

# Résumé

## Modélisation de la *gambiense* infection par la trypanosomiase humaine africaine dans les villages à l'aide des équations directes de Kolmogorov

Christopher N. Davis<sup>1,2,\*</sup>, Matt J. Keeling<sup>1,2,3</sup>, Kat S. Rock<sup>1,2</sup>

Les méthodes stochastiques de modélisation de la dynamique des maladies permettent le calcul direct de la probabilité d'élimination de la transmission (EdT). Pour la maladie à faible prévalence de la trypanosomiase humaine africaine *gambiense* (gTHA), nous développons un modèle mécaniste pour l'infection gTHA qui détermine la distribution de probabilité complète de l'infection gHAT en utilisant les équations directes de Kolmogorov. La méthodologie permet l'investigation analytique des probabilités d'élimination du gTHA dans les villages spatialement connectés des zones de santé de Kwamouth et Mosango de la République démocratique du Congo (RDC). Nous prévoyons que, si le dépistage actif et passif actuel se poursuit aux niveaux actuels, l'élimination locale de l'infection pour chaque zone de santé se produirait après 2040 à Kwamouth et en 2029 pour Mosango respectivement. Notre méthode génère des résultats similaires aux modèles précédents au niveau de la zone de santé, mais capture des interactions à petite échelle, avec quelques importations locales d'infection entre les villages. Le modèle d'équation de Kolmogorov avant conserve à la fois les propriétés stochastiques des modèles événementiels, mais offre également la nouvelle flexibilité de modélisation de l'infection des villages, l'échelle à laquelle les interventions de contrôle sont appliquées. Ce développement de la modélisation gTHA fournira un cadre dans lequel l'impact des décisions au niveau du village – en particulier les futures stratégies possibles de test et traitement ou de traitement des individus vivant dans des villages où des cas ont été trouvés à l'aide d'acoziborole - pourrait être exploré.

## Motivation

Les équations directes de Kolmogorov ont été utilisées dans plusieurs contextes épidémiologiques et discutées comme un outil puissant, mais ne sont pas largement utilisées en raison des contraintes sur la mémoire informatique [1]. Cette approche capture les événements stochastiques d'infection, de récupération et d'élimination de l'infection de manière à pouvoir poser des questions telles que «Quelle est la probabilité qu'il y ait actuellement  $\geq 5$  infections, ou zéro infection ?». Au lieu de simuler un modèle stochastique des milliers de fois et d'approximer ces distributions de probabilité, l'approche de Kolmogorov nous permet de résoudre directement et exactement les équations et de calculer la distribution de probabilité complète. Chaque état d'infection possible doit être explicitement suivi et, si une population est importante (et d'autant plus qu'un individu peut être dans l'un des nombreux états d'infection), le nombre de ces états devient rapidement prohibitif pour la méthode, car le nombre de calculs nécessaires deviennent irréalisables. Cependant, pour une maladie avec un nombre de cas relativement faible, l'approche devient plus pratique. Une de ces maladies est la gTHA. Ici, nous avons développé un modèle d'infection par gTHA - une infection à très faible prévalence - en utilisant les équations directes de Kolmogorov à travers lesquelles la transmission villageoise avec un certain mouvement entre les villages est incluse.

## Résultats

En appliquant le modèle complet d'équation directe de Kolmogorov à la zone de santé de Kwamouth, nous obtenons une distribution de probabilité complète dans le temps pour chaque village (Figure 1). Les résultats

de notre modèle indiquent que le nombre prévu d'infections dans tous les villages diminue avec le temps, de sorte qu'en 2030, la plupart de la probabilité est centrée sur l'absence d'infection. Nous prévoyons que pour les plus petits villages, il y a une forte probabilité d'élimination locale du gHAT d'ici 2030 ( $> 0,99$  pour le village de taille  $N_H = 100$ ) car il y a initialement peu ou pas de cas, qui sont ensuite identifiés par des dépistage, ou dépistage passif et traitement ou décès. Cependant, pour les plus grands villages, comme celui avec une population de  $N_H = 20.697$ , il y a une forte probabilité de poursuite de l'infection avec une probabilité de seulement 0,26 que l'élimination de l'infection sera atteinte dans ce village d'ici 2030.

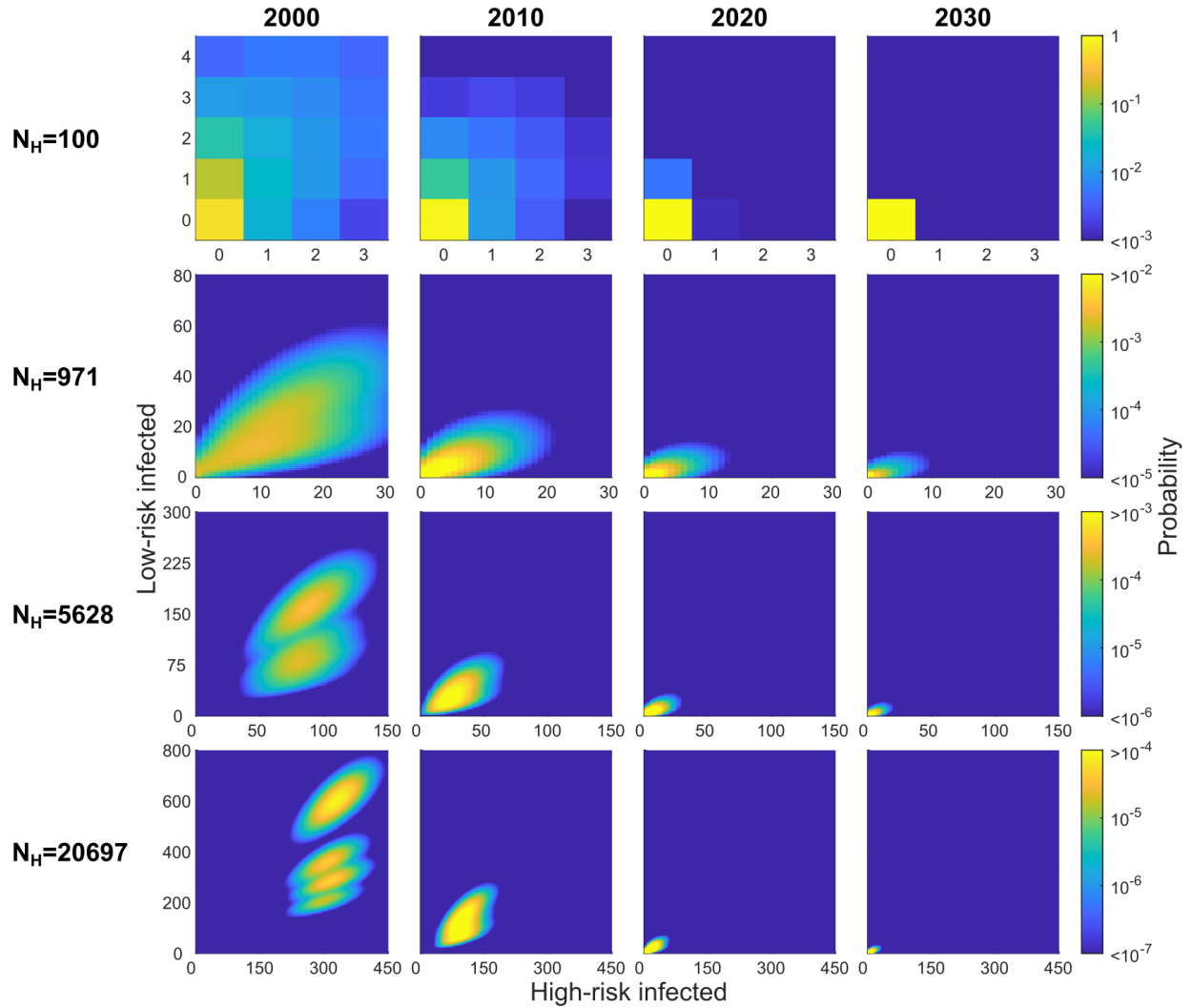


Figure 1: La répartition des risques d'infection dans certains villages de Kwamouth à différents moments (les années 2000, 2010, 2020 et 2030); le premier dépistage actif possible de chaque village remonte à 1998. Il y a 418 villages avec des populations comprises entre 3 et 20 697 dont nous présentons la distribution de probabilité des personnes infectées dans quatre villages ( $N_H = 100, 971, 5628$  et  $20\,697$ ). Sur chaque sous-graphique, l'axe  $x$  représente le nombre de personnes à haut risque infectées et l'axe  $y$ , le nombre de personnes à faible risque infectées. La répartition des risques d'infection pour la zone de santé alternative de Mosango est présentée dans le document complémentaire complet.

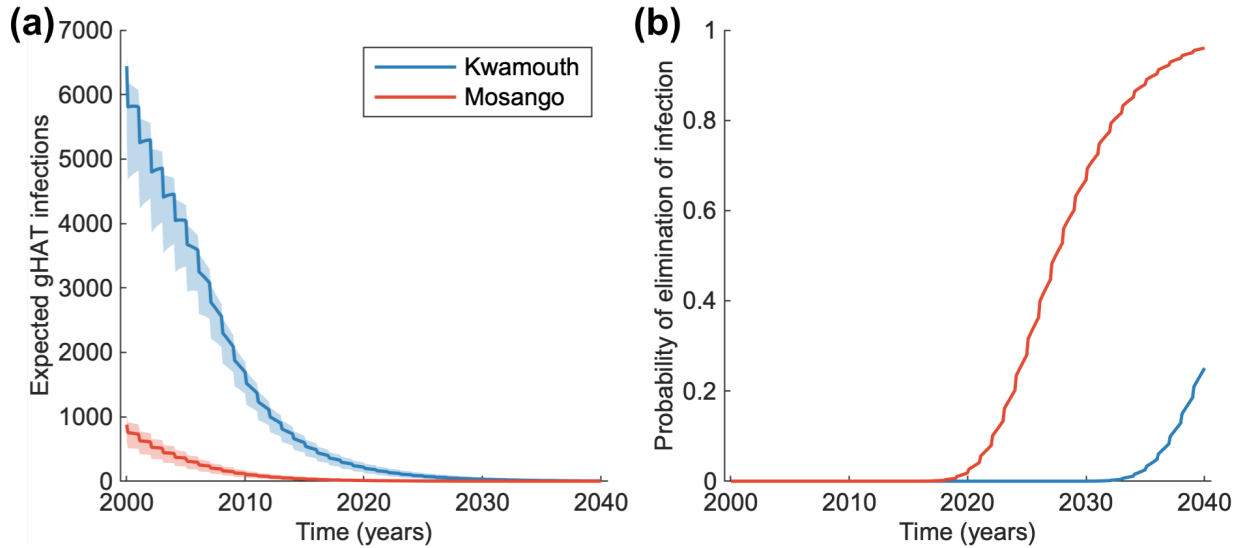


Figure 2: L'infection totale dans les zones de santé de Kwamouth et Mosango. (A) Le nombre prévu d'infections dans tous les villages dans le temps. La région ombrée montre les intervalles de prédiction à 95 %. (B) La probabilité de zéro infection dans le temps et donc l'élimination de l'infection pour tous les villages de chaque zone de santé ensemble.

La baisse de l'infection attendue dans tous les villages individuels est également évidente dans l'infection totale de la zone de santé (Figure 2). Ceci est calculé comme la somme de l'infection attendue dans chaque village. D'ici 2030, le nombre prévu de personnes infectées a considérablement diminué, mais persiste en petit nombre. Cela se reflète dans la probabilité d'élimination de l'infection, calculée comme le produit de l'élimination de l'infection dans tous les villages de la zone de santé, qui devrait être de  $< 0,01\%$  d'ici 2030 si cette couverture de dépistage actif reste constante, avec l'année d'élimination prévue après 2040. En utilisant les valeurs des paramètres du modèle comparées aux données de l'Atlas de la THA de l'OMS pour la zone de santé à faible incidence de Mosango, nous observons une année d'élimination de l'infection prévue plus tôt en 2029.

## Discussion

Le modèle d'équation directe de Kolmogorov facilite un moyen puissant et efficace d'analyser la dynamique d'une infection à faible prévalence telle que la gTHA. Cette méthode avec une structure de modèle plus simple que les modèles couramment utilisés est rapide à calculer (avec des populations suffisamment petites) tout en maintenant une bonne correspondance avec des approches plus complexes sur le plan biologique. La nature de l'implémentation signifie que diverses propriétés intéressantes peuvent être facilement explorées, avec des méthodes exactes de calcul des temps d'extinction et de la dynamique attendue [1]. Cette approche a également permis d'étendre facilement le modèle pour considérer l'interaction de plusieurs villages et même pour considérer la dynamique de la persistance au niveau de la zone de santé en liant le nombre total d'individus infectés au taux d'importations infectieuses dans les villages.

En utilisant ce modèle, nous concluons que sur la base de la stratégie de dépistage actif au niveau moyen, l'année prévue d'élimination de l'infection est après 2040 pour Kwamouth et en 2029 pour Mosango. Ceci est conforme aux prévisions déterministes utilisant ce paramétrage; Huang *et al.* [2] a prédit que l'année d'élimination de l'infection serait après 2040 pour Kwamouth et en 2031 pour Mosango, en utilisant la couverture moyenne du dépistage actif et du dépistage passif continu.

## Remerciements

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 HAT de l’OMS [3]).

## References

- [1] Matt J Keeling and Joshua V Ross. On methods for studying stochastic disease dynamics. *Journal of the Royal Society Interface*, 5(19):171–181, 2007.
- [2] Ching-I Huang, Ronald E Crump, Paul Brown, Simon EF Spencer, Erick Mwamba Miaka, Chansy Shampa, Matt J Keeling, and Kat S Rock. Shrinking the gHAT map: identifying target regions for enhanced control of gambiense human African trypanosomiasis in the Democratic Republic of Congo. *medRxiv*, 2020.
- [3] 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 at continental and country level: Update to 2018. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(5):e0008261, 2020.