ce modèle ne prend cependant pas en compte la perte d'immunité et le délai d'apparition de gamétocytes infectants. Il a été ajusté aux données entomologiques et parasitologiques recueillies de façon systématique et standardisée dans le cadre du projet Garki (42). Il a permis d'obtenir des quantifications réalistes (conformes aux observations) de la relation entre la capacité vectorielle et les taux de prévalence parasitaire (stades sanguins asexués) dans toutes les classes d'âge, y compris leurs variations spatiales, saisonnières ou dues aux aspersions d'insecticides. Il a été utilisé pour l'enseignement dans différentes institutions. Ce modèle a connu de nombreux développements.

Il a par exemple été adapté pour étudier l'effet de l'immunité bloquant la transmission de *P. vivax* en zone d'endémie (44).

Il a par ailleurs été amélioré par Nedelman (45, 46). Il a ensuite servi de base à d'autres modèles pour l'étude de l'impact potentiel de différents types de vaccins antipaludiques tenant compte de l'effet « boosting » de réinoculations naturelles (47-49). A l'origine le modèle était discrétisé en temps. Il a été repris comme modèle discret (50).

Bien que les résultats de ces modèles doivent être interprétés avec précaution, il apparaît clairement que ces analyses quantitatives et théoriques sont importantes pour la planification et l'évaluation des vaccins sur le terrain.

### CONCLUSION

En conclusion, quelques points méritent d'être soulignés. La question posée et l'objectif de la modélisation doivent être énoncés clairement avant le début du processus. C'est la condition sine qua non pour que le choix des hypothèses et des paramètres à retenir dans le modèle soit adapté. Cela permet souvent de limiter la complexité des modèles et d'en assurer, sans la garantir, la pertinence. Réciproquement, un modèle construit pour un objectif particulier peut être particulièrement inadapté pour un autre objectif et donner des résultats erronés lorsqu'il est utilisé dans un contexte éloigné du contexte initial. L'utilisation de modèles en santé publique n'est appropriée que pour une partie du processus de décision. Elle pose le problème du coût de leur développement, de leurs biais et de leur imprécision. Leurs résultats doivent par ailleurs être interprétés avec précaution et esprit critique. L'estimation directe, sur le terrain, des paramètres des modèles peut enfin poser des problèmes méthodologiques majeurs. C'est le cas de l'estimation entomologique de la capacité vectorielle lorsqu'elle est basse. Il peut alors être judicieux de préférer des estimations indirectes, même approximatives, par les taux de prévalence ou d'incidence des infections. Ces limites expliquent probablement la rareté de l'utilisation des modèles pour l'action en santé publique. Peu de modèles ont été développés pour comprendre les déterminants de la morbidité et de la mortalité palustre. Ce sont pourtant les cibles actuelles des stratégies de lutte contre le paludisme, plus que l'infection plasmodiale qui a fait l'objet de la plupart des modèles construits jusqu'à présent. Les progrès réalisés en mathématiques appliquées, en théorie des systèmes, en automatique et en informatique font espérer que des modèles pourront être développés à cet effet.

### RÉFÉRENCES

- 1 - MOLINEAUX L, DIETZ K - Review of intra-host models of malaria. *Parasitologia* 1999; **41** : 221-231.
- 2 - MCKENZIE FE, BOSSERT WH - The dynamics of *Plasmodium falciparum* blood-stage infection. *J Theor Biol* 1997; **188** : 127-140.
- 3 - DIEBNER HH, EICHNER M, MOLINEAUX L, COLLINS WE - Modelling the transition of asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* to gametocytes. *J Theor Biol* 2000; **202** : 113-127.
- 4 - EICHNER M, DIEBNER HH, MOLINEAUX L, COLLINS WE - Genesis, sequestration and survival of *Plasmodium falciparum* gametocytes: parameter estimates from fitting a model to malariotherapy data. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 497-501.
- 5 - MOLINEAUX L, DIEBNER HH, EICHNER M, COLLINS WE - *Plasmodium falciparum* parasitaemia described by a new mathematical model. *Parasitology* 2001; **122** : 379-391.
- 6 - CROSS AP, SINGER B - Modelling the development of resistance of *Plasmodium falciparum* to anti-malarial drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; **85** : 349-355.
- 7 - CURTIS CF, OTOO LN - A simple model of the build-up of resistance to mixtures of antimalarial drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; **80** : 889-892.
- 8 - HASTINGS IM - A model for the origins and spread of drug-resistant malaria. *Parasitology* 1997; **115** : 133-141.
- 9 - HASTINGS IM, MACKINNONN MJ - The emergence of drug-resistant malaria. *Parasitology* 1998; **117** : 411-417.
- 10 - MACKINNONN MJ, HASTINGS IM - The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 188-195.
- 11 - HASTINGS IM, D'ALESSANDRO U - Modelling a predictable disaster: the rise and spread of drug resistant malaria. *Parasitology Today* 2000; **16** : 340-347.
- 12 - GUPTA S, DAY KP - A Strain Theory of Malaria Transmission. *Parasitol Immunol* 1994; **10** : 476-481.
- 13 - GUPTA S, HILL AS - Dynamic Interaction in Malaria : Host Heterogeneity Meets Parasite Polymorphism. *Proc R Soc Lond B* 1998; **261** : 361-370.
- 14 - GUPTA S, SWINTON J, ANDERSON RM - Theoretical studies of the effects of heterogeneity in the parasite population on the transmission dynamics of malaria. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1994; **256** : 231-238.
- 15 - GUPTA S, TRENHOLME K, ANDERSON RM, DAY KP - Antigenic Diversity and the Transmission Dynamics of *Plasmodium falciparum*. *Science* 1994; **263** : 961-963.
- 16 - GUPTA S, DAY KP - A theoretical framework for the immunoepidemiology of *Plasmodium falciparum* malaria. *Parasite Immunol* 1994; **16** : 361-370.
- 17 - MOLINEAUX L - Malaria and mortality : some epidemiological considerations. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; **91** : 811-825.
- 18 - SNOW RW - Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet* 1997; **349** : 1650-1654.
- 19 - SNOW RW - Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission : application to the burden of disease in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 601-606.
- 20 - TRAPE JF - Combating Malaria in Africa. *Trends Parasitol* 2002; **18** : 224-230.
- 21 - BAILEY NTJ - The biomathematics of malaria. Charles Griffin and Co Ltd ed, London, 1982.
- 22 - DIETZ K - Mathematical Models for Transmission and Control of Malaria. in Principles and Practice of Malariology. Churchill Livingstone ed, 1988.
- 23 - KOELLA J - On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta Trop* 1991; **49** : 1-25.
- 24 - BAILEY NTJ - The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications. Charles Griffin and Co Ltd ed, London, 1975.
- 25 - ROSS R - The prevention of malaria. Murray ed, London, 1911.
- 26 - JACQUEZ JA - Compartmental analysis in Biology and Medicine. Ann Arbor ed, Michigan, 1985.



- 27 - LOTKA AK - Contributions to the Analysis of Malaria Epidemiology. *Am J Hyg* 1923; **3** : 1-121.
- 28 - MACDONALD G - The Epidemiology and Control of Malaria. Oxford University Press ed, London, 1957.
- 29 - GARRETT-JONES C - The human blood index of malaria vectors in relation to epidemiological assessment. *Bull World Health Organ* 1964; **30** : 241-261.
- 30 - MOLINEAUX L - The pros and cons of modelling malaria transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; **79** : 733-747.
- 31 - BRUCE-CHWATT L.J. - Mass drug administration for control of malaria. *Lancet* 1983; **ii** : 688.
- 32 - BRUCE-CHWATT LJ - Essential Malariaology. Heinemann ed, London, 1985.
- 33 - MACDONALD G - Dynamics of tropical diseases. Oxford University Press ed, London, 1973.
- 34 - FINEPEM - Superinfection - A problem in formulating a problem (an historical critique of Macdonald's theory). *Trop Dis Bull* 1975; **72** : 475-488.
- 35 - NAJERA JA - A Critical Review of the field of applications of a mathematical model of malaria eradication. *Bull World Health Organ* 1974; **50** : 449-457.
- 36 - DYE C, HASIBEDER G - Population dynamics of mosquito-borne disease: effect of flies which bite some people more frequently than others. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1980; **80** : 69-77.
- 37 - DUTERTRE J - Etude d'un modèle épidémiologique appliqué au paludisme. *Ann Soc Belge Med Trop* 1976; **56** : 127-141.
- 38 - ARON JL - Mathematical modeling of immunity to malaria. *Math Biosci* 1988; **90** : 385-386.
- 39 - ARON JL, MAY RM - The population dynamics of malaria. in the population dynamics of infectious diseases: theory and applications. 1982.
- 40 - DIETZ KL, MOLINEAUX L, THOMAS A - A malaria model tested in the African savannah. *Bull World Health Organ* 1974; **50** : 347-357.
- 41 - MOLINEAUX L - DIETZ K, THOMAS A - Further epidemiological evaluation of a malaria model. *Bull World Health Organ* 1978; **56** : 565-571.
- 42 - MOLINEAUX L, GRAMICCIA G - The garki project : research on the epidemiology and control of malaria in the Sudan Savanna of West Africa. WHO ed, Genève, 1980.
- 43 - THOMAS A, MOLINEAUX L - The epidemiology and control of malaria, simulation using the garki malaria model. Vol. 4th Draft WHO. WHO ed, Genève, 1982.
- 44 - DE ZOYSA AP - A mathematical model for *Plasmodium vivax* malaria transmission: estimation of the impact of transmission blocking immunity in an endemic area. *Bull World Health Organ* 1986; **69** : 725-734.
- 45 - NEDELMAN J - Introductory review: some new thoughts about some old malaria models. *Math Biosci* 1985; **73** : 159-182.
- 46 - NEDELMAN J - Inoculation and recovery rates in the Malaria Model of Dietz, Molineaux and Thomas. *Math Biosci* 1984; **69** : 209-233.
- 47 - HALLORAN ME, STRUCHINER C - modeling transmission dynamics of stage specific malaria vaccines. *Parasitology Today* 1992; **8** : 77-85.
- 48 - STRUCHINER C, HALLORAN M, SPIELMAN A - modeling malaria vaccines I : new uses for old ideas. *Math Biosci* 1989; **94** : 87-113.
- 49 - HALLORAN M, STRUCHINER C, SPIELMAN A - Modeling malaria vaccines {ii}: population effects of stage-specific malaria vaccines dependant on natural boosting. *Math Biosci* 1989; **94** : 115-149.
- 50 - MCKENZIE FE, WONG R, BOSSERT WH - Discrete-event simulation models of *Plasmodium falciparum* malaria. *Simulation* 1998; **71** : 250-261.