

## Resumé:

# Modélisation des délais d'élimination de la maladie du sommeil en la RDC en tenant compte d'une éventuelle transmission cryptique humaine et animale

Maryam Aliee<sup>1,2</sup>, Ronald E Crump<sup>1,2</sup>, Samuel A Sutherland<sup>1,3</sup>, Ching-I Huang<sup>1,2</sup>, Emily H Crowley<sup>1,2</sup>, Simon E F Spencer<sup>1,4</sup>, Matt J Keeling<sup>1,2,5</sup>, Chansy Shampa<sup>6</sup>, Erick Mwamba Miaka<sup>6</sup>, Kat S Rock<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zeeman Institute for System Biology and Infectious Disease Epidemiology Research, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>2</sup> Mathematics Institute, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>3</sup> Warwick Medical School, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>4</sup> The Department of Statistics, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>5</sup> The School of Life Sciences, The University of Warwick, Coventry, U.K.

<sup>6</sup> PNLTHA, Kinshasa, D.R.C.

## Résumé

La maladie du sommeil (trypanosomiase humaine africaine *gambiense*, THAg) est une maladie à transmission vectorielle ciblée pour l'élimination de la transmission (EdT) d'ici 2030. Il existe cependant des inconnues qui pourraient entraver la réalisation et la mesure de cet objectif. Ceux-ci incluent les infections THAg asymptomatiques (y compris le potentiel d'auto-guérison ou d'héberger des infections cutanées uniquement) et si l'infection THAg chez les animaux peut contribuer au cycle de transmission chez l'homme. En faisant de la modélisation, nous explorons l'impact de la transmission cryptique (non détectée) sur la surveillance des progrès vers EdT ainsi que sur la réalisation de l'objectif. Nous avons développé des modèles THAg qui incluent la transmission asymptomatique ou animale, et les comparons à un modèle THAg de base (sans la transmission asymptomatique ou animale) pour explorer le rôle potentiel des infections «cryptiques» sur l'objectif EdT. Chaque modèle a été calibré de manière indépendante à l'aide des données historiques disponibles sur les cas humains (obtenues à partir de l'Atlas de la THA de l'OMS), qui comprenaient des données de surveillance du dépistage actif et passif pour cinq zones de santé différentes en la République démocratique du Congo (RDC).

Nos résultats suggèrent que pour correspondre aux données de cas passés, nous avons des nombres estimés similaires de nouvelles infections humaines entre les variantes du modèle, bien qu'ils soient légèrement plus élevés dans les modèles avec des infections cryptiques. Nous avons simulé la poursuite des interventions de dépistage-confirmer-et-traiter et avons constaté que les projections prospectives des modèles de transmission animale et asymptomatique produisaient des probabilités d'EoT plus faibles que le modèle de base. La simulation d'une stratégie de dépistage-et-traitement (pas encore disponible) a révélé que la suppression d'une étape de confirmation parasitologique devrait avoir un avantage plus notable en termes de réduction de la transmission dans le modèle asymptomatique par rapport aux autres. Nos simulations suggèrent que la lutte antivectorielle pourrait avoir

un impact considérable sur toutes les voies de transmission dans tous les modèles, même si cette intervention gourmande en ressources doit être soigneusement priorisée.

## Introduction

Dans cet article, nous prenons trois variantes de modèles différentes pour la transmission de la trypanosomose humaine africaine *gambiense* (THAg) et les ajustons aux données longitudinales (2000–2020) pour cinq zones de santé endémiques de la République démocratique du Congo (RDC). Nous utilisons les ajustements pour faire des projections et évaluer la probabilité d'atteindre l'élimination de la transmission (EoT) dans chaque zone de santé selon différentes stratégies pour chaque variante du modèle.

Des méthodes statistiques ont été utilisées pour incorporer les informations provenant des zones de santé les plus informatives pour le modèle d'infection humaine asymptomatique dans l'analyse des zones de santé moins informatives, en partant de l'hypothèse que les paramètres associés au modèle d'infection humaine asymptomatique sont des paramètres biologiques dont on ne s'attendrait pas à ce que diffèrent selon les zones de santé.

Les preuves statistiques ont été estimées pour chaque variante du modèle dans chaque zone de santé, ce qui indique quelle variante du modèle bénéficie du plus grand support statistique. En utilisant ces informations, nous avons créé des prédictions de modèle « d'ensemble » qui capturent notre incertitude autour 1. des infections cryptiques et 2. des composants épidémiologiques de la transmission nécessaires pour paramétrer le modèle.

## Méthodes

Dans cette étude, nous avons utilisé trois variantes précédemment développées du modèle Warwick THAg [2, 3, 1]. Ceux-ci sont décrits ci-dessous :

- *Le modèle THAg de base* – aucune voie de transmission animale ou asymptomatique
- *Le modèle de transmission animale* – inclut les animaux qui peuvent contracter et transmettre une infection aux glossines et par les glossines. Les modèles de base et asymptomatiques considèrent les animaux comme des hôtes sans issue qui ne contribuent pas au cycle de transmission de la THAg.
- *Le modèle de transmission asymptomatique* – comprend les infections humaines qui sont asymptomatiques, qui peuvent ou non être détectables dans le sang par parasitologie et qui ont le potentiel de s'auto-guérir sans traitement. Les modèles de base et animaux peuvent également inclure des infections asymptomatiques, mais dans ces modèles, les infections asymptomatiques sont toujours supposées avoir le potentiel d'être détectées (sur la base de la sensibilité des tests de diagnostic) et finiront par se transformer en infections symptomatiques si elles ne sont pas traitées.

Tous les modèles incluent les humains à faible et à haut risque et capturent les groupes à haut risque de non-participation systématique dans la population et prennent en compte les améliorations précédentes des systèmes médicaux, de diagnostic et de contrôle de qualité, de la même manière que celle décrite dans les travaux précédents. [2].

Nous avons ajusté le modèle aux données de cas humains de 2000 à 2020 dans cinq zones de santé de la RDC - Bominenge, Budjala et Mbaya dans l'ancienne province de l'Équateur, et Bagata et Mosango dans l'ancienne province de Bandundu - choisies pour refléter une gamme de paramètres de prévalence. Après l'ajustement, nous avons évalué l'impact que les différentes hypothèses du modèle avaient sur nos prédictions de EdT sous différentes stratégies d'intervention. Pour ce faire,

nous avons utilisé notre modèle stochastique qui capture également des événements aléatoires comme l'élimination locale. Les stratégies d'intervention sont décrites ci-dessous :

1. La stratégie de dépistage actif moyen (*DA Moyen*) représente la poursuite des interventions de dépistage actif et dépistage passif avec l'algorithme de dépistage-confirmation-et-traitement, en utilisant le niveau moyen de couverture du dépistage actif de 2016 à 2020 pour chaque zone de santé.
2. La stratégie de dépistage actif moyen sans confirmation (*D&T Moyen*) représente la poursuite du dépistage, mais dans le dépistage actif, nous supposons que les personnes sérologiquement positives seront traitées avec de l'acoziborole sans confirmation parasitologique à partir de 2029 (dépistage-et-traiter). Nous supposons que la confirmation post-hoc serait toujours effectuée (par exemple en utilisant la trypanolyse) pour la notification des cas
3. Stratégie moyenne de dépistage actif et de lutte antivectorielle (*DA Moyen + LAV*) qui est identique à (1) mais inclut la lutte antivectorielle à partir de 2024, ce qui réduit les populations de glossines de 80% après 1 an.

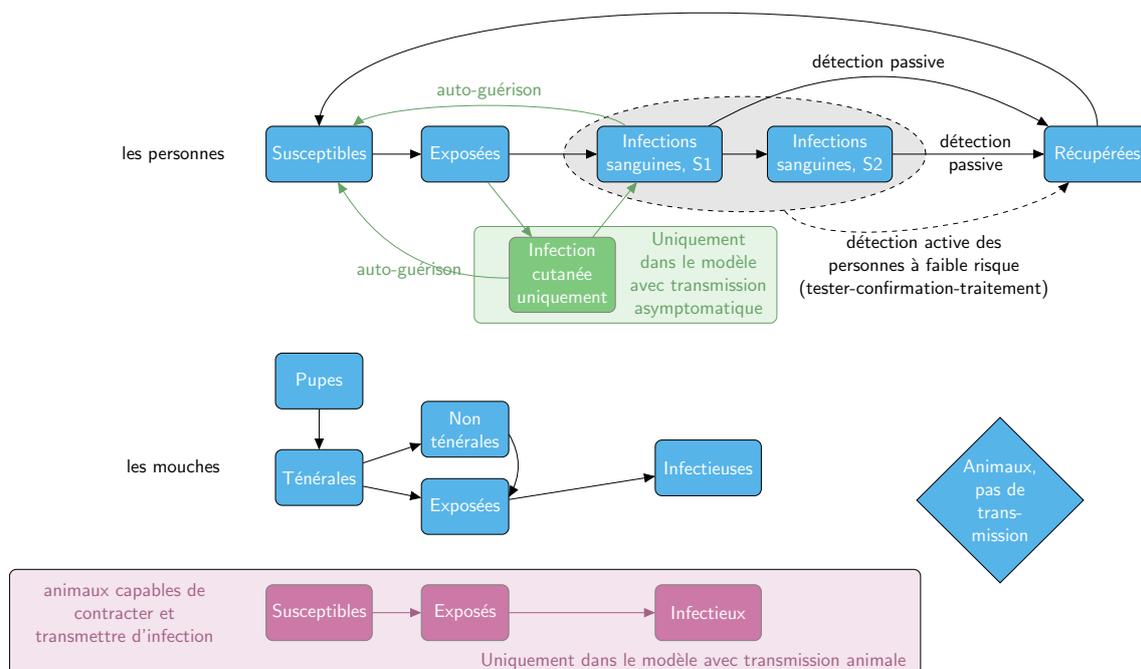


Figure 1: **Diagrammes de modèles** Schéma des trois variantes de modèle considérées dans cette étude. Les composants bleus forment le modèle de base et sont également inclus dans les deux autres variantes du modèle. Les cases et les flèches roses ne se trouvent que dans le modèle animal et la case et les flèches verts ne se trouvent que dans la variante de modèle asymptomatique. Les naissances, les décès et les voies de transmission ne sont pas indiqués pour faciliter la lisibilité. Les flèches relatives à la progression de la maladie/infection sont affichées. L'ovale gris et la ligne pointillée indiquent les classes d'infection supposées être détectables à l'aide d'une approche traditionnelle de dépistage-confirmation-et-traitement dans le dépistage actif (bien que certaines infections puissent encore être manquées en raison d'une sensibilité diagnostique imparfaite).

## Résultats

Pour chaque zone de santé, le niveau déduit de nouvelles infections humaines chaque année est très similaire entre les modèles, bien qu'il existe un peu plus de variance pour les modèles animaux et asymptomatiques. Lorsque nous projetons vers l'avant et calculons la probabilité attendue d'EdT sous n'importe quelle stratégie, nous constatons que le modèle de base a toujours la probabilité la plus élevée, l'ordre de la prochaine variante de modèle la plus optimiste dépend de la zone de santé. Cette tendance est claire à Mosango, mais moins dans certaines autres zones de santé où les résultats des différentes variantes de modèle sont très proches. Avec la stratégie *DA Moyen + LAV*, il y a un impact important sur la transmission provenant de n'importe quelle source et il existe donc une forte probabilité prévue d'EdT dans les quelques années suivant la mise en œuvre. Avec la stratégie *D&T Moyen*, l'impact sur la dynamique de transmission pour les modèles de référence et animaux est négligeable, car le dépistage sans confirmation permet d'identifier quelques personnes supplémentaires qui pourraient avoir été testées faussement négatives sur la base de la parasitologie, mais cette différence est petite. Pour le modèle asymptomatique, nous supposons qu'un plus grand nombre d'individus pourraient être testés sérologiquement positifs mais pourraient ne jamais être confirmés par la visualisation parasitologique et qu'il existe donc une amélioration légère mais notable de la probabilité prédite d'EdT dans le cadre de l'approche de D&T. Dans cette synthèse, nous montrons les résultats pour la zone de santé de Mosango mais des résultats qualitativement similaires sont obtenus pour les quatre autres zones de santé. Nous soulignons que l'acoziborole devrait présenter d'autres avantages, tels que la facilité de mise en œuvre, qui ne sont pas directement pris en compte ici dans les résultats de notre modèle de transmission.

## Conclusion

Alors que des preuves récentes suggèrent que certaines personnes peuvent héberger des trypanosomes *gambiense* dans la peau et avoir une parasitémie sanguine indétectable, le travail de modélisation présenté ici suggère que de telles infections ne jouent pas un rôle important dans la transmission, le cas échéant. Nous ne pouvons pas exclure un certain niveau de transmission asymptomatique, mais nous nous attendons à ce que son impact sur les objectifs d'élimination soit relativement faible. De même, il y a un léger retard prévu vers l'élimination si nous simulons la transmission animale dans le modèle. Cependant, dans ces cinq zones de santé de la RDC, il semble relativement improbable que des animaux non humains contribuent à la transmission.

S'il y a une transmission asymptomatique, une stratégie de dépistage et de traitement avec un nouveau médicament plus sûr devrait être plus bénéfique que s'il n'y avait pas de transmission asymptomatique. Pour les infections provenant d'animaux non humains, ou de personnes ne participant pas au dépistage, la lutte antivectorielle pourrait contribuer à réduire rapidement la transmission, même si elle doit être associée à un dépistage et à un traitement appropriés et que la lutte anti-vectorielle ne sera pas nécessaire dans tous les contextes.

À l'avenir, nous aimerions également explorer l'impact des approches de dépistage et de traitement sur le dépistage passif, qui n'est pas simulé ici, et adapter les modèles à davantage de zones de santé et d'aires de santé de la RDC et d'autres pays.

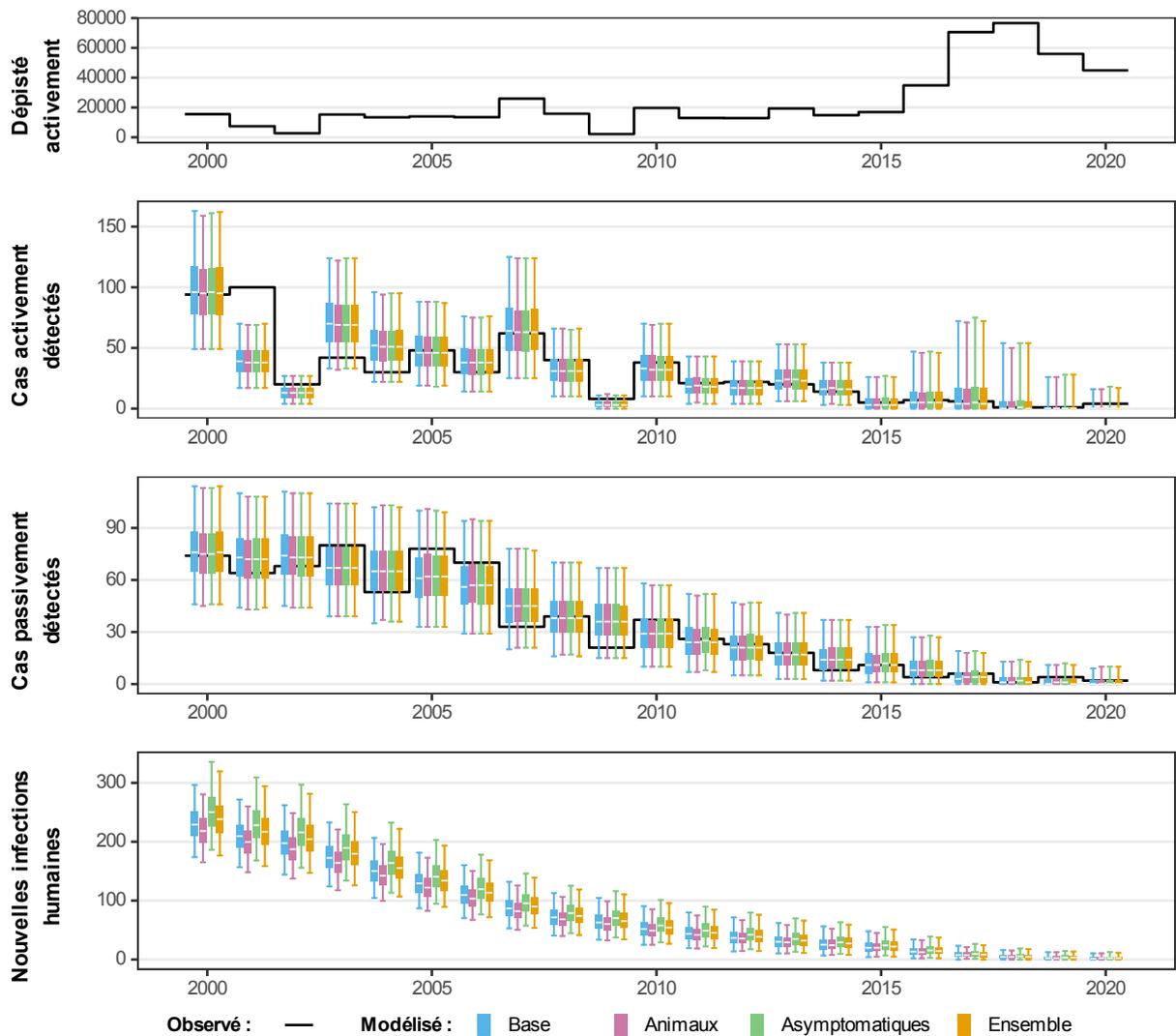


Figure 2: **Comparaison d'ajustement à Mosango** en utilisant le modèle stochastique. Les diagrammes en boîte et en moustaches bleus, roses, verts et orange montrent respectivement les ajustements des modèles de référence, de transmission animale, asymptomatique et d'ensemble. La ligne centrale de chaque case est la médiane, la case est l'intervalle de crédibilité (IC) à 50% et les moustaches montrent l'IC à 95%. Les données de cas sont affichées sous forme de ligne noire. Les nouvelles infections sont estimées grâce à l'ajustement du modèle. Cependant, il n'existe aucun moyen de les observer directement et il n'existe donc pas de données d'observation correspondantes.

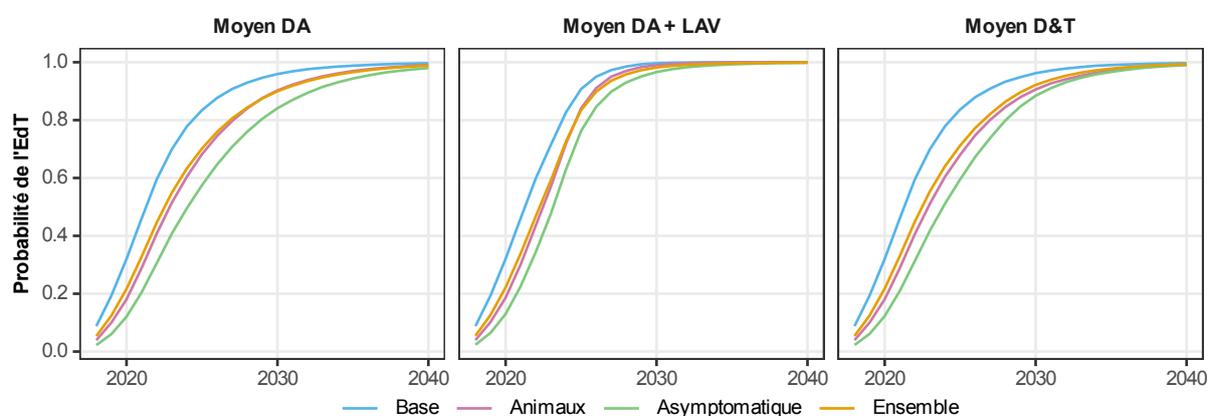


Figure 3: **Comparaison de l'élimination de la transmission (EdT) dans la zone de santé de Mosango**, sous chaque variante de modèle et sous trois stratégies différentes. Les courbes bleue, rose, verte et orange représentent la probabilité estimée d'EdT par les modèles pour chaque année, calculée en prenant le nombre de réalisations où il n'y a pas de nouvelle infection chez l'homme au cours de cette année ou après jusqu'à la fin de la simulation et en plongeant par le nombre total de réalisations. Pour la deuxième stratégie avec la lutte antivectorielle (LAV), nous supposons que cette nouvelle intervention commence en 2024, et pour la troisième stratégie utilisant le dépistage-et-traitement (D&T), nous supposons que cette nouvelle intervention commence en 2028.

## Remerciements

Les auteurs remercient le PNLTHA pour la collecte originale des données, et l'OMS pour l'accès aux données (dans le cadre de l'Atlas THA de l'OMS [4]). Ce travail a été soutenu par la Fondation Bill et Melinda Gates ([www.gatesfoundation.org](http://www.gatesfoundation.org)) par le biais du projet Human African Trypanosomiasis Modeling and Economic Predictions for Policy (HAT MEPP) [OPP1177824] (C.H, R.E.C, E.H.C., S.E.F.S., K.S.R. et M.J.K.) et par le biais du NTD Modeling Consortium [OPP1184344] (M.A., K.S.R., S.E.F.S et M.J.K.). Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

## References

- [1] Maryam Aliee, Matt J. Keeling, and Kat S. Rock. Modelling to explore the potential impact of asymptomatic human infections on transmission and dynamics of African sleeping sickness. *PLOS Computational Biology*, 17:1–21, 09 2021.
- [2] Ronald E. Crump, Ching-I Huang, Edward S. Knock, Simon E. F. Spencer, Paul E. Brown, Erick Mwamba Miaka, Chansy Shampa, Matt J. Keeling, and Kat S. Rock. Quantifying epidemiological drivers of *gambiense* human African Trypanosomiasis across the Democratic Republic of Congo. *PLOS Computational Biology*, 17:1–23, 01 2021.
- [3] Ronald E. Crump, Ching I. Huang, Simon E.F. Spencer, Paul E. Brown, Chansy Shampa, Erick Mwamba Miaka, and Kat S. Rock. Modelling to infer the role of animals in gambiense human African trypanosomiasis transmission and elimination in the DRC. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(7):1–23, 2022.
- [4] José R. Franco, Giuliano Cecchi, Gerardo Priotto, Massimo Paone, Abdoulaye Diarra, Lise Grout, Pere P. Simarro, Weining Zhao, and Daniel Argaw. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis: Update to 2016. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(12):e0006890, 2018.