

MODELES EPIDEMIOLOGIQUES DU SIDA

Reçu le 05/01/2009 – Accepté le 28/11/2009

Résumé

L'objectif de cet article est de présenter la modélisation mathématique de la propagation de l'infection dans le contexte de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Ces modèles sont basés en partie sur les modèles proposés dans le domaine de la modélisation mathématique du SIDA.

Mots clés: HIV-AIDS- model Mathématique, Birth-Death process 2000 mathematics

Subject Classification: 60J20 ,60J75,60J80.

Abstract

The aim of this paper is to present mathematical modeling of the spread of infection in the context of the transmission of the human immunodeficiency virus (HIV) and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

These models are based in part on the models suggested in the field of the AIDS mathematical modeling as reported by ISHAM[6]

Keywords: HIV-AIDS-Mathematical model, Birth-Death process 2000 mathematics

Subject Classification : 60J20 ,60J75,60J80.

**M. MERAIHI
F.L. RAHMANI**

Département de Mathématiques
Faculté des sciences exactes
University Mentouri Constantine
Algeria

ملخص

الهدف من هذا المقال هو إعطاء نمذجة رياضية لنشر وباء فيروس الايدس في إطار نقل فيروس نقص المناعة البشرية VIH و متلازمة نقص المناعة المكتسبة AIDS. هذه النماذج تستند في جزء منها علي النماذج المقترحة في مجال النمذجة الرياضية للإيدز التي ابلغ عنها ISHAM[6].

الكلمات المفتاحية: نقص المناعة البشرية VIH , نقص المناعة المكتسبة AIDS.

Introduction

Une population de taille n fixé comprend deux sous-populations notées X et Y . La population X représente les individus susceptibles (ou à risque) et Y est la population des infectieux. On s'intéresse à l'évolution de l'infection déclarée dans la population totale supposée fermée. Ceci définit deux processus stochastiques $(x(t); t > 0)$ et $(y(t); t > 0)$ où à chaque instant t ($t > 0$): $x(t)$ (resp. $y(t)$) représente la taille de la population X (resp. Y).

La diffusion de l'épidémie aux susceptibles est naturellement dépendante des contacts possibles entre susceptibles et infectieux. Si on suppose que dans un intervalle de temps relativement petit $[t, t + \Delta t]$, un infectieux ne peut avoir au plus qu'un seul contact (cette hypothèse de contamination est réaliste dans le cas par exemple de l'épidémie du SIDA), alors il est légitime de penser que le nombre de contacts est proportionnel au produit $X(t) \cdot Y(t) \cdot \Delta t$. Le nombre d'apparition de nouveaux cas infectés pendant cet intervalle de temps Δt ne peut-être que proportionnel au nombre de contacts possibles et est mesuré par $\alpha \cdot X(t) \cdot Y(t) \cdot \Delta t$ où α est le taux d'infection.

Le taux d'infection α dépend de multiples facteurs de contamination et ce taux peut prendre une forme expressive selon le mode de contamination actif.

On présente ci-dessous quelques modèles équivalents à des modèles suggérés dans le cadre de la modélisation mathématique de l'épidémie du SIDA introduits par ISHAM [1].

I Présentation des modèles épidémiologiques du SIDA

Il s'agit d'une population subdivisée en deux sous-populations X et Y des susceptibles et des infectieux. Ces sous-populations se comportent en général comme deux populations pouvant avoir des dynamiques d'évolution distinctes. Lorsque la population globale est fermée (ni émigration, ni immigration), alors la dynamique de l'une des deux sous-populations explique entièrement la dynamique de la population totale.

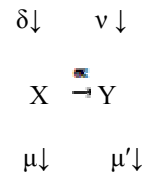
Les modèles épidémiologiques du SIDA

On suppose la population globale composée d'individus susceptibles et d'individus infectieux. On désigne par X la population des susceptibles et par Y celle des infectieux. Le caractère complexe de cette dernière population conduit à la subdiviser en différentes classes "homogènes". Cette caractérisation est basée sur la nécessité de contrôler les infectieux.

Entre ces différentes populations, on peut observer une dynamique caractérisée par des mouvements intra et inter populations susceptibles de l'expliquer.

Le modèle simple à une population à deux types

Un modèle simple décrivant la diffusion de l'épidémie dépend des contacts possibles entre susceptibles et infectieux, sous l'hypothèse que dans un intervalle de temps relativement petit $[t, t + \Delta t]$, un infectieux ne peut avoir au plus qu'un seul contact; et de fluctuations intra population résultant d'immigration ou d'émigration. Le modèle simple peut être illustré par le diagramme suivant :



où

α : est le taux d'apparition de nouveaux infectieux (séropositifs),

μ : est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population X

μ' : est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population Y

δ : est le taux de naissance dans la population X

v : est le taux d'immigration dans la population Y .

Le nombre d'apparitions de nouveaux cas infectés pendant cet intervalle de temps Δt est alors mesuré par $\alpha \cdot X(t) \cdot Y(t) \cdot \Delta t + v \cdot \Delta t - \mu \cdot X(t) \cdot \Delta t$.

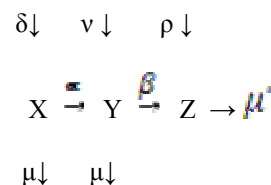
Le modèle à trois types

Un modèle devant tenir compte d'une politique de sante basée sur le contrôle devant entrainer l'isolement des infectieux (séropositifs et sidéens declares), fait que l'apparition de nouveaux infectieux ne devrait résulter que de contacts entres susceptibles et infectieux qui s'ignorent. Ceci conduit à décomposer la population des infectieux en deux classes :

* Les individus infectieux (seropositifs) qui s'ignorent, notée Y .

* Les individus infectieux (seropositifs et sideens) qui le savent, notée Z .

Ce modèle dit à trois types est décrit par le diagramme



où

α est le taux d'apparition de nouveaux infectieux (séropositifs) qui s'ignorent.

β est le taux d'apparition de nouveaux infectieux détectes.

δ est le taux d'immigration dans la population X .

v est le taux d'immigration dans la population Y .

ρ est le taux d'immigration dans la population Z .

μ est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population X ou Y.

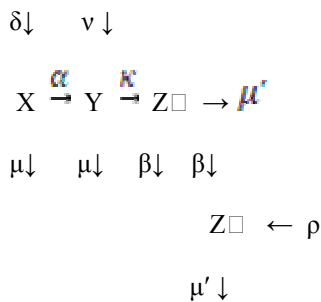
μ' est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population Z.

Le nombre d'apparitions de nouveaux cas infectés pendant cet intervalle de temps Δt est ici mesuré par $\alpha.X(t).Y(t).\Delta t+v.\Delta t-(\mu+\beta).Y(t).\Delta t$.

Dans le modèle à trois types, les individus séropositifs détectent et sideens sont confondus.

Le modèle à quatre types

Comme il est admis qu'un séropositif est considéré comme un individu "sain" (absence de manifestations pathologiques du SIDA), ceci nous amène à envisager une subdivision de la classe des infectieux en deux sous populations : celle des séropositifs et celle des sideens. L'utilité de cette distinctions permet de différencier le taux de mort dans chacune de ces sous population et de mesurer aussi la période moyenne, le taux de passage à l'état de sida avère, et estimer la taille de la population des sidéens; et également de mesurer l'efficacité d'un programme de détection de nouveaux infectieux séropositifs. Si on désigne par Z_1 la population des séropositifs détectés et par Z_2 celle des sidéens avérés, le modèle précédent dit à quatre types est décrit par le diagramme suivant :



où α est le taux d'apparition de nouveaux infectieux (séropositifs) qui s'ignorent.

κ est le taux d'apparition de nouveaux séropositifs détectés.

β est le taux d'apparition de nouveaux sidéens.

μ est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population X ou Y ou Z_1 .

μ' est le taux de retrait (ou individus retirés) de la population Z_2 .

δ est le taux de naissance dans la population X.

v est le taux d'immigration dans la population Y.

ρ est le taux d'immigration dans la population Z_2 .

Dans ce modèle, le nombre d'apparitions de nouveaux cas infectés pendant cet intervalle de temps Δt est ici mesuré par

$$\alpha.X(t).Y(t).\Delta t+v.\Delta t-(\kappa+\mu+\beta).Y(t).\Delta t.$$

On se propose de développer l'étude de chaque modèle en considérant d'abord la version déterministe de ces modèles et ensuite la version stochastique. Suivant alors Isham, cette étude sera menée d'abord dans le cadre d'une population fermée et ensuite dans le cadre plus général d'une population ou la taille de la population est sensible a des facteurs externes (mort, émigration et immigration), auquel cas la variable $n(t)=X(t)+Y(t)$ (la taille de la population à l'instant t) est une variable aléatoire dynamique.

II Le modèle simple à deux types

Il s'agit du modèle simple à une seule sous-population d'individus infectieux. Ce modèle est décrit par le diagramme (1).

Le modèle déterministe

Dans un intervalle de temps $[t,t+\Delta t]$ la taille de la population X des susceptibles subit une variation égale

$$X(t+\Delta t)-X(t)=-\alpha.X(t).Y(t).\Delta t+\delta.\Delta t-\mu.X(t).\Delta t$$

et celle des infectieux une variation égale a

$$Y(t+\Delta t)-Y(t)=\alpha.X(t).Y(t).\Delta t+v.\Delta t-\mu'.Y(t).\Delta t$$

Et par suite, les équations différentielles régissant ce modèle s'écrivent

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t)y(t) - \mu x(t) + \delta \\ \frac{dy(t)}{dt} = \alpha x(t)y(t) - \mu' y(t) + v \end{cases} \quad (1)$$

sous la condition initiale $y(0)=m$ et $x(0)+y(0)=n$. Ce système est non linéaire et on peut, sous la condition qu'à tout instant $t>0$: $x(t)+y(t)=n(t)$, le réécrire sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t) (n(t) - x(t)) - \mu x(t) + \delta \\ \frac{dy(t)}{dt} = \alpha x(t)y(t) - \mu' y(t) + v \end{cases}$$

On commence par examiner le cas particulier où la population est isolée (i.e. $\mu=\mu'=\delta=v=0$), et le modèle est illustré par le schéma



Cette hypothèse valide au début de l'épidémie, assure qu'en tout instant $t>0$, on a $x(t)+y(t) = n(t) = n$. Dans ce cas, le système d'équations différentielles ci-dessus se réduit à un signe près à une seule équation différentielle non linéaire et nous prenons par exemple l'équation :

$$\frac{dy(t)}{dt} = \alpha [n - y(t)]y(t) \quad (2)$$

admettant pour solution particulière $y(t)=n$. En considérant

ensuite le changement de variable $y(t) = n + \frac{1}{w(t)}$,

l'équation (2) se ramène à une équation différentielle linéaire :

$$\frac{dw(t)}{dt} = \alpha n w(t) + \alpha$$

dont les solutions sont fournies par

$$w(t) = c_0 \exp(\alpha n t) - \frac{1}{n} = \frac{y(0)}{n[y(0) - n]} \exp(\alpha n t) - \frac{1}{n}$$

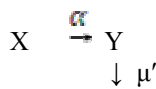
D'où nous déduisons la solution en y(t):

$$y(t) = \frac{ny(0)}{y(0) - (y(0) - n) \exp(-\alpha n t)}$$

Au début de l'épidémie, on peut admettre que $x(0) \approx n$, aussi la solution précédente peut-être approchée par

$$y(t) \approx y(0) \cdot \exp(\alpha n t).$$

Si maintenant on suppose que la population des susceptibles est fermée et celle des infectieux est soumise à des départs seulement (mort ou émigration), situation reflétée par le diagramme



Alors le système d'équations différentielles régissant ce modèle devient dans ce cas

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t)y(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \alpha x(t)y(t) - \mu' y(t) \end{cases} \quad (1)$$

sous la condition initiale $x(0)+y(0)=n(0)=n$.

Ce système est non linéaire et peut-être réécrit sous la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t)(n(t) - x(t)) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \alpha (n(t) - y(t))y(t) - \mu' y(t) \end{cases} \quad (2')$$

où $n(t) = x(t)+y(t)$

proposition1 En tout instant $t>0$, on a

$$n(t) = n - \mu' \int_0^t y(u) du \quad \square$$

Et en particulier, si t est petit, on a

$$n(t) = n - \mu' t y(0).$$

L'expression analytique de $n(t)$ ne nous facilite pas pour autant la résolution de notre système d'équations différentielles. Cependant au tout début de l'épidémie, on peut admettre que $x(0) \approx n$, et dans ce cas, on peut produire une solution explicite du système

$$\begin{cases} x(t) \cong x(0) \exp \left[\frac{y(0)}{(n - \rho) (1 - \exp \alpha (n - \rho) t)} \right] \\ y(t) \cong y(0) \exp[\alpha (n - \rho) t] \end{cases}$$

Dans la situation où l'épidémie est au delà de ses premiers stades d'évolution, la dynamique de celle-ci peut-être expliqué par l'introduction d'une variable auxiliaire $Z(t)$. La variable auxiliaire Z compte le nombre d'individus retirés de la population des infectieux à tout instant $t (t>0)$. Avec ces notations, on a

$$n(t) = n - z(t)$$

Où $z(t)$ est le nombre d'individus retirés de la population Y . Si on note Z la population des infectieux retirés, le système précédent peut être complété par une troisième équation

$$\frac{dz(t)}{dt} = \mu' y(t)$$

Avec la condition initiale $z(0)=0$, et on note $\rho = \frac{\mu'}{\alpha}$ le taux relatif d'inactivité.

La première équation montre que la fonction $x(\cdot)$ est une fonction décroissante de t , et la seconde équation qui s'écrit

$$\frac{dy(t)}{dt} = \alpha y(t)[x(t) - \rho] \quad (2'')$$

montre que si $x(0) \leq \rho$, alors la populations des infectieux décroît et nous assistons à une extinction rapide de l'épidémie; et si $x(0) > \rho$, nous assistons au début de la propagation de l'épidémie. Aussi, le nombre minimal de susceptibles permettant la propagation de l'épidémie est $x(0)=\rho$ et ce nombre est appelé seuil de propagation. Le rapport des équation 1) et 3) de ce système, nous fournit une solution en x fonction de z :

$$x(t) = x(0) \exp\left(-\frac{z(t)}{\rho}\right)$$

D'autre part, compte tenu de la relation $n(t)=n-z(t)$, la dernière équation de ce système devient

$$\frac{dz(t)}{dt} = \mu' \left[n - z(t) - x(0) \exp\left(-\frac{z(t)}{\rho}\right) \right] \quad (3)$$

Proposition 2 : Si $\frac{z(t)}{\rho}$ est petit, on obtient pour solution de l'équation (3) :

$$z(t) = \frac{\rho^2}{x(0)} \left[\frac{x(0)}{\rho} - 1 + \lambda \tanh\left(\frac{1}{2} \lambda \mu' t - \phi\right) \right]$$

où

$$\lambda = \sqrt{\left(\frac{x(0)}{\rho} - 1\right)^2 + \frac{2x(0)y(0)}{\rho^2}} \text{ et } \phi = \operatorname{arctanh}\left[\frac{1}{\lambda} \left(\frac{x(0)}{\rho} - 1\right)\right]$$

A l'aide de cette solution on peut réécrire $\left(\frac{dz(t)}{dt}\right)$ sous la forme :

$$\left(\frac{dz(t)}{dt}\right) = \left(\frac{\mu' \rho^2 \lambda^2}{2x(0)}\right) \cdot \left(\frac{1}{\cosh^2\left(\frac{1}{2} \lambda \mu' t - \phi\right)}\right) \quad (3')$$

ce qui montre que le graphe de $\left(\frac{dz(t)}{dt}\right)$ est symétrique

$$t = \left(\frac{2\phi}{\lambda \mu'}\right)$$

par rapport à Et nous déduisons directement de (3) et (3') une solution de $y(t)$:

$$y(t) = \left(\frac{\rho^2 \lambda^2}{2x(0)}\right) \left(1 / \cosh^2\left(\frac{1}{2} \lambda \mu' t - \phi\right)\right)$$

et aussi une solution en $x(t)$:

$$x(t) = x(0) \cdot \exp\left[-\left(\frac{1}{\rho}\right) \left(\frac{\rho^2}{x(0)}\right) \left(\frac{x(0)}{\rho} - 1 + \lambda \cdot \tanh\left(\frac{1}{2} \lambda \mu' t - \phi\right)\right)\right]$$

En conclusion, la variable axillaire apporte une information certaine sur l'évolution de l'épidémie à travers les individus inactifs. Ce résultat est conforté par le fait que les solutions trouvées sont fonctions des taux d'infection et de retrait α et μ' . D'autre part, à la limite quand $t \rightarrow +\infty$, la variable

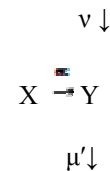
$$Z(t) = \left(\frac{\rho^2}{x(0) \left(\frac{x(0)}{\rho}\right)} - 1 + \lambda\right)$$

$\left(\frac{2x(0) \cdot y(0)}{\rho^2}\right) \ll \left(\frac{x(0)}{\rho} - 1\right)^2$ et si l'épidémie se développe (i.e. $x(0) > \rho$) alors

$$z(t) \rightarrow 2\rho \left(1 - \left(\frac{\rho}{x(0)}\right)\right)$$

et si on pose $x(0) = \rho + \sigma$ avec (σ/ρ) petit, alors $z(t) \rightarrow 2\sigma$ et $x(t) \rightarrow \rho - \sigma$ lorsque $t \rightarrow +\infty$. En d'autres termes, la dynamique de l'épidémie est traduite à la limite, par 2σ susceptibles devenus infectieux auxquels correspondent 2σ infectieux retirés.

On considère maintenant la situation où il y a immigration vers la population des infectieux. Le modèle est représenté par le schéma



Les équations régissant ce modèle sont dans ce cas :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\alpha x(t)y(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \alpha x(t)y(t) - \mu' y(t) + v \end{cases}$$

avec la condition initiale $x(0)+y(0)=n(0)=n$. Là également, la taille de la population fluctue en fonction du taux de retrait μ' et du taux d'immigration v . Et suivant le développement ci-dessus, au début de l'épidémie on peut

$$\{x(t) \approx x(0) \exp\left(-\frac{v}{\alpha}\right) \exp\left[\left(\frac{v}{\alpha}\right) \left(\frac{x(0)}{\rho} - \rho\right) + \left(\frac{v}{\alpha}\right) \exp\left[\alpha(x(0) - \rho)t\right]\right] \oplus y(t) \approx (-v)/\alpha(x(0) - \rho) + [y(0) + (v)/(\alpha(x(0) - \rho))] \exp\left[\alpha(x(0) - \rho)t\right]\}$$

exhiber des solutions du système et on trouve

Lorsque l'épidémie est à un stade d'évolution avancé, nous introduisons de nouveau la variable auxiliaire Z(t). Celle-ci satisfait l'équation

$$\left(\frac{dz(t)}{dt}\right) = \mu' \cdot y(t).$$

Avec la condition initiale z(0)=0. Cette fois-ci, on a

$$\left(\frac{dy(t)}{dt}\right) = \alpha y(t) \cdot [x(t) - \rho] + v \quad (2')$$

ce qui montre que l'épidémie a tendance à se propager rapidement si $x(0) > \rho$ et d'ailleurs, elle ne risque pas de s'éteindre si $x(0) \leq \rho$ si bien sûr le taux d'immigration v est important.

Et de la même manière que ci-dessus, en observant cette fois-ci que

$$\left(\frac{dz(t)}{dt}\right) = \mu' \left[n - z(t) + v - x(0) \exp\left(-\left(\frac{z(t)}{\rho}\right)\right) \right]$$

et sous l'hypothèse que $\left(\frac{z(t)}{\rho}\right)$ est petit, on obtient comme équation approchée

$$\frac{dz(t)}{dt} = \frac{\mu' \rho^2 \lambda^2}{2x(0)} \left\{ 1 - \frac{x^2(0)}{\rho^4 \lambda^2} \left[z(t) - \frac{\rho^2}{x(0)} \left(\frac{x(0)}{\rho} - 1 \right) \right]^2 \right\}$$

avec

$$\lambda = \sqrt{\left(\frac{2x(0)(y(0) + v)}{\rho^2}\right) + \left(\left(\frac{x(0)}{\rho}\right) - 1\right)^2} \quad \text{et}$$

dont la solution est donnée par

$$z(t) = \left(\frac{\rho^2}{x(0)}\right) \left[\left(\frac{x(0)}{\rho}\right) - 1 + \lambda \cdot \tanh\left(\left(\frac{1}{2}\right)\lambda \mu' t - \theta\right) \right]$$

avec la constante θ la même que celle de la proposition 1. De même, on dérive de cette solution des solutions approchées de x(t) et y(t), on trouve

$$x(t) = x(0) \exp\left[-\frac{1}{\rho x(0)} \left(\frac{x(0)}{\rho} - 1 + \lambda \tanh\left(\frac{1}{2} \mu' t - \theta\right)\right)\right]$$

$$y(t) = \frac{\rho^2 \lambda^2}{2x(0)} \cdot \frac{1}{\cosh^2\left(\frac{\lambda \mu' t}{2} - \theta\right)}$$

avec λ spécifié ci-dessus.

La dépendance de la solution x(t) par rapport à v est confortée par la liaison entre les équations en x(t) et y(t).

REFERENCES

L1: Anderson .R.M. (1982) Ed: Population Dynamics of Infections Diseases.London.Chapman and Hall

L2 : Anderson .R.M. Medley.G.F.May. R.M.and Johnson.A.M. (1986) A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus(HIV), the causative agent of AIDS. I M A J. Math.Med. Bul.3.229-263

L3 : Bailey.N.T.J. (1975) The mathematical Theory of Infectious Diseases. London :Griffin

L4 : Bailey.N.T.J. (1988) Statistical Problems in the Modelling and Prediction of HIV/AIDS

L5 : Cairns.Ben and Pollet.P.K. (2004) Extinction Times for a General Birth,Death and Catastrophe Process J.Appl.Prob.41,pp1211-1218

L6 : Isham .V. (1988) Mathematical Modelling of the Transmission Dynamics of HIV Infection and AIDS : a Review J.R. Statist.Soc.A. 151.Part 1,pp 5-30