

J.-P. BENZÉCRI

Modèle exponentiel et épidémiologie du sida

Les cahiers de l'analyse des données, tome 14, n° 2 (1989),
p. 169-174

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1989__14_2_169_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1989, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

MODÈLE EXPONENTIEL ET ÉPIDÉMIOLOGIE DU SIDA

[EXP. SIDA]

J.-P. BENZÉCRI

Même si les moyens d'observation de la pandémie du SIDA ne peuvent suffire à décrire parfaitement la croissance de celle-ci, un modèle exponentiel avec doublement annuel est assez généralement admis. Une croissance si rapide ne constitue pas seulement une menace telle qu'on hésite à publier les résultats des calculs les plus simples, elle déjoue l'intuition ordinaire du médecin non mathématicien. Nous nous proposons de rectifier ici quelques sophismes, peut-être involontaires, relevés dans la presse médicale.

1 Origine de la pandémie

Dans le *Concours Médical* du 26-11-1988, Henri Péquignot propose très à propos, sous le titre 'Prospective et Histoire' quelques extraits du livre de Charles Nicolle *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, (Alcan; 1930). Reprenons, après H. Péquignot, les paroles de l'illustre Maître de l'Institut Pasteur de Tunis et du Collège de France.

...Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, tout aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine; que, lorsque nous en aurons une notion, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait on dire. Elles apparaîtront comme Minerve apparut, sortie toute armée du cerveau de Jupiter. Comment les reconnaitrions-nous, comment soupçonnerions-nous même leur existence avant qu'elles aient revêtu leur costume de symptômes? Il faut donc aussi bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements qu'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des infections déjà classées...

On ne peut qu'admirer la maîtrise avec laquelle Charles Nicolle s'entend à placer la pathologie infectieuse dans une perspective historique. Pourtant, dans le cas du SIDA, il semble que la perfection des moyens d'observation et la rapidité du processus conspirent à nous donner sinon une genèse détaillée, au

moins des repères chronologiques d'une précision surprenante. Ouvrons le *JIM*, n° 124, de Janvier 1989.

...Des médecins américains viennent de publier ... le cas d'un jeune homme...

De cette observation, il nous suffira de reproduire la funeste conclusion:

...La situation s'est dégradée progressivement au point que ce malade est décédé au bout de 16 mois. L'autopsie a révélé un sarcome de Kaposi disséminé.

Quoi de malheureusement plus banal, commente Jean Trédaniel. Oui mais... cette observation date de 1968.

Cependant, les médecins, intrigués alors par ce cas, avaient conservé du sérum et des échantillons de divers tissus du patient:

...Ceci a permis de mettre en évidence... des antigènes d'un virus très proche du virus de l'immunodéficience humaine de type1, voire identique à celui-ci.

Sur quoi le *JIM* propose cette conclusion surprenante:

...il apparaît... qu'un rétrovirus responsable d'une immunodéficience existait... avant le déclenchement de la pandémie au début des années 80.

Reprenons une autre livraison du même périodique (*JIM*, n°116, été 1988):

12 Juin 1988: à la tribune du Congrès de Stockholm, Jonathan Mann, responsable du projet SIDA à l'OMS, égraine la terrible litanie des chiffres de l'épidémie: 100 000 cas déclarés dans le monde, 10 millions de séropositifs, 700 millions de sujets à risque.

Chargeons ces nombres dans la machine à remonter le temps. Une division par 2 nous fait reculer de 12 mois: 8 millions de séropositifs en l'année t , cela fait 1 séropositif en l'année $t - 23$. Il y aurait donc eu 1 premier séropositif en 1965. Et pour les cas? 128 000 cas en l'année t , cela fait 1 cas en l'année $t - 17$; le premier cas serait pour 1971. Il est bien clair que l'exponentielle n'a que valeur indicative; mais l'ajustement avec l'observation princeps de 1968 est remarquable. Il ne s'agit pas de ce qui se passait *avant* le déclenchement de la pandémie; mais de l'origine même de celle-ci *dépistée* (le mot est de Nicolle) rétrospectivement.

Certes, il existait des rétrovirus avant 1968; et l'instabilité du virus VIH permet de conjecturer qu'une forme dépourvue de virulence, voire inapte à se reproduire chez l'homme, existait dans quelque réservoir... Mais l'observation publiée par Garry et coll. ne peut être séparée de l'actuelle pandémie.

Référence: Garry R.F. et coll: «Documentation of an AIDS virus infection in the United States in 1968». *JAMA*, 1988; 260 (14): 2085-2087; traduit dans: *JAMA*, édition française, n° 176, 30 Janvier 1989.

2 Séropositivité et SIDA

Pour ceux qui ne sont point férus du calcul exponentiel, seuls comptent les nombres du jour (ou ceux de la veille...). Le nombre des cas de SIDA recensés en France ne couvre pas le pays. Ayant depuis 1987 dépassé 100 000, le nombre des séropositifs est d'un ordre de grandeur déjà envahissant. On s'inquiète donc à juste titre de la fréquence et du rythme du développement de la maladie chez les séropositifs. Georges Bernanos a dit que l'optimiste est un imbécile heureux, tandis que le pessimiste est un imbécile malheureux... Faute de connaissances positives, chacun n'a que le recours de choisir quelle sorte d'imbécile il sera. Voici, cependant ce que, sous le titre "Le SIDA et l'assurance", le *Concours Médical* du 12-11-1988 rapporte des propos de Laurent Meeus (Président de la commission médicale de la Réunion des sociétés d'assurance vie).

... Actuellement, on admet en France, avec les données du ministère de la Santé, que le passage des séropositifs au SIDA est de l'ordre de 35%, mais si l'on raisonne en suivant les actuaires et les épidémiologistes anglais et américains, il est actuellement admis que, s'il ne survient pas de modification artificielle, (c'est-à-dire par vaccins ou médicaments), de cette épidémie, tout séropositif fera un SIDA à une échéance que l'on fixe entre quinze et vingt-cinq ans...

Si l'on part de cette hypothèse anglo-saxonne pour répartir uniformément les passages de la séropositivité au SIDA sur 20 ans, on aboutit à un taux de passage de 5% par an. Tel est le taux admis dans une récente publication américaine dont le *JIM* (n° 120, Nbre 1988) nous offre un compte rendu que nous citons maintenant.

Après de longues discussions épiques et déjà tombées dans les oubliettes de l'Histoire, plus personne aujourd'hui ne remet en doute le rôle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans la survenue du syndrome d'immunodéficience acquise. Mais est-il le seul facteur en cause?

Harry Rubin,..., fait un audacieux parallèle entre le VIH et un autre rétrovirus, le virus de la leucose aviaire (ALV), responsable de la « lymphomatose viscérale » des poulets. Il observe que cette maladie est finalement assez rare,...: seules 15% des volailles ayant une infection congénitale vont présenter les symptômes de l'affection. D'autres éléments... entreraient donc en ligne de compte.

La situation lui paraît similaire pour le SIDA. Si l'on admet un taux de morbidité de 5% chez les sujets séropositifs, l'incidence annuelle du SIDA peut être estimée à 60 à 75 000 nouveaux cas parmi les 1 à 1,5 millions d'Américains séropositifs, soit trois à cinq fois plus que l'incidence observée.

Arrêtons-nous à ce calcul! L'hypothèse d'un taux de passage uniforme, par exemple sur 20 ans, de la séropositivité au SIDA est dépourvu de réalisme. Il faut reconnaître que les données manquent pour élaborer un modèle précis; mais

il convient de ne pas tirer de conclusions fondées précisément sur ce qu'une prémisse a de plus contestable. Admettons que les séropositifs ne passent au SIDA qu'après un délai minimum (tout à fait vraisemblable) de 2 ans: seuls devront être pris en compte dans le calcul des cas nouveaux de l'année courante les séropositifs contaminés depuis plus de 2 ans; c'est-à-dire, du fait de la croissance exponentielle, un quart des séropositifs: 4 est précisément ce coefficient *entre 3 et 5*, qui manque au calcul de H. Rubin.

Il va sans dire que nous ne proposons pas comme un fait de science, ce délai de 2 ans; mais tout modèle raisonnable incorporant un phénomène de mûrissement permettra de réfuter aisément les spéculations de H. Rubin.

Référence: Rubin. H. : «Is HIV the causative factor in AIDS ?»; Department of Molecular Biology, University of California, Calif 94720, USA.

3 Croissance exponentielle et prophylaxie

Le SIDA est une maladie dite *sexuellement transmissible* (MST). Plus précisément, si l'on met à part la contamination des nouveaux-nés par une mère séropositive, les échanges de seringues (qui intéressent des milieux restreints) et le SIDA transfusionnel (devenu très rare bien que non éliminé), on peut affirmer que la transmission parmi les adultes se fait exclusivement par voie sexuelle.

Sans broser des mœurs d'antan un tableau plus édifiant que vraisemblable, on peut proposer que la promiscuité était naguère le tiers de ce qu'elle est aujourd'hui. Sous cette hypothèse, le délai de doublement aurait été de 3 ans et non d'un an... Le délai entre la date symbolique de 1968 et celle de la découverte de l'entité nosologique nouvelle (1981 grâce à la vigilance du *Centre* d'Atlanta), n'aurait pas été de 13 ans mais de 39 ans. Pour reprendre l'image de Charles Nicolle, la funeste Minerve serait encore dans le crâne de Jupiter; pour n'en pas sortir avant le III-ème millénaire.

Les statistiques présentes sont certes largement dominées par la phase initiale de diffusion de la pandémie qui s'est principalement effectuée au sein de divers groupes à risques. On ne sait donc pas si, en dehors de ces groupes, la croissance se fait véritablement par doublement annuel. On peut, en revanche, affirmer que si la promiscuité était divisée par 2, le délai de doublement serait multiplié par 2. Les informaticiens qui ont de la table des puissances de 2 une connaissance intuitive calculeront ce que cela implique sans qu'il soit besoin de leur mettre des points sur les chiffres binaires...

Références: «Transmission du HIV à l'hôpital: le risque est surtout transfusionnel», *Concours Médical*, n° 37, 5 Nbre 1988, p. 3313;

Wared W.J. et coll. : «Transmission of Human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody». *New England J. Med.*, 1988, 318, 473-478; cité dans *JIM*, n° 114, 1988, p. 36.

4 VIH: la peur facteur de risque

...En 3 mois, (lit-on sous ce titre dans *JIM*, n° 123, Décembre 1988), 1186 (81,8%) des 1401 patients reçus [dans un centre de MST] ont accepté [un dépistage sérologique]; 8 d'entre eux étaient séropositifs. De façon totalement anonyme, 237... des 255 sujets ayant refusé le dépistage ont également été testés pour le virus HIV. Neuf (3,8%) d'entre eux étaient séropositifs... Ainsi, les hommes qui refusent le dépistage ont un risque d'être séropositif 5,3 fois supérieur à celui des hommes qui l'acceptent... Ce type d'études pourrait amener à revoir l'ensemble des programmes de surveillance..., puisque les méthodes usuelles laissent échapper près de 50% des sujets infectés. Que l'épidémiologie est difficile!

Il est clair que, d'une part, les faibles nombres en jeu (8 ou 9) ne permettent pas de parler précisément de 50%; et que, d'autre part, le terme de *risque* est ici particulièrement impropre: car la peur n'est point ici *cause* de mal; mais *indice*, pouvant suggérer que le sujet se sache exposé. Il n'en reste pas moins que l'importance du fait signalé est certaine.

Référence: *JAMA*, 1988, 260, pp. 935-938.

5 Essais thérapeutiques en libre choix

Après plusieurs notes de lecture consacrées au SIDA, nous revenons à un thème qui nous est familier: celui des essais thérapeutiques (cf. *CAD*, Vol. XIII, n° 2, 1988, pp. 247-251).

Sous le titre "Le bon choix contre l'ostéosarcome" Martine Lenoble, dans *JIM*, n° 125, 1989, rend compte de l'analyse des résultats d'une étude multicentrique conduite par plusieurs équipes de cancérologues anglais et américains, la *Multi Institutional Osteosarcoma Study (MIOS)*. Elle conclut que:

Cette analyse confirme que l'amélioration du pronostic de l'ostéosarcome est en grande partie liée à la chimiothérapie adjuvante. Celle-ci doit être réalisée d'emblée chez tous les patients atteints de ce cancer. Mais au delà de l'éclatante évidence du résultat, on ne peut s'empêcher de se demander, sur le plan de l'éthique, pourquoi la grande majorité des malades (ou de leurs parents) qui ont refusé de faire l'objet d'un tirage au sort ont choisi précisément la chimiothérapie adjuvante, et ont par conséquent fait spontanément «le bon choix». Il est probable que grâce à des conseils éclairés, ils n'ont fait qu'adopter l'attitude qui aurait été celle des médecins expérimentateurs si eux même ou l'un de leurs enfants avaient été atteints.

Il importe de répéter ici que l'affectation aléatoire (ou "randomisation") n'a d'autre but que d'assurer que les traitements que l'on compare (ici: chimiothérapie adjuvante *immédiate* ou *différée*) sont appliqués à des sous-populations de malades ne différant pas globalement quant à la gravité. Or puisque l'analyse de la correspondance entre état basal et issue permet de définir avec précision des zones d'égale gravité au sein de chacune desquelles s'effectueront les comparaisons, le libre choix peut se substituer à l'affectation

aléatoire; chaque thérapeutique recevant pour poids celui de la confiance qu'on lui accorde. Ainsi, on satisferait aux exigences de la morale sans enfreindre la rigueur de la méthode expérimentale.

Référence: A.M. Goorin: «Osteosarcoma: pattern of relapse (REL) for patients (PTS) receiving immediate (IMMED) adjuvant chemotherapy compared to PTS receiving delayed chemotherapy (DELAY). Results of the multi-institutional osteosarcoma study». Congrès de l'American Society of Clinical Oncology. La Nouvelle Orléans, 22-28 mai 1988.