

Résumé

Modélisation pour explorer l'impact potentiel des infections humaines asymptomatiques sur la transmission et la dynamique de la maladie du sommeil africaine

Maryam Aliee, Matt J. Keeling, Kat S. Rock

Mathematics Institute, University of Warwick, Coventry, CV4 7AL, UK

Zeeman Institute for Systems Biology and Infectious Disease Epidemiology Research,

University of Warwick, Coventry, CV4 7AL, UK

1 Objective

L'incidence actuelle de la notification des cas de gTHA à travers l'Afrique est maintenant tombée à des niveaux historiquement bas, ce qui conduit à un certain optimisme que l'élimination est en vue. Il existe des preuves d'infection humaine asymptomatique pour la gTHA, à la fois sous forme d'infections cutanées, pour lesquelles des parasites se trouvent dans la peau mais pas dans le sang, et d'autres infections (allant de complètement asymptomatique à légèrement symptomatique) chez ceux qui pourraient être détecté lors des campagnes de dépistage actif par parasitémie sanguine confirmée et peut être capable de s'auto-guérir.

À cet égard, l'importance des infections asymptomatiques pour la propagation de l'infection et les objectifs d'élimination demeurent une préoccupation pertinente. Alors que les personnes atteintes de parasites sanguins confirmés sont éligibles au traitement actuel, celles qui n'en ont pas seront manquées et pourraient constituer un réservoir d'infection. Dans cette étude, nous développons un modèle mathématique pour analyser l'impact potentiel d'une infection asymptomatique par une modélisation explicite de la progression de l'infection, ce qui permet des infections parasitaires cutanées uniquement et l'auto-guérison à partir de l'infection à un stade précoce.

2 Méthodes

Le nouveau modèle présenté ici pour étudier les infections asymptomatiques de la dynamique gHAT est basé sur un modèle de base présenté à l'origine par Rock *et al.* [1] et mis à jour par Crump *et al.* [2] qui prend en compte différentes sous-populations d'humains et de glossines. Pour tenir compte des infections asymptomatiques, nous modifions ce modèle en considérant deux sous-groupes dans les populations humaines infectées au premier stade, étiquetées comme parasite cutané I_{1H}^s et parasite sanguin I_{1H}^b populations. Par conséquent, on suppose que la population exposée développe une infection parasitaire avec des niveaux détectables de parasites dans le sang (avec probabilité p_{bs}) ou une infection parasitaire cutanée uniquement (avec probabilité $1 - p_{bs}$). Nous supposons que les infections cutanées sont asymptomatiques et ne seraient pas diagnostiquées lors du dépistage actif dans les protocoles actuels en raison du manque de parasite dans leur sang (même si ces personnes infectées peuvent être testées positives lors des tests de dépistage initiaux tels que le test d'agglutination sur carte pour trypanosomes (CATT) ou dans des tests de diagnostic rapide (TDR) basés sur l'expression d'anticorps). Nous prenons également en compte les cas asymptomatiques dans le groupe des parasites sanguins. Comme principale différence, ce groupe sera probablement

diagnostiqué lors d'un dépistage actif s'il est testé (en fonction de la sensibilité de l'algorithme utilisé - qui est généralement considérée comme supérieure à 90 %). Dans le nouveau modèle, nous ajoutons la possibilité d'auto-guérison pour les groupes de parasites cutanés et sanguins via les paramètres ω_H^b pour le sang et ω_H^s pour la peau uniquement. Un schéma de la progression possible de l'infection et de la transmission aux glossines est présenté dans la Figure 1.

Table 1: Paramètres du modèle. Notation, description et plage plausible de valeurs que les cinq paramètres qui sont nouveaux dans cette variante de modèle asymptomatique pourraient prendre.

Notation	Description	Gamme	Unité
p_{bs}	Proportion d'expositions entraînant une infection sanguine initiale	0.7 [0.4, 0.99]	-
ω_H^b	Taux d'auto-guérison des infections sanguines	$[0, 10] \times 10^{-5}$	jours ⁻¹
ω_H^s	Taux d'auto-guérison des infections cutanées uniquement	$[1, 10] \times 10^{-4}$	jours ⁻¹
θ	Taux de transition d'une infection cutanée uniquement à une infection sanguine	$[1, 5] \times 10^{-4}$	jours ⁻¹
x	Infectiosité relative d'une infection cutanée uniquement par rapport à une infection sanguine	[0, 1]	-

Le Tableau 1 présente tous les paramètres supplémentaires introduits dans notre modèle asymptomatique qui, en plus de tous les paramètres du modèle de base, caractérisent la dynamique de l'infection dans ce cadre. Compte tenu de la nature de l'infection asymptomatique, il n'est pas simple de quantifier les paramètres correspondants. Nous considérons donc de larges intervalles pour leurs valeurs.

Résultats

Pour explorer le rôle des paramètres supplémentaires, nous effectuons d'abord une analyse de sensibilité multivariée de ce modèle, en tirant simultanément des échantillons aléatoires pour tous les paramètres du modèle dans leurs plages plausibles pour étudier le comportement du modèle (voir Table 1). Cette analyse indique quels paramètres sont les plus importants à comprendre et à ajuster, alors que les paramètres du modèle les moins sensibles ou ceux dont nous avons une très forte conviction pourraient être laissés à une valeur fixe dans les travaux de modélisation ultérieurs.

Nos résultats d'analyse de sensibilité suggèrent que les paramètres supplémentaires correspondant aux infections asymptomatiques peuvent potentiellement jouer un rôle significatif dans la dynamique de l'infection, comme le montre la Figure 2 qui classe les paramètres du modèle par ordre de sensibilité. Il met en évidence que le choix des paramètres de modèle fixes et ajustés utilisés dans d'autres études était un choix rationnel (toutes les barres bleues indiquant des paramètres précédemment ajustés sont classées plus haut que les barres grises indiquant des paramètres de modèle fixes), et que les paramètres sont associés à la probabilité de développement initial infection du sang (p_{bs}), le taux d'auto-guérison des infections cutanées (ω_H^s) et l'infectiosité relative des infections cutanées aux infections sanguines (x) pourraient avoir un impact substantiel sur la dynamique du modèle et devrait être inclus dans l'ajustement futur du modèle.

Nous étudions le rôle de l'infection asymptomatique sur la dynamique de la gTHA en résolvant numériquement notre système d'équations, y compris le dépistage actif annuel, qui est capable de détecter des infections asymptomatiques avec des parasites sanguins mais pas des parasites cutanés. Le dépistage actif identifie également uniquement les personnes du groupe à faible risque, car nous supposons que les personnes à haut risque ne participent pas au dépistage actif (selon les études

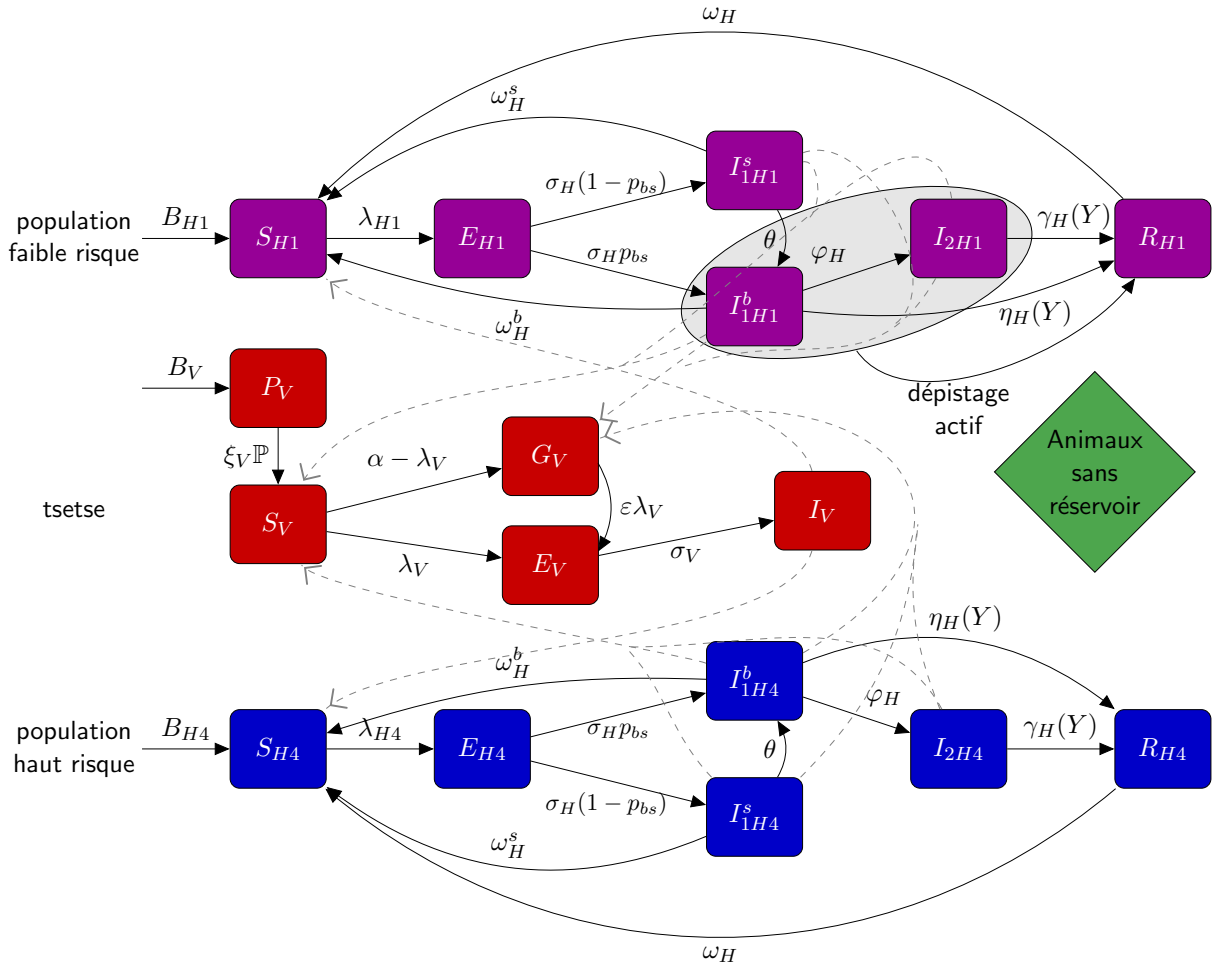


Figure 1: **Schéma du modèle pour décrire la dynamique des infections gTHA.** Ce modèle multi-hôte de la THA prend en compte les groupes humains à haut et à faible risque et leurs interactions avec les vecteurs des glossines. Chaque groupe se compose de différents compartiments: Les humains sensibles S_{Hi} peuvent être exposés à la piqûre d'une glossine infectieuse. Les personnes exposées E_{Hi} progressent pour devenir le parasite cutané I^s_{1Hi} ou le parasite sanguin au stade 1 infection I^b_{1Hi} ; ces derniers développent finalement le stade 2 (s'ils ne sont pas détectés lors du dépistage), et une fois traités, ils se rétablissent par hospitalisation R_{Hi} . Le dépistage actif peut accélérer le taux de traitement des personnes infectées. Ici, nous supposons que le groupe à haut risque ne participe pas au dépistage actif. En mordant une personne infectieuse, les glossines peuvent devenir exposées et par la suite infectieuses, E_V et I_V . G_V représente la population de glossines non exposée à *Trypanosoma brucei gambiense* lors du premier repas de sang et est donc moins sensible aux repas suivants. Les taux, tels que la progression d'une infection cutanée de stade 1 à une infection sanguine de stade 1, sont indiqués par des lettres grecques associées à des flèches. Un réservoir animal n'est pas considéré. Cette figure est une version modifiée du schéma du modèle d'origine (ligne de base) [1, 2].

précédentes [1,2]). Nous comparons les résultats du modèle de base avec le modèle asymptomatique pour trois cas en examinant la prévalence totale et les cas rapportés. La Figure 3 montre les résultats pour une probabilité de 20% de développer initialement une infection cutanée uniquement (il s'agit d'un exemple illustratif pour démontrer la dynamique du modèle, mais il semble probable que les infections cutanées uniquement sont moins fréquentes que les infections sanguines). Le modèle est exécuté dans l'un des trois cas suivants:

- le nombre de reproduction de base, R_0 , est fixé pour toutes les simulations. c'est-à-dire que le nombre moyen d'infections secondaires créées sans contrôle en place est le même pour toutes les simulations
- L'incidence de détection passive observable de stade 2 est fixée pour 1998 pour toutes les simulations
- La densité effective des glossines est la même pour toutes les simulations.

Dans chaque cas, nous voyons que l'infection asymptomatique modifie la pente de la baisse de la prévalence de manière significative, même lorsque les personnes infectées uniquement par la peau ont une infectiosité comparée inférieure à celles atteintes d'infections sanguines ($x = 0,2$). Cela peut potentiellement modifier le temps nécessaire pour atteindre un seuil d'élimination. Les effets peuvent être vus plus sévèrement dans le cas 3. Dans ce scénario, la prévalence est élevée et ne correspond pas aux réductions généralement observées dans les données de cas. Cependant, il met en évidence qu'il existe des valeurs de paramètres potentiellement plausibles entraînant une baisse initiale de l'infection, suivie d'un plateau à un nouvel équilibre endémique plus bas plutôt que de converger vers zéro.

Dans une étude ultérieure, nous avons l'intention d'adapter ce nouveau modèle avec tous les paramètres supplémentaires aux données disponibles pour avoir une conclusion plus réaliste de l'impact des infections asymptomatiques sur la dynamique de la gTHA.

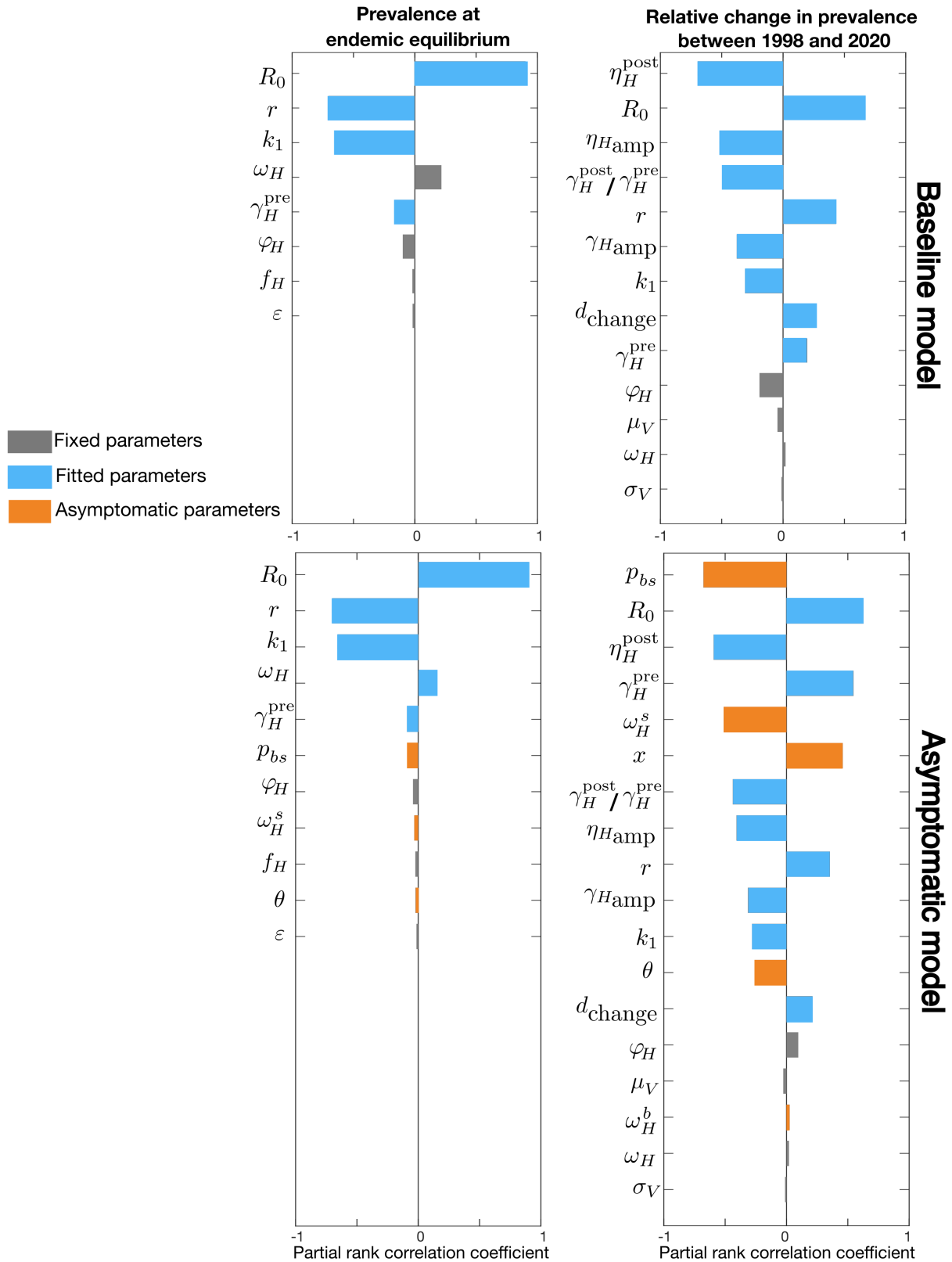


Figure 2: **Analyse de sensibilité en termes de paramètres du modèle.** Sensibilité de la prévalence humaine totale, I_H/N_H , analysée pour tout l'espace des paramètres du modèle de base (première ligne) et du modèle asymptotique (deuxième ligne). La première colonne correspond à la configuration d'équilibre endémique, I_H^0/N_H , et la deuxième colonne représente l'évolution relative de la prévalence entre 1998 et 2020, $I_H(2020)/I_H^0$. Nous n'affichons pas les paramètres avec des valeurs de sensibilité inférieures à 1% et trions les paramètres par leur valeur de sensibilité absolue dans chaque tracé. Les paramètres fixes, ajustés et asymptotiques sont respectivement affichés en gris foncé, bleu et orange.

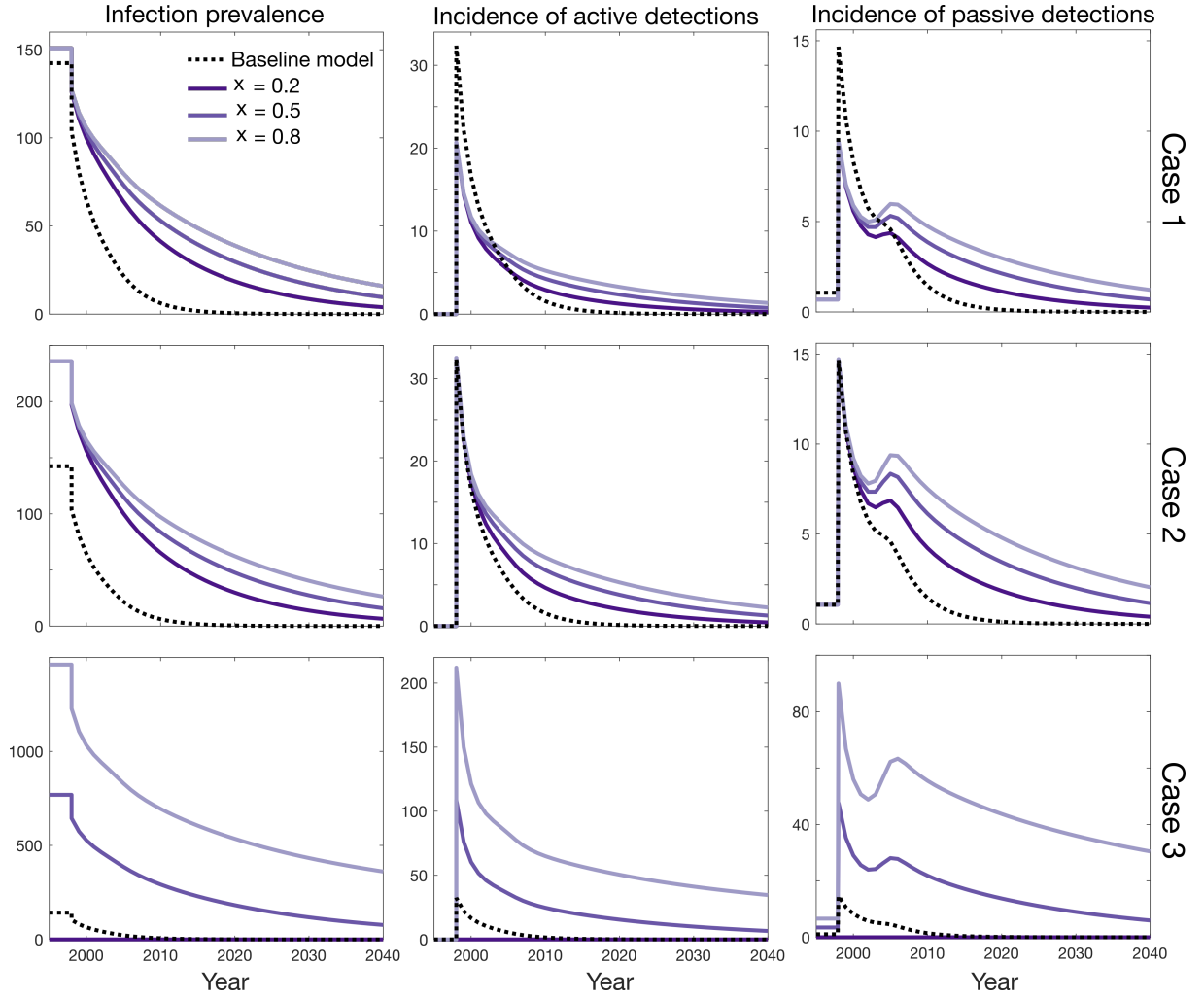


Figure 3: **Influence de l'infection asymptomatique sur la dynamique de l'infection.** La prévalence totale (pour 10 000), les cas actifs déclarés (sans faux positifs) et les cas passifs signalés sont représentés sur les années 1998 à 2100. Chaque ligne correspond à la fixation soit: (cas 1) du nombre de reproduction de base, R_0 , (cas 2) de l'incidence observable des détections passives, ou (cas 3) de la densité effective des glossines, m_{eff} . Différentes nuances de violet représentent différentes valeurs d'infectiosité relative d'une infection cutanée uniquement, x , lorsque $p_{bs} = 0,8$, $\theta = 10^{-4}$, $\omega_H^b = 10^{-5}$, et $\omega_H^s = 2 \times 10^{-4}$ sont fixes. Le modèle de base est représenté par une ligne noire en pointillés dans chaque sous-tracé ($p_{bs} = 0$ et $\omega_H^b = 0$).

Remerciements

Bien qu'aucune donnée de cas humain n'ait été spécifiquement utilisée dans cette étude, les résultats présentés reposaient sur l'ajustement du modèle précédent cite Crump2020, qui utilisait des données collectées en République démocratique du Congo (RDC). Les auteurs remercient le Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine (PNLTHA) de la RDC et son directeur Dr Erick Mwamba Miaka pour la collecte de données originale et l'OMS pour l'accès aux données (dans le cadre de l'Atlas de la THA de l'OMS [3]).

References

- [1] Kat S Rock, Steve J Torr, Crispin Lumbala, and Matt J Keeling. Quantitative evaluation of the strategy to eliminate human African trypanosomiasis in the DRC. *Parasites & Vectors*, 8(1):532, 2015.
- [2] Ronald E Crump, Ching-I Huang, Ed Knock, Simon E.F. Spencer, Paul E. Brown, Erick Mwamba Miaka, Shampa Chancy, Matt J Keeling, and Kat S. Rock. Quantifying epidemiological drivers of gambiense human african trypanosomiasis across the democratic republic of congo. 2020.
- [3] J R Franco, G Cecchi, G Priotto, M Paone, A Diarra, Lise Grout, P P Simarro, Weining Zhao, and Daniel Argaw. Monitoring the elimination of human African trypanosomiasis at continental and country level: Update to 2018. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14(5):e0008261, May 2020.