

# CAHIERS DU BURO

C. LE GALES

E. STEMMELEN

## **Recherche opérationnelle en épidémiologie Le cas de la maladie du sommeil**

*Cahiers du Bureau universitaire de recherche opérationnelle.*  
*Série Recherche*, tome 36 (1981), p. 1-73

[http://www.numdam.org/item?id=BURO\\_1981\\_\\_36\\_\\_1\\_0](http://www.numdam.org/item?id=BURO_1981__36__1_0)

© Institut Henri Poincaré — Institut de statistique de l'université de Paris, 1981, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Cahiers du Bureau universitaire de recherche opérationnelle. Série Recherche » 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/>

**RECHERCHE OPÉRATIONNELLE EN ÉPIDÉMIOLOGIE  
LE CAS DE LA MALADIE DU SOMMEIL**

**C. LE GALES, E. STEMMELEN**  
Laboratoire de statistique  
et d'études économiques et sociales  
Département de protection  
Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses

Cette étude a été initiée par le Professeur G. STRAUCH au Centre de recherches et d'études pharmacologiques du groupe SANOFI, où nous avons bénéficié des conseils du Docteur J.P. CASTAIGNE.

Nous avons également largement mis à profit la collaboration avec Messieurs A. CHALLIER et M. MOUCHET, entomologistes de l'Office de recherche scientifique des territoires d'Outre-mer (ORSTOM).

## SOMMAIRE

	Pages
1. Les principaux acteurs dans la prise de décision : choix du niveau décisionnel.....	8
2. Le modèle. Mise au point. Adéquation.....	18
2.1 Description de la maladie.....	21
2.1.1 Présentation clinique.....	21
2.1.2 Facteurs épidémiologiques.....	22
2.2 Description du modèle.....	22
2.2.1 Présentation générale.....	22
2.2.2 Définition des états.....	23
2.2.3 Fonctionnement du modèle.....	26
2.2.4 Paramètres du modèle.....	27
2.2.5 Bilan.....	31
2.3 Première simulation et analyse de sensibilité sur les variables du modèle.....	32
2.3.1 Présentation du problème.....	32
2.3.2 Valeur de référence des paramètres fixes....	35
2.3.3 Evolution simulée en l'absence d'interven- tion.....	36
2.3.4 Analyse de sensibilité.....	40
3. Recensement et évaluation des stratégies. Vers la mise au point d'un programme optimal de lutte contre la maladie du sommeil.....	49
3.1 Revue des stratégies actuelles.....	50
3.1.1 Action sur le réservoir animal.....	50
3.1.2 Lutte antivectorielle.....	51
3.1.3 Chimiothérapie et chimioprophylaxie.....	51
3.2 Les différents programmes de lutte : évaluation et comparaison.....	53

	Pages
3.2.1 Conséquences des programmes actuels.....	53
3.2.2 Etude de la périodicité.....	64
3.2.3 Amélioration des trypanocides.....	65
3.3 Conclusion sur les apports de la modélisation : utilisation conjointe de mesures alternatives....	66
Annexe : indicateurs sanitaires.....	70
Bibliographie.....	73

Ce Cahier même si on y trouve des remarques nombreuses intéressant la pratique des modèles de simulation n'est pas consacré à des propositions méthodologiques nouvelles ; il a pour objet de passer en revue et de discuter, en s'appuyant sur une étude réalisée dans le domaine de la planification sanitaire, les différentes étapes d'une procédure de rationalisation des choix. Successivement sont abordés :

- L'analyse du système décisionnel : où est prise la décision ? Comment s'effectuent les choix ? En particulier : quels sont les critères explicites ou implicites qui conditionnent ces choix ?

- La mise au point du modèle : le modèle construit ici est un modèle de simulation "pragmatique" permettant l'évaluation et la comparaison des alternatives.

- L'évaluation du modèle : dans quelle mesure la connaissance approximative de certains paramètres influe-t-elle sur les résultats ? En particulier : le classement des programmes obtenu dépend-il des valeurs choisies pour ces "constantes" du modèle ?

- La définition, l'évaluation et la comparaison des programmes.

La recherche d'une stratégie sanitaire optimale pour lutter contre la maladie du sommeil offre une occasion idéale au chercheur opérationnel et à l'économètre pour évaluer les limites de son sa-

voir-faire. Rien ici ne va de soi : bien des raisons autres qu'économiques peuvent conduire à un choix et l'analyse des acteurs intervenant dans le système décisionnel, de leur rôle et de leurs interactions, des enjeux, peut déjà faire douter de l'approche modélisante ; même construit avec ingéniosité, minutie et à propos, en utilisant au mieux l'état des connaissances, le modèle ne peut faire oublier les simplifications exigées par sa mise au point, et dans une situation complexe les impasses sont importantes et donc cruellement ressenties par le mathématicien. Le credo de ce dernier est encore bien estimé par le fait que l'évaluation du modèle ne permet pas de remettre en cause les présupposés quant à sa forme, l'examen de la stabilité de l'ordre fourni n'étant qu'une preuve par neuf qui garantit la clarté des résultats et non pas leur justesse.

Il n'y a rien de désabusé dans ces propos tant les auteurs sont malgré tout persuadés de l'efficacité de la démarche empruntée. Cette démarche est caractérisée par une suite d'examen en séquence qui sont avant tout des inventaires sur les points clés de la procédure décisionnelle. Les inventions revêtent une forme monographique quand ils portent sur des éléments difficiles à saisir à l'aide d'indicateurs et dont les inter-relations peuvent prendre des formes diverses, voire inattendues, en fonction de circonstances difficilement prévisibles : c'est en général le cas pour l'analyse des acteurs intervenant dans le système décisionnel. Ils apparaissent sous la forme de modèles quand les éléments produits par l'inventaire se prêtent bien à la quantification et que les connaissances que l'on a des relations entre ces éléments peut s'exprimer sous forme de lois mathématiques : le modèle de simulation mis au point pour évaluer l'impact d'un programme de lutte contre la maladie du sommeil est ainsi l'aboutissement d'un effort pour mettre en forme l'ensemble des connaissances réunies sur le cycle épidémiologique ; si, compte tenu de la réduction effectuée, les connaissances n'ont pas été trahies, son efficacité peut être mise en doute mais non pas sa justesse. Ce sont donc ces inventaires effectués avec l'intention de faciliter les choix parmi des alternatives, qui font en premier la force de la démarche empruntée ; ils réunissent les éléments de connais-

sance indispensables devant être logiquement à l'origine de toute action rationnelle. Vu la variété des critères et des points de vue il est vain de rechercher "la" solution optimale ; on ne saurait parler que de solution raisonnable ou acceptable. Admettant ce dernier principe, le modèle peut être considéré comme un moyen simple, et d'autant plus sûr que nombreux ont été les experts consultés, pour sélectionner parmi un ensemble de possibles un petit nombre de programmes d'action parmi lesquels il reste à choisir.



## I. LES PRINCIPAUX ACTEURS DANS LA PRISE DE DÉCISION :

### CHOIX DU NIVEAU DÉCISIONNEL

Les gouvernements des pays africains ne peuvent faire face, seuls, aux problèmes sanitaires de leurs populations. Cette situation s'explique par l'ampleur du problème de la santé en Afrique Noire et par le manque de moyens disponibles pour réaliser une politique véritablement efficace en la matière.

On peut dresser le bilan épidémiologique de l'Afrique Noire (cf. tableau de l'annexe \ :

- un taux de mortalité générale élevé, jusqu'à 25‰ dans certains pays ;

- une espérance de vie faible, 53 ans en moyenne mais seulement 38 ans dans un pays comme le Tchad, liée à une forte mortalité infantile ;

- les maladies infectieuses, parasitaires ou liées aux matières fécales sont les principales causes de décès ;

- les maladies interrompent l'activité des populations pendant un dixième de leur existence.

La politique de santé publique est en général caractérisée par :

- la faiblesse du volume des ressources attribuées au domaine de la santé ;

- la mauvaise imputation de cette enveloppe ;

- les facteurs sociologiques, culturels,..., de la population à protéger et à soigner qui constituent des freins.

Différentes aides (bilatérale, multilatérale, privée,...) soulagent en partie les préoccupations financières des politiques nationales. Mais elles ne suffisent pas, aussi les organismes internationaux jouent-ils un rôle de plus en plus indispensable. Parmi ceux-ci, le plus connu et le plus important est une institution de l'O.N.U. : l'*Organisation Mondiale de la Santé* (O.M.S.) créée en 1948 et dont le premier objectif est l'élimination des maladies transmissibles.

En 1972, l'aide de l'O.M.S. était évaluée à 115 millions de dollars, dont environ un quart était destiné aux services de santé publique. Le premier bénéficiaire en a été l'Asie (40% du total) suivie de l'Afrique (21%) et de l'Amérique (13%).

Depuis le début des années 1970, la *Banque Mondiale*, organisme financier de l'O.N.U., participe à des projets ayant une incidence sanitaire. En 1973, le montant des prêts et des crédits accordés par cette banque s'est élevé à 487 millions de dollars dont plus de la moitié (299 millions) était entièrement destiné à l'adduction d'eau et à l'assainissement. La Banque Mondiale a défini sa véritable politique dans le domaine sanitaire en 1974. Elle a ainsi décidé d'améliorer les incidences sanitaires de ses projets mais de ne jamais engager un projet uniquement sanitaire. Par exemple, lorsque la présence d'une maladie empêche, dans la région, l'établissement d'une population active et l'exploitation de terres fertiles, le rôle de la Banque Mondiale peut être de deux ordres : d'une part, la prise en charge d'une partie du financement, d'autre part, l'amélioration de la mobilisation financière autour de ce projet. Dans cette optique, toute tentative de lutte contre une affection est donc étroitement liée à un programme de colonisation agricole et de développement rural. Pour décider la modification d'un projet initial du fait de raisons sanitaires, la Banque Mondiale doit se doter de critères lui permet-

tant d'évaluer la nature et l'importance de l'élément santé : si cela est possible, la décision est prise à partir d'un taux de rentabilité économique de la composante santé ou du supplément de coût engendré par celle-ci. De tels calculs sont rarement réalisables ; ils sont remplacés, au niveau de l'action, par des analyses coût-efficacité permettant de comparer les différentes stratégies sanitaires.

En 1977, un "*Programme Spécial pour la Recherche et la Formation concernant les Maladies Tropicales*" a été développé. Il est financé conjointement par le Programme des Nations Unies pour le Développement (P.N.U.D.), la Banque Mondiale et l'O.M.S.. Ses deux principaux objectifs sont :

- la recherche et le développement de nouveaux instruments de contrôle des maladies tropicales ;

- la formation et le renforcement des institutions existantes afin d'accroître la capacité de recherche des pays tropicaux.

Six maladies ont été retenues ; au niveau mondial elles touchent plus de 500 millions de personnes.

- Paludisme : 1 000 000 d'enfants en meurent chaque année ;
- Schistosomiasés : 200 000 000 de cas ;
- Filariosés : 300 000 000 de personnes touchées ;
- Trypanosomoses : 50 000 000 d'individus menacés ;
- Leishmaniosés : 400 000 nouveaux cas par an ;
- Lèpre : 11 000 000 de malades.

Le tableau de la figure 1 résume les allocations financières retenues par le Programme Spécial dont le budget global a connu une augmentation d'environ 25% entre 1978 et 1979.

En ce qui concerne la trypanosomose africaine, si les travaux de recherche-développement s'appuient sur les connaissances en épidémiologie,

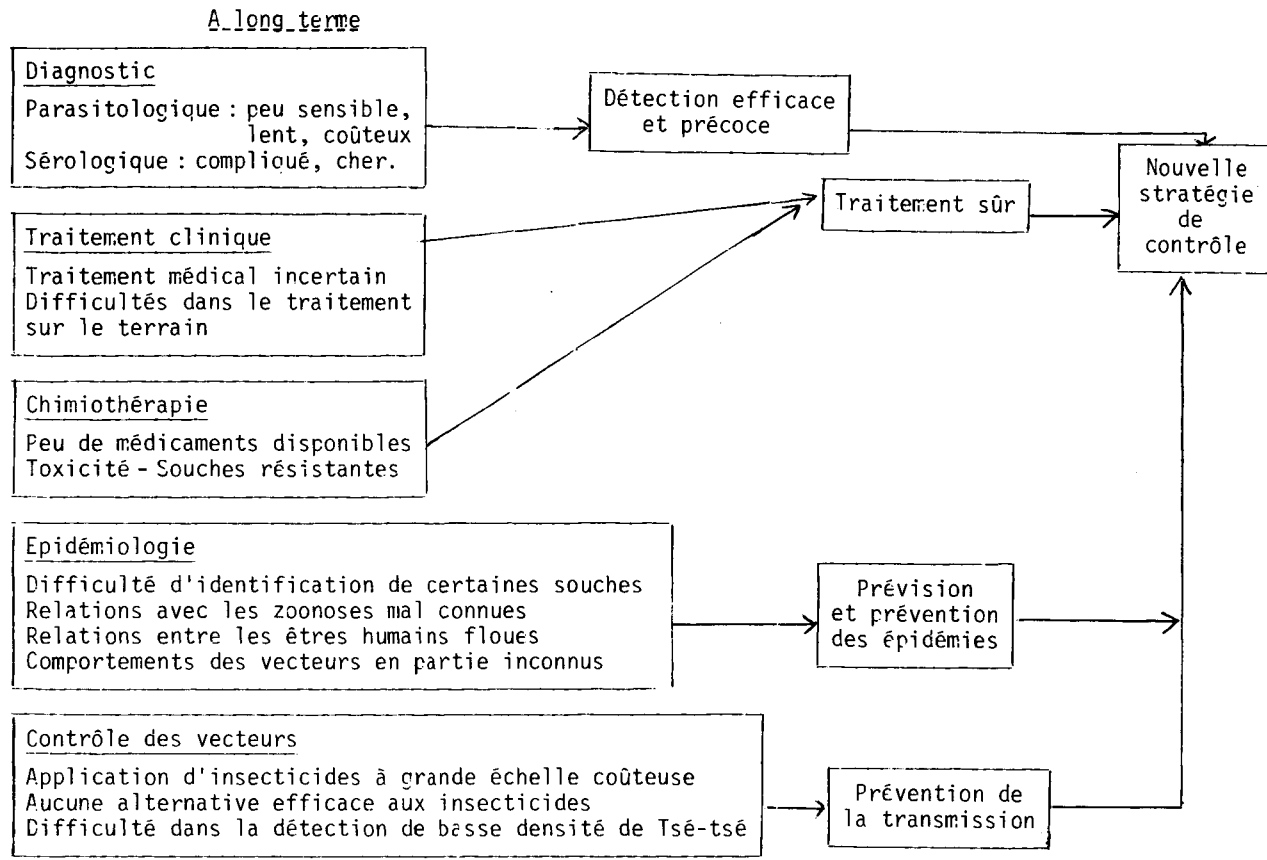
DOMAINE ET ÉLÉMENTS DU PROGRAMME	BUDGETS	
	1978	1979
I. <u>Corps administratif et technique</u>	92	155
II. <u>Recherche et Développement</u>		
II.1 Activités générales et planification	980	1 055
II.2 Malaria	3 810	4 164
II.3 Schistosomiasis	1 750	2 045
II.4 Filarioses	1 665	1 890
II.5 Trypanosomose africaine	1 755	1 946
II.6 Trypanosomose américaine	809	1 000
II.7 Leishmanioses	653	653
II.8 Lèpre	1 170	1 343
II.9 Sciences Biomédicales	796	850
II.10 Biologie et contrôle vectoriels	870	876
II.11 Epidémiologie	702	815
II.12 Recherche économique et sociale	117	759
TOTAL II. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	15 077	17 396
TOTAL III. RENFORCEMENT DES CAPACITES DE RECHERCHE	3 600	5 350
TOTAL IV. DIRECTION DU PROGRAMME	1 020	2 253
TOTAL : PROGRAMME SPECIAL POUR LA RECHERCHE ET LA FORMATION CONCERNANT LES MALADIES TROPICALES	19 789	25 154

Les chiffres ont été arrondis au millier de dollars américains le plus proche. Source : Third Annual Report -Programme spécial- Genève 1979.

*Allocation financière dans le cadre du Programme spécial concernant la recherche et la formation de maladies tropicales.*

Figure 1

R  
E  
C  
H  
E  
R  
C  
H  
E  
E  
T  
F  
O  
R  
M  
A  
T  
I  
C  
N



*Figure 2 : La stratégie de recherche et formation développée dans le cadre du programme spécial compte tenu des difficultés rencontrées.*

logie, en immunologie et pathologie, ils utilisent également les résultats de la recherche en matière d'écologie et d'entomologie.

Si les objectifs du long terme sont ambitieux (figure 2), ceux du court terme résident dans la définition d'une stratégie optimale, sous contrainte des instruments disponibles, et en son application tant au niveau national que régional, afin d'assurer une couverture maximale, en matière de contrôle, aux 35 millions d'individus les plus exposés.

La figure 3 montre à quel niveau se situent les mesures alternatives à étudier. En effet, la liaison étroite entre les conditions écologiques et la dynamique de la trypanosomose empêche de raisonner au plan national. Le lieu d'analyse doit être, nous le verrons, le foyer et parfois même le village puisque les individus qui vivent à l'intérieur du foyer ne sont pas soumis au même risque selon leurs lieux de résidence ou d'activité.

Dépistage : développement de tests diagnostics simples et largement utilisables.

Traitement clinique et chimiothérapique : définition de procédures standards de traitement plus efficaces tenant compte de la pathogénèse et des dimensions socio-démographiques et socio-culturelles. Amélioration des médicaments existants et développement de nouvelles molécules.

Prévention : action sur le réservoir animal (trypanosomose rhodesienne) permettant de réduire le nombre de mouches infectantes, et sur la population exposée de façon à réduire le risque d'infection.

Lutte antivectorielle : action directe pour diminuer le nombre de mouches vecteurs de la maladie du sommeil.

La collaboration avec les industries pharmaceutiques est insérée dans la stratégie d'ensemble du Programme spécial. Ainsi, dans

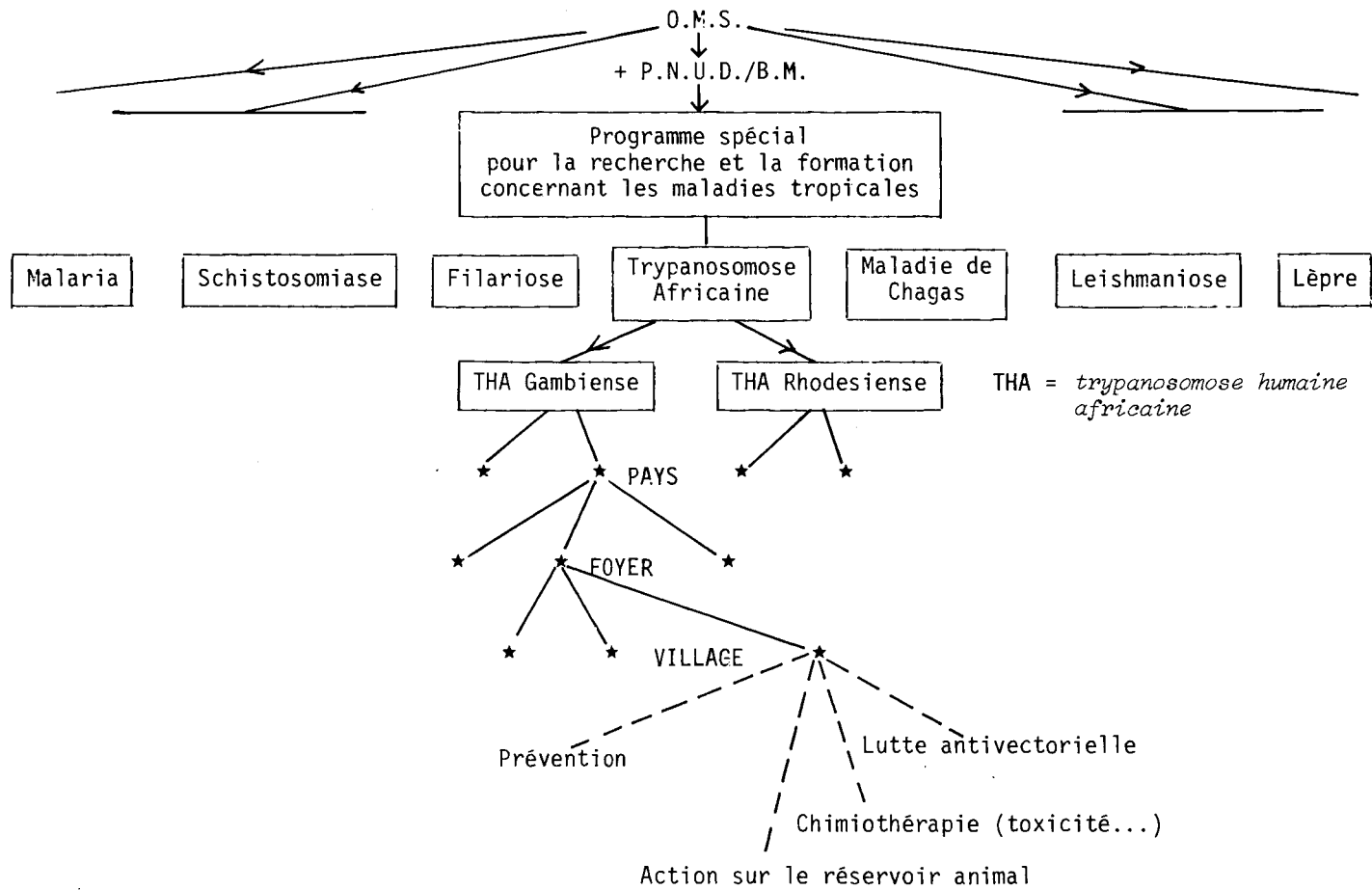


Figure 3

le domaine de la trypanosomose africaine, BAYER (R.F.A.), HOECHST (R.F.A.) et MERCK and Co (U.S.A.) ont des représentants dans les réunions du groupe de travail scientifique et du comité directeur, mais aucun groupe français n'y est représenté.

Pour ces entreprises privées, la collaboration avec des institutions à compétence autorisée telles que l'O.M.S. présente un quadruple intérêt :

- Tout d'abord l'O.M.S., par l'intermédiaire de la Banque Mondiale, subventionne ou facilite le financement des activités de recherche qui sont, en particulier dans le domaine des maladies tropicales, extrêmement coûteuses ;

- L'entreprise associée au programme spécial peut bénéficier des recherches menées par des laboratoires publics de différents pays et donc accroître sa compétence technique ou obtenir à des conditions très acceptables la collaboration d'experts extérieurs à la firme sans prendre un risque en matière de secret industriel ;

- Dans le cas d'un nouveau médicament, c'est l'O.M.S. qui se charge de la commercialisation. L'entreprise est donc déchargée de tout risque commercial toujours considérable en matière d'innovation et encore accru lorsqu'il s'agit de commercialiser un produit en Afrique Noire (difficultés d'approvisionnement, risques de transport, garanties internationales, conditions de paiement) ;

- Enfin, les conséquences sur l'image de marque de la firme qui est en accord avec l'O.M.S. sont loin d'être négatives. En effet, on connaît la sévérité avec laquelle l'O.M.S. sélectionne les produits qu'elle utilise ; aussi, lorsqu'une entreprise voit retenir un produit de sa gamme, cela peut être considéré comme une garantie de qualité sur l'ensemble de ses produits.

Les partenaires importants au niveau des décisions sont donc :



- Les états africains où réside le fléau. Ils exercent une certaine pression politique dans les instances internationales (O.N.U., U.N.E.S.C.O., F.A.O.,...) et, en tant qu'enjeux dans la stratégie mondiale des grandes puissances politiques, cherchent à pratiquer le plus souvent une politique de balancier entre les différents blocs;

- L'Organisation Mondiale de la Santé, acteur principal;

- La Banque Mondiale, qui par son système de financement officialise la dépendance entre les programmes d'action sanitaire et les programmes de développement agricole ou industriel;

- Les industries chimiques et pharmaceutiques qui peuvent profiter des recherches et des campagnes lancées par l'O.M.S. et la Banque Mondiale pour s'implanter dans le Tiers-Monde, entièrement dépendant dans ces domaines des sociétés occidentales industrialisées.

Le modèle décrit au chapitre suivant pour évaluer et comparer des stratégies de lutte contre la maladie du sommeil, suppose que la décision appartienne à l'acteur principal qu'est l'Organisation Mondiale de la Santé. Il s'agit pour cet organisme à vocation sociale de choisir un ensemble d'actions pouvant constituer un programme.

Il est normal que les groupes pharmaceutiques français cherchent à prendre place dans un domaine qui peut devenir rémunérateur, bien qu'il ne soit pour l'instant qu'auréolé de prestige. Le modèle décrit au chapitre suivant peut-il encore éclairer les choix de ces groupes ?

La fonction économique à optimiser n'est pas la même dans ces deux cas et ce qui est bon pour l'O.M.S. peut se révéler catastrophique pour une entreprise qui ne doit pas prendre de risques inconsidérés au niveau de ses investissements.

Néanmoins, l'analyse du système décisionnel montre que le groupe pharmaceutique ne peut se passer de l'O.M.S. : les états africains n'ont pas les moyens financiers pour décider entièrement de leurs po-

litiques sanitaires. Aussi ces décisions, même si elles répondent au critère de la bonne gestion économique, sont entièrement dépendantes du bon vouloir de l'O.M.S. c'est-à-dire, indirectement, des critères utilisés par cet organisme.

Tout modèle permettant d'éclairer les choix d'une entreprise pharmaceutique en matière de recherche et développement pour la trypanosomose africaine, doit donc faire des hypothèses sur les réactions de l'O.M.S. à l'ensemble des propositions techniques pouvant lui être présenté ; bâtir ces hypothèses revient à faire fonctionner le modèle, développé au paragraphe suivant, où l'O.M.S. est retenu comme l'acteur principal. En opérant ainsi, on compte pouvoir jouer sur la séduction technocratique (proposition reposant sur la raison économique), dans l'incapacité dans laquelle on est d'agir par la voie politique (pressions au niveau des commissions, pressions par l'intermédiaire de la Banque Mondiale, pressions par le biais des chefs d'états africains).

## 2. LE MODÈLE , MISE AU POINT , ADEQUATION

Cette partie est entièrement consacrée à l'élaboration d'un modèle et à l'étude de son adéquation à une situation épidémiologique réelle prise comme référence.

L'étude clinique de la trypanosomose humaine africaine et la connaissance des facteurs épidémiologiques ont permis de définir différents états -concernant les être humains et les vecteurs- et d'établir des probabilités de passage entre ces catégories. Seuls ont été retenus dans la modélisation les états qui, tout en permettant de décrire correctement le processus épidémiologique, contribuent à faire du modèle *un modèle d'action*. C'est pourquoi, par exemple, nous n'avons pas différencié l'état de vecteur (la mouche) infectant selon les critères d'âge ou de sexe, bien que cette distinction soit intéressante pour la recherche entomologique.

Deux groupes peuvent être distingués dans l'ensemble des paramètres du modèle selon que des informations quantitatives ou quantifiables étaient ou non disponibles. A la différence d'autres parasitoses tropicales, comme le paludisme ou la bilharziose, aucune tentative de modélisation globale de type explicatif (modèle de connaissance) ou pragmatique (modèle d'action) n'avait été entreprise -à notre connaissance- sur la maladie du sommeil. Pour effectuer une telle étude globale faisant intervenir des données aussi différentes que l'écologie, l'entomologie, l'épidémiologie et cela sur un même foyer à la même période, les valeurs de référence de certains paramètres ont du être estimées après consultation d'experts.

Ayant construit le modèle, en pensant à l'action et en tenant compte des connaissances actuelles sur le phénomène de la maladie du sommeil, deux problèmes se posent.

*Le modèle est-il effectivement pratique pour évaluer, à l'aide de comparaisons, différents programmes de lutte contre la trypanosomose ?*

Si on a l'impression de bien connaître le modèle qui a été construit -c'est un modèle qui simule le phénomène dans un but pragmatique- on n'en connaît pas en réalité les réactions quand on donne des valeurs aux variables d'action, ces valeurs constituant un descriptif du programme choisi pour lutter contre la maladie du sommeil : l'effet des variables d'action est-il additif ? Existe-t-il des interactions ?... Quand on bâtit le modèle, on a besoin que certaines propriétés algébriques soient respectées (par exemple, l'additivité des effets). Ce sont ces dernières qui, lorsqu'elles sont vérifiées, permettent d'affirmer que le modèle est "pratique" car il est alors possible de diminuer considérablement le nombre de calculs à effectuer pour explorer tout un ensemble de programmes. A l'extrême, ayant fait au préalable un certain nombre de simulations correspondant à des programmes élémentaires, on peut, en utilisant des formules extrêmement simplifiées, calculer les valeurs de la fonction économique (qui caractérisent l'efficacité) pour tout programme, représenté comme une combinaison de programmes élémentaires. On dispose alors d'un moyen mathématique pour évaluer "sur le terrain", par comparaison, tout programme.

Manifestement, les modèles de simulation tels que celui qui va être développé ne sont pas "pratiques" ; d'où l'effort fait actuellement pour, ayant construit un tel modèle dans une première étape, ajuster à ce modèle initial, dans une seconde étape, un second modèle "pratique", donnant des résultats équivalents. Le premier modèle est alors ausculté et ajusté à partir de valeurs d'entrée correspondant, non pas à des programmes réels, mais aux exigences de la planification expérimentale : on fait ainsi en sorte que les paramètres

estimés du second modèle soient les plus stables possibles (estimateurs de variance petite).

On mesure la difficulté d'une telle tâche rendue cependant plus facile aujourd'hui grâce aux progrès faits par les statisticiens dans les domaines des "surfaces-réponses", de la "planification optimale" et des techniques d'estimation (construction d'intervalles de confiance à l'aide d'une procédure Jackknife par exemple). Cette tâche est en cours de réalisation ; les résultats ne seront donc pas décrits dans ce Cahier.

*Dans quelle mesure les résultats fournis par le modèle dépendent-ils étroitement des hypothèses faites après consultation d'experts au niveau de certains paramètres fixes du modèle ? Peut-on avoir confiance dans le modèle ?*

Pour résoudre ce problème, on a l'habitude de faire une "analyse de sensibilité" : il s'agit, en faisant varier les paramètres fixes, toutes choses égales par ailleurs (les variables d'actions seront donc figées), d'explorer la diversité des réponses du modèle. On tente de répondre à la question : le classement des programmes d'après les critères d'efficacité dépend-il des valeurs que l'on peut donner aux paramètres fixes ? Le modèle de simulation n'étant pas "pratique" on mesure la difficulté de la tâche à effectuer. Le nombre d'essais est fonction des univers des possibles correspondant à la fois aux paramètres fixes et aux variables d'action, il est donc a priori très grand.

Dans le cadre de notre étude sur les programmes de lutte contre la maladie du sommeil, il n'a pas été jugé bon de réduire à un seul critère d'efficacité l'évaluation d'un programme : le modèle ne permet donc pas à proprement parler de classer les programmes ; il en donne une évaluation à travers un ensemble d'indicateurs de résultat qui sont clairs pour le médecin ou pour le décideur principal qu'est l'O.M.S. La sensibilité du modèle s'exerçant donc sur plus d'un indi-

cateur, l'étude de la stabilité des résultats est rendue plus compliquée. Nous avons simplifié au maximum l'étude de sensibilité en abordant uniquement le cas où les variables d'action sont fixées. Nous faisons donc implicitement l'hypothèse que les réactions du modèle sont de même nature, relativement aux jeux possibles des paramètres fixes, quelles que soient les variables d'action.

## 2.1 DESCRIPTION DE LA MALADIE

### 2.1.1 Présentation clinique

La trypanosomose humaine africaine est plus connue sous le nom de *maladie du sommeil*. La trypanosomose ouest-africaine, que nous étudions ici, est provoquée par le parasite *Trypanosoma Gambiense* et s'étend du 15<sup>ème</sup> degré de latitude Nord au 15<sup>ème</sup> degré de latitude Sud, couvrant une grande partie de l'Afrique Noire, du Sénégal au Zaïre. Une autre forme de la trypanosomose, à évolution plus rapide, sévit dans l'Est africain, du Kenya à la Rhodésie (*Trypanosoma Rhodesiense*).

Le début de la maladie, ou phase lymphatico-sanguine (*phase 1*), est le plus souvent insidieux. Il se caractérise par une fièvre tenace et une céphalée ; la certitude diagnostique est apportée par la découverte de trypanosomes dans les sucs ganglionnaires et dans le sang. A ce stade, le système nerveux est indemne, seuls des signes cutanés marquent la dissémination de l'infection. Ignorée ou négligée, cette phase s'achemine insensiblement vers la phase nerveuse où prédominent les signes d'encéphalite.

La *phase 2* est la phase de polarisation cérébrale, ou phase méningo-encéphalique. A ce stade, des troubles neurologiques accompagnent la fièvre. Ils surviennent là aussi le plus fréquemment de manière insidieuse. Les troubles du sommeil sont les plus évocateurs. Le liquide céphalo-rachidien est très anormal, il contient des trypanosomes qui ont maintenant franchi la barrière méningée. En l'absence de traitement, la symptomatologie s'aggrave : le malade tombe dans la cachexie sommeilleuse, le système nerveux est irrémédiable-

ment atteint, une issue fatale est possible.

La durée des phases est variable ; on peut l'estimer actuellement, en moyenne, à deux ans chacune.

### 2.1.2 Facteurs épidémiologiques

La transmission du parasite est assurée par la piqure de grosses mouches africaines, les *glossines*, dites *mouches tsé-tsé*. La glossine se contamine en piquant un homme ou un animal déjà atteint. Les trypanosomes ingérés subissent en elle un cycle complexe ; environ trois semaines plus tard la mouche devient potentiellement infectante, le trypanosome étant présent dans ses glandes salivaires. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, la mouche tsé-tsé déverse sa salive dans la plaie de la piqûre, contaminant ainsi éventuellement un homme sain. La glossine est cependant un "mauvais" vecteur : non seulement elle disperse les parasites en piquant aussi bien les hommes que les animaux, mais de plus, seulement 3 à 10% des glossines ayant piqué un trypanosomé deviennent infectantes. Il y a donc, en tout état de cause, peu de glossines infectantes : c'est l'intimité du contact homme-mouche, plus que la densité des glossines, qui semble être le maillon épidémiologique important de transmission de la maladie. Pour que la maladie se développe, les mouches doivent rencontrer suffisamment d'hommes ou d'animaux trypanosomés. L'affection doit donc être chronique à moins que le réservoir animal ne vienne jouer son rôle dans la contamination, ce qui n'est pas reconnu à l'heure actuelle dans le cas de la trypanosomose ouest-africaine.

## 2.2 DESCRIPTION DU MODELE

### 2.2.1 Présentation générale

Le modèle doit permettre l'évaluation de l'impact sanitaire de toute action de lutte contre l'épidémie. Il résulte donc d'une mise en relation des indicateurs choisis pour caractériser les actions sanitaires avec les indicateurs choisis par ailleurs pour décrire l'é-

tat sanitaire (en ce qui concerne la maladie du sommeil) des populations concernées.

Le modèle ne fait pas intervenir en général les facteurs qui "naturellement" influent sur l'épidémie (facteurs climatiques ou démographiques notamment) ; ces facteurs mis en suspens sont considérés comme fixes pendant toute la durée de l'action sanitaire. On voit donc déjà en quoi ce modèle "pragmatique", outil pour améliorer une allocation de ressources en matière sanitaire, est loin d'être un modèle "explicatif", c'est-à-dire une représentation mathématique du phénomène de la maladie du sommeil dans toute son ampleur.

Reproduisant les cycles épidémiologiques et cliniques de la maladie, le modèle distingue treize états correspondant, d'une part aux différents stades par lesquels peut passer une mouche et d'autre part à l'évolution de la maladie dans la population humaine selon qu'il y ait ou non traitement. A un moment donné, tous les individus et toutes les glossines peuvent être classés selon leur appartenance à un état et à un seul.

Le modèle est entièrement défini par les états et les probabilités de passage d'un état à l'autre ; il s'organise comme l'indique le schéma suivant (Figure 4 - page 24).

### 2.2.2 Définition des états

- . Mouches : ensemble des glossines, vectrices de la trypanosomose gambiense, qui n'ont pas encore été infectées au cours d'un de leurs repas.
- . Mouches infectées : ensemble des glossines qui ont piqué un trypanosomé (humain ou animal).
- . Mouches infectantes : ensemble des glossines qui ont été infectées et chez lesquelles le trypanosome a subi le cycle (d'environ trois semaines) lui permettant de récupérer son





pouvoir antigénique multiple.

- . S = Population exposée (ou sensible) : ensemble des individus qui ne sont pas et n'ont jamais été atteints par la maladie. Dans ce qu'on appelle traditionnellement un *foyer*, tout habitant est un élément de la population exposée.
- . P = Prépatent : ensemble des individus venant d'être infectés par une piqûre de mouche infectante. Un individu peut être infecté par d'autres voies de transmission (congénitale, accidentelle,...) mais celles-ci sont négligeables. L'état de prépatence n'est pas décelable ; il dure en principe de une à trois semaines avant le début éventuel de la maladie.
- . PH1 = Phase 1 : ensemble des individus en phase lymphatico-sanguine (cf. 2.1.1).
- . PH2 = Phase 2 : ensemble des individus en phase de polarisation cérébrale (cf. 2.1.1).

Le passage des états "prépatents" à "phase 1" puis "phase 2" et enfin "mort" ou "séquelles" retrace l'évolution traditionnelle de trypanosomose gambiense en l'absence de toute intervention extérieure. Rappelons que la durée moyenne des phases 1 et 2 peut être estimée à environ deux ans ; un certain nombre de paramètres seront donc exprimés sur une période de quatre ans.

- . PS = Porteur sans signe clinique : ensemble des individus ayant été infectés mais ne révélant aucun symptôme. Le porteur sans signe clinique peut être un cas de trypanotolérance ou de trypanorésistance ou encore d'incubation (prépatence) anormalement longue.

Les hôtes humains sur lesquels la glossine peut s'infecter sont les prépatents, les porteurs sans signe clinique et les individus ma-

lades en phase 1 ou 2. Ce potentiel humain d'infection sera parfois désigné sous le symbole "PO" dans la suite des travaux et on a :

$$PO = P + PS + PH1 + PH2 .$$

- . T = Traité : ensemble des individus infectés et traités par des méthodes thérapeutiques, sans préjuger de l'issue du traitement entrepris. L'une des thérapeutiques les plus courantes est l'injection de Melarsoprol (Arsobal - Mel B), produit arsenical efficace (plus de 90% de guérisons) mais toxique pouvant créer des complications telle que l'encéphalopathie arsénicale dans 2 à 5% des cas.
- . G = Guéri : ensemble des individus guéris après traitement.
- . SO = Séquelles : l'origine des séquelles est double : d'une part, les accidents consécutifs aux traitements, d'autre part, l'évolution du malade en phase 2, lorsqu'une infection intercurrente ne vient pas écourter sa durée de vie.
- . MT = Mort due à la trypanosomose : ces morts sont dues soit à l'évolution naturelle de la maladie, soit à la toxicité des chimiothérapies utilisées.
- . MN = Mort naturelle : il s'agit des morts dues à toute cause ne relevant pas de la trypanosomose ou de son traitement. Elles peuvent affecter évidemment tous les individus, quel que soit l'état auquel ils appartiennent.

### 2.2.3 Fonctionnement du modèle

A un instant t donné, la situation épidémiologique est fournie par la connaissance du nombre d'individus dans chacun des dix états concernant la population humaine. Cette situation est traduite par le vecteur :

$$V_t = \begin{pmatrix} S(t) \\ P(t) \\ PH1(t) \\ PH2(t) \\ PS(t) \\ T(t) \\ E(t) \\ SQ(t) \\ MT(t) \\ MN(t) \end{pmatrix}$$

La situation épidémiologique  $V_{t+1}$ , à l'instant  $t+1$ , s'obtient en fonction de  $V_t$  et des probabilités de passage entre chacun des états. En notant  $M_t$  la matrice qui fournit, à l'instant  $t$ , l'ensemble de ces probabilités, on a simplement :  $V_{t+1} = M_t V_t$ .

La matrice  $M_t$  est de dimension  $10 \times 10$  ; une case  $(i,j)$  donne la probabilité de passer, entre l'instant  $t$  et l'instant  $t+1$ , de l'état "j" à l'état "i".

*On a choisi comme unité de temps un intervalle égal à 3 semaines, ce qui correspond au temps de prépatence. Il reste à expliciter les valeurs prises par la matrice  $M_t$ .*

#### 2.2.4 Paramètres du modèle

On reprend pas à pas le schéma général précédent.

##### a) Evolution de la population exposée (S) :

Elle augmente à chaque instant des naissances enregistrées dans le foyer étudié. Le taux de natalité est d'environ 5% par an en Afrique Occidentale, soit un taux ( $\nu$ ) égal à 0,0029 pour la période unitaire de trois semaines. Elle diminue des "morts naturelles", selon un taux ( $\theta$ ) égal à 2% par an, soit 0,0011 pour une unité de temps.

Ce même taux de mortalité concerne tous les autres états correspondant à des individus vivants.

b) Passage à l'état prépatent (P) :

Une proportion  $\omega$  de la population exposée est infectée et passe à l'état prépatent. Si  $\tilde{\omega}$  est la probabilité pour un individu d'être infecté quand il est piqué et  $n$  le nombre moyen de piqûres en trois semaines, on aura :

$$\omega = 1 - (1 - \tilde{\omega})^n \sim n \tilde{\omega} .$$

Le terme  $\tilde{\omega}$  englobe tous les facteurs épidémiologiques caractérisant le cycle trypanosome-mouche ; il est le produit des termes suivants :

- $\alpha$  = probabilité qu'une mouche s'infecte en trois semaines,
- $\beta$  = probabilité qu'une mouche infectée devienne infectante,
- $\gamma$  = probabilité pour un être humain d'être infecté, lorsqu'il est piqué par une mouche infectante.

Si on note :

$p_h$  = proportion des repas pris par les glossines sur des êtres humains,

$p_r$  = proportion du réservoir animal infecté,

$P_0$  = potentiel humain d'infection ( $P_0 = P + P_S + P_{H1} + P_{H2}$ ),

$VIV$  = ensemble de la population ( $VIV = P_0 + S_Q + G + T + S$ ),

alors :

$$\alpha = \left[ (1 - p_h) \cdot p_r + p_h \cdot \frac{P_0}{VIV} \right] \times \frac{1}{3} \times (0,08 + 0,02) .$$

En effet, une glossine prend, en moyenne, un repas tous les trois jours, et a une probabilité de s'infecter dans un repas sur un trypanosomé égale à environ 8% le premier jour de sa vie, 2% le deuxième jour, et nulle les jours suivants.

La probabilité  $\beta$  qu'une glossine infectée devienne infectante trois semaines plus tard dépend de la durée de vie moyenne de l'espèce. Ce paramètre a été pris égale à 2/3 pour tenir compte de la courbe de survie de *Glossina Palpalis Gambiense*.

Finalement :

$$\omega = \frac{n}{45} \gamma \left[ (1 - p_h) \cdot p_r + p_h \cdot \frac{P_0}{VIV} \right] .$$

Les paramètres  $n, \gamma, p_h$  et  $p_r$  sont des paramètres à fournir. La quantité  $\frac{P_0}{VIV}$  provient de l'état du système à l'instant  $t$ .

c) Evolution de la population prépatente

En trois semaines, la plupart des prépatents passent en phase 1. En notant  $m$  la proportion correspondante, la probabilité de passage de l'état P à l'état PH1 est égale à  $(1-\theta)m$  et la probabilité de passage de l'état P à l'état PS est  $(1-\theta)(1-m)$ .

Les individus présentant un état de prépatence anormalement long sont comptabilisés en "porteurs sans signe clinique" (PS) et peuvent ensuite passer en phase 1. Le paramètre  $p_5$  indique la proportion passant en phase 1 en 4 ans. En une unité de temps (21 jours), la probabilité de passage de "PS" en "PH1" est donc égale à :

$$p_5 \times \frac{21}{4 \times 365} = p_5 \times 0,0144 .$$

d) Evolution des malades en phase 1

Une proportion, notée  $PT_1$ , précise le nombre de malades en phase 1 qui reçoivent un traitement. Les autres évoluent vers la phase 2; la durée moyenne du passage en phase 1 étant de deux ans, on estimera que la totalité des malades est passée de la phase 1 à la phase 2 en quatre ans selon une loi uniforme. En une unité de temps, la probabilité de passage de "PH1" en "PH2" est donc égale à :  $(1-PT_1) \times 0,0144$ .

e) Evolution des malades en phase 2

Une proportion, notée  $PT_2$ , de ces malades reçoit un traitement. Les autres évoluent, en 2 ans en moyenne, soit vers la mort (MT), soit vers un état avec séquelles irrémédiables (SQ). En notant  $p_4$  la proportion de mort en quatre ans, et en faisant la même hypothèse de distribution uniforme que précédemment, la probabilité de passage de "PH2" en "MT" est égale à :  $(1 - PT_2) \times p_4 \times 0,0144$  et la probabilité de passage de "PH2" en "SQ" est égale à :  $(1-PT_2) \times (1- P_4) \times 0,0144$ .

f) Traitement éventuel

A un instant donné, le compartiment (T) peut se remplir à partir des compartiments PH1, PH2 et PS, selon des proportions respectives  $PT_1$ ,  $PT_2$ ,  $PT_3$ . Ces proportions sont des variables d'action qui permettent de modéliser une quelconque campagne de traitement.

A l'instant suivant, le compartiment (T) se vide en fonction des effets du traitement : une proportion  $p_1$  meurt, une proportion  $p_2$  présente des séquelles irrémédiables (soit à cause de l'échec du traitement, soit en raison de sa toxicité), une proportion  $p_3$  est guérie. Ces trois paramètres sont également des variables d'actions permettant de modéliser l'efficacité du traitement envisagé.

### 2.2.5 Bilan

Les *entrées du modèle* permettent de tenir compte des connaissances actuelles sur la maladie ou de reproduire une action de lutte.

Les paramètres  $m$  (proportion de prépatents passant en phase 1, en trois semaines) et  $p_5$  (proportion de "porteurs sans signe clinique" passant en phase 1 en quatre ans) sont destinés à suivre les cas d'incubation dépassant trois semaines.

Les paramètres  $p_h$  (proportion de repas de glossine pris chez l'homme),  $n$  (nombre moyen de piqûres chez l'homme en trois semaines),  $p_r$  (proportion du réservoir animal infecté) prennent en compte les aspects vectoriels de l'épidémiologie, et en particulier l'écologie de la glossine et l'état du cheptel. La modification de ces paramètres permet de reproduire une action de lutte antivectorielle.

Le paramètre  $p_4$  (probabilité de mort en phase 2, après quatre ans) provient des études de morbidité de la maladie.

Le paramètre  $\gamma$  (probabilité d'être infecté après piqûre par une mouche infectante) permettrait de modéliser une éventuelle action préventive chez l'homme.

Les paramètres  $PT_1$ ,  $PT_2$ ,  $PT_3$  (nombre de malades traités) sont destinés à modéliser toute action de lutte à base de chimiothérapie. Si ces paramètres sont nuls, le modèle reproduit l'évolution naturelle de la maladie en l'absence de traitement. Les paramètres  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  indiquent l'efficacité du traitement choisi. En jouant sur ces six paramètres l'utilisateur peut reproduire toutes les méthodes de luttes utilisées ou envisageables.

Les *sorties du modèle* fournissent à chaque instant  $t$  les nombres cumulés (depuis  $t = 0$ ) de morts dues à la trypanosomose, de morts naturelles, de séquelles et de guérisons. Sont également fournis les nombres d'individus présents à l'instant  $t$  dans les états



suivants : prépatents, phase 1, phase 2, porteurs sans signe clinique, population exposée. Enfin, on calcule le pourcentage de malades (phases 1 et 2) dans la population vivante totale. Le programme informatique fournit la courbe retraçant l'évolution de ce pourcentage sur la totalité de la période considérée, soit quatre ou huit ans.

### 2.3 PREMIERE SIMULATION ET ANALYSE DE SENSIBILITE SUR LES VARIABLES DU MODELE

#### 2.3.1 Présentation du problème

Pour l'améliorer, on a tout d'abord "calé" le modèle de simulation (bon choix des paramètres fixes) de façon que les résultats obtenus coïncident avec la situation observée de 1974 à 1978 sur le foyer de Vavoua, région de Côte d'Ivoire où pendant cette période aucune intervention humaine n'est venue entraver le développement naturel de l'épidémie de trypanosomose. Cette étape a donné des résultats satisfaisants puisque le modèle de simulation utilisé en prenant comme valeur de référence pour les paramètres d'entrée des valeurs estimées après consultation d'experts fournit une évolution du pourcentage de malades dans la population théorique proche de celle observée sur le foyer réel.

Ceci ne suffit pas pour pouvoir considérer que le modèle à but pragmatique ainsi construit est un bon modèle. Il faut aussi que l'incertitude sur les valeurs de certains paramètres d'entrée n'ait pas de conséquences majeures sur les résultats qu'il fournit. Aussi une étude de sensibilité a-t-elle été effectuée, en utilisant la méthode classique, malgré les inconvénients mathématiques qu'elle présente : chaque simulation correspond à la valeur d'un paramètre, choisi dans un intervalle des possibles, les autres paramètres étant fixés à leur valeur de référence ; les variables d'action n'interviennent pas dans les simulations. Les interactions n'ont donc pas été prises en compte, aucune simulation n'étant faite en jouant simultanément sur plusieurs paramètres.

Le problème s'est posé de comment choisir l'intervalle de variation des paramètres fixes. En effet, ces paramètres représentent des probabilités, —par exemple, probabilité de mort en phase 2—, qui sont des probabilités subjectives obtenues après consultation d'experts. Si des statistiques avaient existé, et il en existe peut-être mais aucun expert n'en a mentionné, les probabilités dont on avait besoin auraient été estimées à partir de fréquences et l'intervalle des possibles aurait coïncidé avec un intervalle de confiance d'autant plus petit, pour un seuil fixé, que le nombre d'événements aurait été grand —dans l'exemple, nombre d'individus en phase 2 recensés dans les statistiques. Quand l'expert propose "sa probabilité" il tient compte de façon subjective, soit du nombre de cas qu'il a rencontrés et qui ont produit l'événement (la mort), et nous dirons qu'il nous a fourni une probabilité directe; soit de la connaissance globale qu'il a du domaine —c'est-à-dire ici des différents facteurs conditionnant la réalisation de l'événement, facteurs qui font que des individus en phase 2 ne sont pas dépistés, ou ne sont pas soignés ou ne sont pas guéris, et vont mourir— et nous dirons qu'il nous a fourni une probabilité indirecte.

En fait, dans cette étude sur la trypanosomose, un seul expert a été consulté. Pour une partie des paramètres fixes, on peut considérer qu'il a fait une évaluation directe des probabilités qu'on lui demandait d'estimer. Pour les autres paramètres au contraire, leur évaluation a été plus indirecte que directe.

Quelques hypothèses simples permettent de se donner un intervalle des possibles dans le cas où l'évaluation de l'expert, supposé unique, est directe : la précision de cette évaluation est fonction du nombre  $n$  de cas qu'il a rencontrés au cours de sa carrière; elle augmente avec  $n$ , mais atteint vite un plafond. Nous avons admis que l'évaluation  $p$  d'une probabilité, quand elle pouvait être considérée comme directe, avait une précision équivalente à celle que l'on obtient quand  $n = 100$  dans l'estimation du paramètre d'une loi binomiale. En utilisant l'approximation normale de la loi binomiale, on aboutit à un intervalle de confiance de référence égal à

$p \pm 1,96 \frac{\sqrt{p(p-1)}}{10}$  pour un seuil fixé à 0,95. Ne disposant pas, en fait, d'une valeur  $p$  estimée à partir d'une fréquence, nous avons préféré élargir, par mesure de sécurité, l'intervalle des possibles utilisé pour l'étude de sensibilité.

En principe, ce raisonnement ne s'applique pas dans un cas comme celui où l'entomologiste fournit une évaluation de la probabilité qu'une glossine prenne un repas humain dans un intervalle de 21 jours en tenant compte d'expériences réalisées en laboratoire et en brousse, mettant ainsi en évidence les facteurs qui conditionnent le comportement de la glossine —facteurs climatiques, facilité de contact avec l'homme, âge et sexe de la mouche,...La probabilité qu'il nous donne est un résultat moyen dont on s'écarte obligatoirement quand on se place au niveau d'un foyer particulier, à un moment donné, où les facteurs considérés peuvent être considérés comme fixes. Pour construire l'intervalle de confiance de référence il faudrait tenir compte, par exemple, de la dispersion des évaluations de l'expert pensant aux différentes situations que l'on rencontre en Afrique. Et comme nous avons pris la précaution de prendre un intervalle élargi par rapport à l'intervalle de confiance construit à partir de la loi binomiale, on court le risque, à cause de cette amplitude gonflée, de donner à un paramètre une importance supplémentaire. Malgré ces inconvénients, c'est cependant la même méthode que dans le cas direct qui a été retenue lorsque l'évaluation était indirecte.

L'analyse de sensibilité n'a pas pour seul but de juger de l'influence de l'imprécision des paramètres fixes sur l'évaluation des programmes (constance du préordre induit par les valeurs de l'efficacité) ; elle permet aussi de construire une typologie des situations (ici, foyer de trypanosomose) : si on fait varier certains paramètres fixes dont l'évaluation est indirecte, parce qu'ils peuvent prendre objectivement des valeurs différentes suivant différentes situations, on obtient à l'aide du modèle, des types d'évolution correspondant à un ensemble de situations réelles. On peut donc, si le modèle est adéquat, établir une classification des situations sur lesquelles doit s'exercer l'intervention et ainsi se donner les moy-

ens pour envisager de moduler l'action.

### 2.3.2 Valeur de référence des paramètres fixes

Nous donnons ici les valeurs de référence des probabilités intégrées dans le modèle sous forme de paramètres d'entrée. Comme nous l'avons vu, ces valeurs ont été fixées a priori en tenant compte quand cela était possible de l'avis des experts, et dans tous les cas en essayant de rendre maximale la vraisemblance des évaluations. Ce sont ces probabilités qui ont fait l'objet des analyses de sensibilité qui sont développées dans ce paragraphe.

- .  $p_4$  = proportion de morts dues à la trypanosomose en phase 2 , après 4 ans = 0,60.
- .  $p_5$  = proportion de porteurs sans signe clinique passant en phase 1, en 4 ans = 0,99.
- .  $p_h$  = coefficient d'anthropophilie de la glossine = 0,40.
- .  $p_r$  = part du cheptel infecté = 0,02.
- .  $\gamma$  = probabilité d'être infecté à la suite de la piqûre d'une mouche infectante = 0,95 .
- .  $n$  = nombre moyen de piqûres de glossines par homme en 21 jours = 3 .
- .  $m$  = proportion d'individus prépatents passant en phase 1 , en 21 jours = 0,60 .

Un second groupe de paramètres caractérise la stratégie de lutte retenue : nombre de malades traités ( $PT_1, PT_2, PT_3$ ) et efficacité du traitement ( $p_1, p_2, p_3$ ). Ces variables d'entrées permettent aussi bien de simuler les programmes de lutte avec les méthodes actuellement disponibles, que de rechercher un programme plus effica-

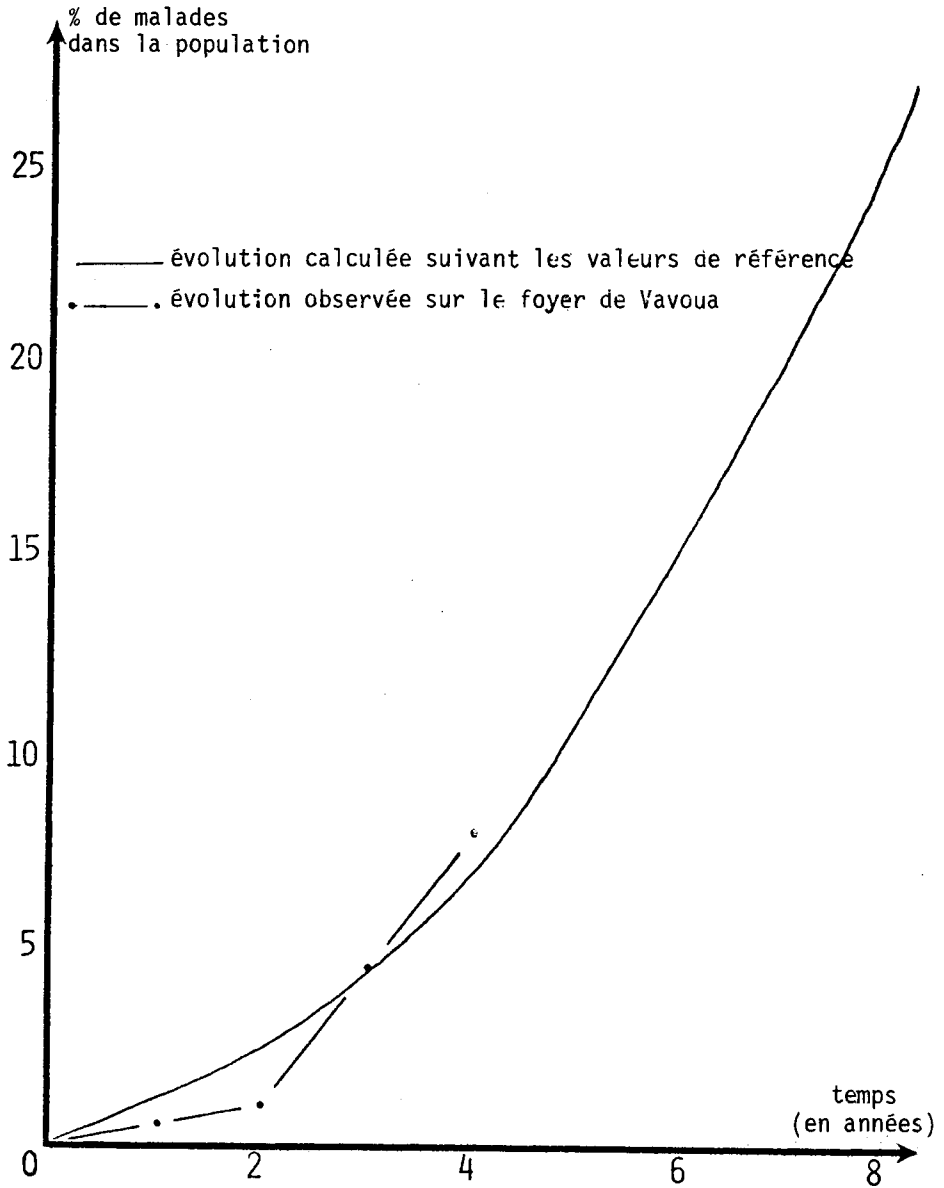
ce en modifiant les caractéristiques de la campagne de traitement : les analyses correspondantes font l'objet du chapitre 3 .

### 2.3.3 Evolution simulée en l'absence d'intervention

L'objectif est de reconstituer la dynamique de la maladie en l'absence d'intervention extérieure. Les résultats sont constitués par l'évolution du pourcentage de malades dans la population pendant 8 ans, les calculs étant faits tous les 6 mois environ. Ils sont confrontés dans la figure 5 à l'évolution réelle observée sur le foyer de Vavoua entre 1974 et 1978.

Année	Population	Nouveaux cas	Nombre de malades	% de malades dans la population
1974	6450	0	0	0
1975	6405	36	36	0,6
1976	6475	35	71	1,1
1977	6490	233	304	4,7
1978	6500	223	527	8,1

Ce graphique montre la difficulté de reproduire la dynamique de la trypanosomose dans le court et le moyen terme, quoique différents éléments doivent nuancer ce jugement. En effet, à Vavoua, le dépistage de nouveaux cas a été suivi, au cours des campagnes annuelles, d'un traitement et d'une surveillance ; on peut donc penser qu'en l'absence de dépistage le nombre de nouveaux cas aurait été plus élevé. D'autre part, la multiplication par 6 du nombre de nouveaux cas entre 1976 et 1977 résulte peut-être d'une déficience des campagnes de dépistage pendant les années antérieures 1974 et 1975, soit mauvaise couverture de la population, soit dépistage insuffisamment poussé — reposant uniquement sur des signes cliniques, par exemple.



*Evolution du pourcentage de malades dans la population en l'absence de toute intervention extérieure*

Figure 5

Etats	T = (années)								
	0,5	0,9	1,4	1,8	2,3	2,8	3,2	3,7	4,1
Morts par trypanosomose	0	0	1	3	6	10	17	26	38
Morts naturelles	89	178	270	362	456	551	647	745	844
Séquelles	0	0	1	2	4	7	11	17	24
Guérisons	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prépatents	9	11	13	16	19	23	27	31	36
Phase 1	34	79	131	193	264	346	441	549	671
Phase 2	1	7	17	33	53	80	113	153	200
Porteurs sans signe	22	50	81	115	155	200	251	308	373
Exposés	10078	10145	10197	10231	10245	10236	10201	10137	10040
% des malades de la population	0,3	0,8	1,4	2,1	3,0	3,9	5,0	6,3	7,7

*Figure 6 : Résultat sur 4 ans, en l'absence de toute intervention, obtenu sur une population théorique de 10 000 personnes.*

Le tableau de la figure 6 donne pour une période de 4 ans, les résultats fournis par le modèle.

#### 2.3.4 Analyses de sensibilité

Les résultats du modèle dépendent bien évidemment des valeurs prises par les paramètres. Rappelons que les valeurs de référence adoptées, bien que conformes aux connaissances actuelles sur la trypanosomose, n'ont aucun caractère de certitude et qu'il importe donc de mesurer les incidences d'une modification de ces valeurs. L'analyse de sensibilité sur un paramètre consiste alors simplement à tester diverses valeurs de ce paramètre, plus ou moins différentes de la valeur de référence, et à observer les résultats, en particulier le pourcentage de malades dans la population.

Les analyses de sensibilité ont porté sur les paramètres suivants :

- probabilité de mourir de la trypanosomose en 4 ans pour un individu en phase 2,
- probabilité de passer en 4 ans de l'état de porteur sans signe clinique à celui de phase 1,
- coefficient d'anthropophilie de la glossine,
- proportion de cheptel infecté,
- nombre moyen de piqûres par homme en 3 semaines,
- proportion de prépatents passant en phase 1 en 3 semaines.



2.3.4.1 Probabilité de mourir de la trypanosomose en 4 ans pour un individu en phase 2

Nous avons fait varier la valeur de cette probabilité autour de sa valeur de référence (0,60) : dans un premier jeu la valeur a été prise égale à 0,55 et à 0,65 dans un second jeu.

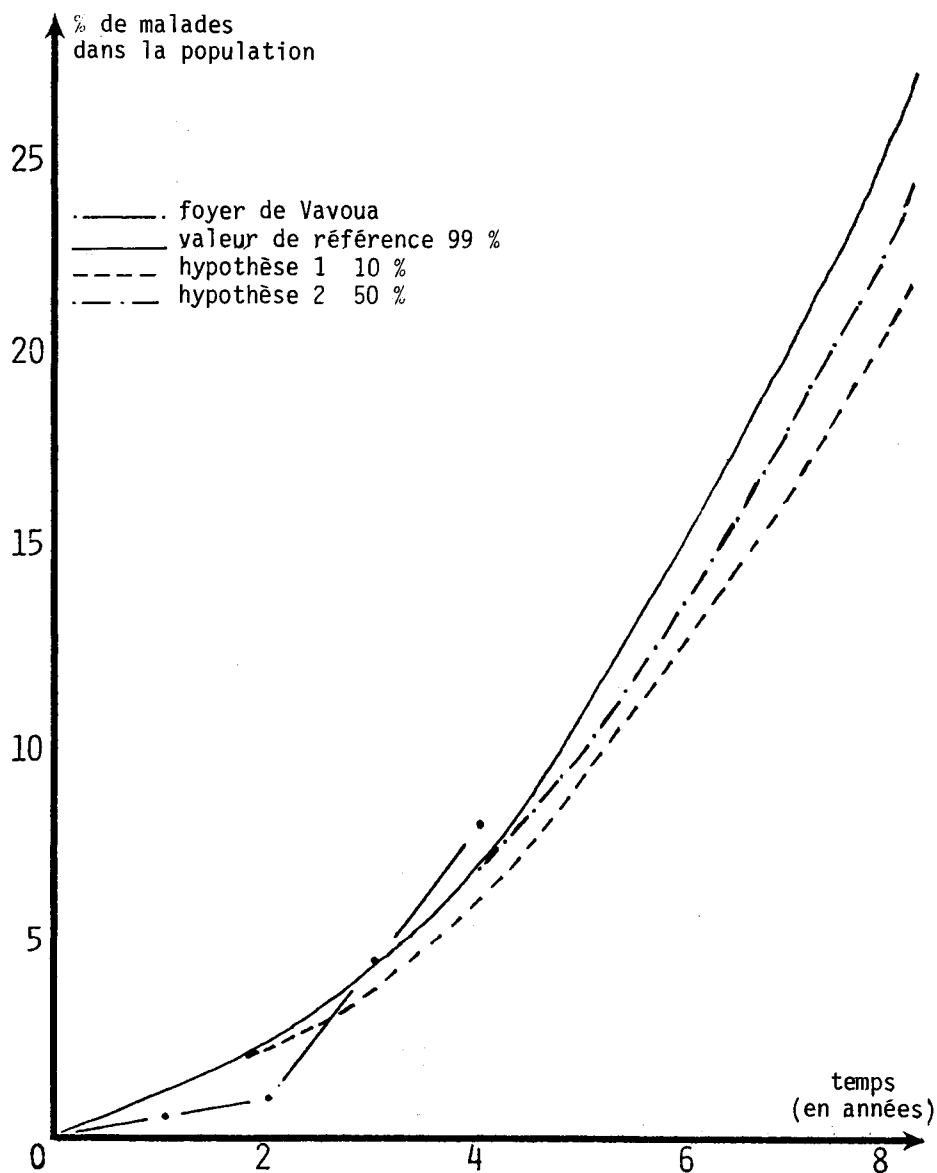
Le tableau suivant fournit les résultats concernant les morts dues à la trypanosomose, les séquelles, et les morts naturelles dans les trois hypothèses considérées :

Temps	Après 4 ans			Après 8 ans		
	0,55	0,60	0,65	0,55	0,60	0,65
Valeur du paramètre						
Morts trypanosomose	34	38	41	354	387	419
Séquelles	27	24	21	278	247	216
Morts naturelles	844	844	844	1793	1792	1791

La mortalité par trypanosomose est évidemment directement affectée, avec une régulation sur le nombre d'individus avec séquelles. La modification du nombre de séquelles a un effet, très faible, sur la mortalité naturelle.

2.3.4.2 Probabilité de passer de l'état de porteur sans signe clinique à celui de phase 1, en 4 ans

Il s'agit moins d'une analyse de sensibilité que de montrer ce qui peut se passer dans certains foyers (comme au Congo) où le nombre de porteurs sans signe clinique est très élevé et où l'on dépiste peu de malades.



Analyse de sensibilité sur la proportion de porteurs sans signe clinique devenant malades (phase 1) en 4 ans.

Figure 7

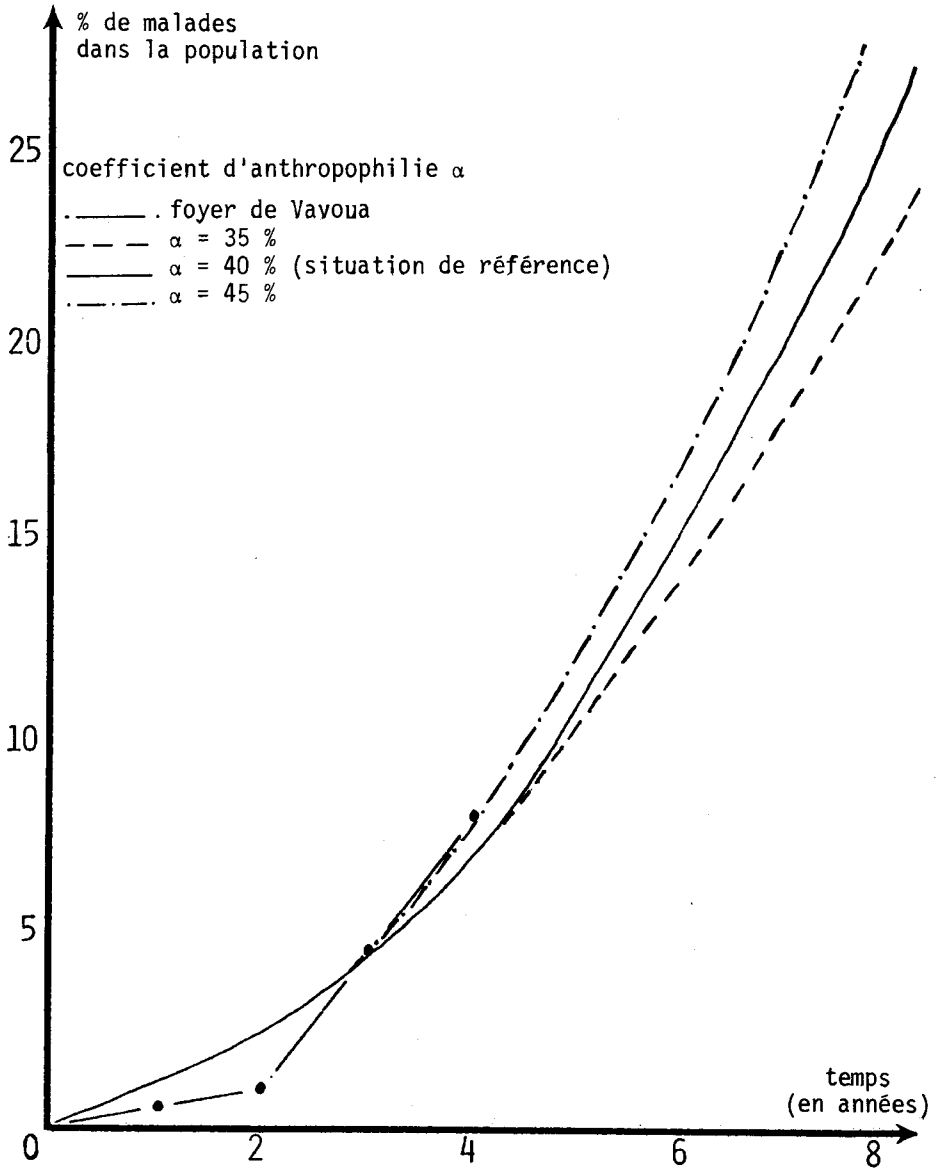
	situation de référence	hypothèse 1	hypothèse 2
probabilité de passage	99 %	10 %	50 %

Les modifications dans l'évolution du pourcentage de malades dans la population humaine sont faibles eu égard à l'amplitude des variations dans la valeur du paramètre considéré. En fait la variation de cette proportion ne fait que changer, à l'intérieur de la population potentiellement contaminante, la répartition "phase 1" - "porteurs sains". Elle n'accroît ni ne diminue le volume du réservoir de malades. Le graphique de la figure 7 fournit les résultats comparés selon les valeurs du paramètre.

#### 2.3.4.3 Coefficient d'anthropophilie de la glossine

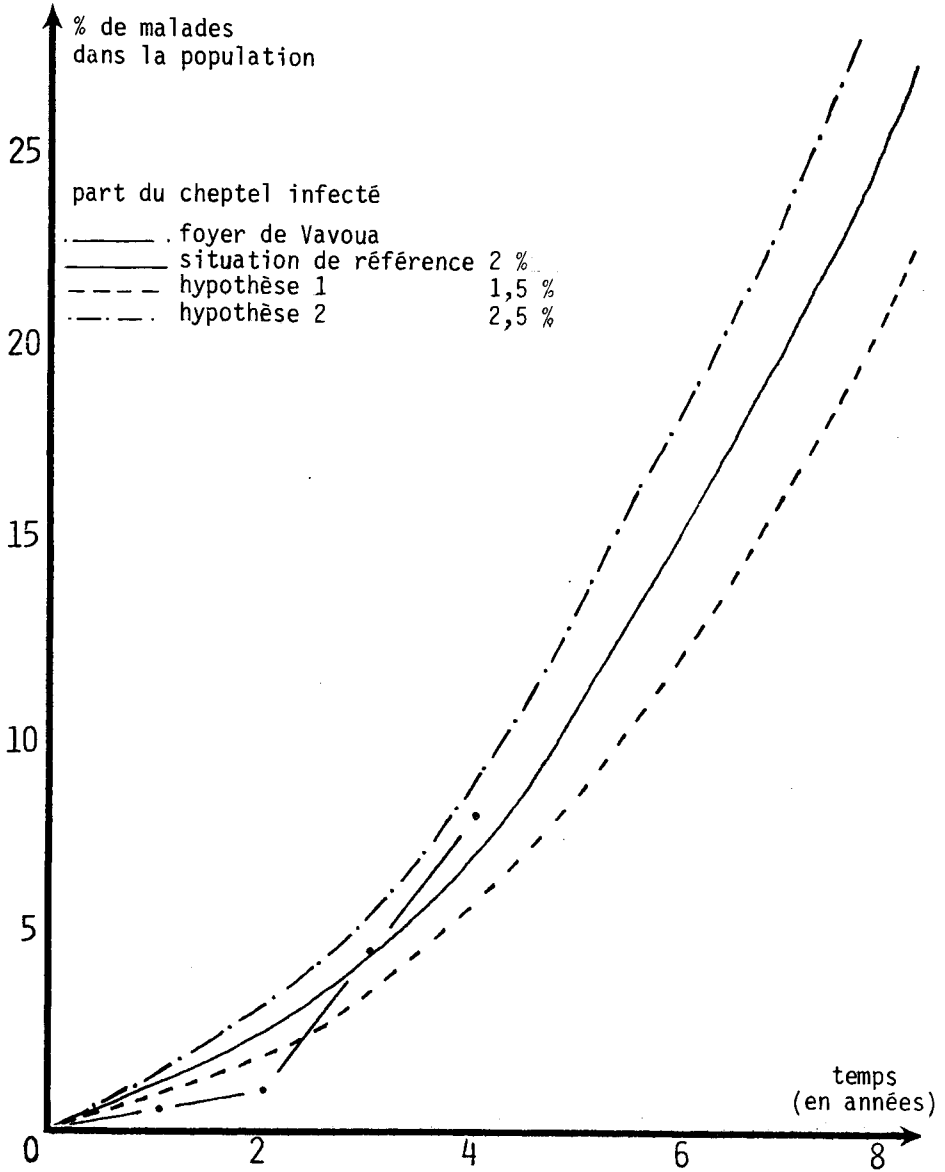
Au-delà de 3 ans, la diminution de ce coefficient entraîne une baisse du pourcentage de malades dans la population, croissante en fonction du temps.

Dans le choix entre 0,40 et 0,45 pour ce coefficient, il est préférable de conserver la valeur de 0,40 car des études entomologiques montrent que les préférences trophiques de la tsé-tsé peuvent être ainsi quantifiées. De plus, l'augmentation de ce paramètre n'accroît pas, de manière significative, la vraisemblance des résultats (Figure 8 - p. 43 ).



Analyse de sensibilité sur le coefficient d'anthropophilie ( $\alpha$ )

Figure 8



*Analyse de sensibilité sur la part du cheptel infecté*

Figure 9

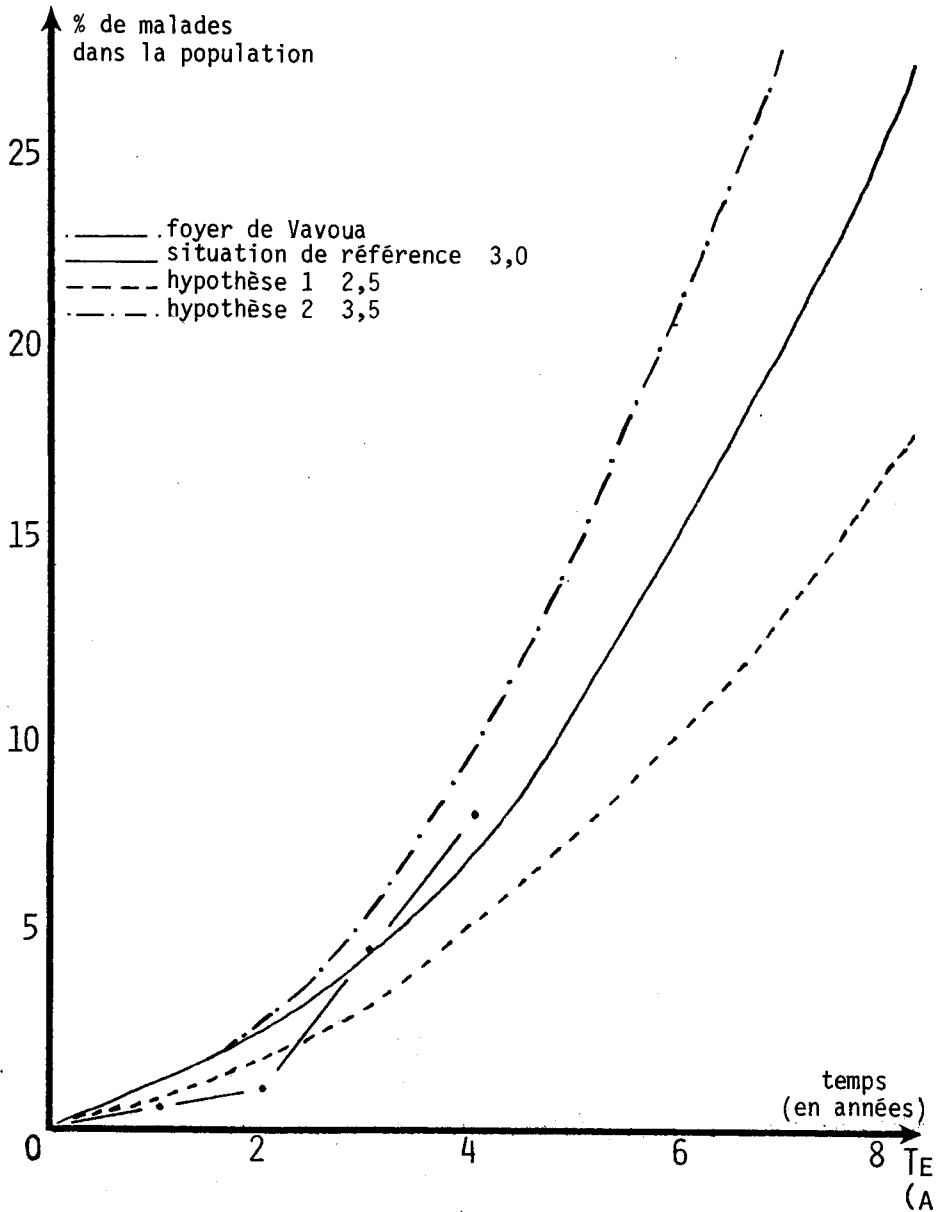
2.3.4.4 Proportion du cheptel infecté

	situation de référence	hypothèse 1	hypothèse 2
part du cheptel infecté	2 %	1,5 %	2,5 %

L'extrême sensibilité des résultats (figure 9) aux variations de ce paramètre fait du cheptel infecté un maillon important du cycle épidémiologique. Une troisième hypothèse a été testée : elle correspond à l'affirmation selon laquelle il n'y aurait pas de réservoir animal pour la trypanosomose gambiense humaine (ce qui est admis par les spécialistes). Dans ce cas, l'élaboration actuelle du modèle ne permet pas de déclencher la maladie dans la population exposée. Donc, en l'absence de réservoir animal, c'est un élément extérieur, totalement étranger à la population, qui provoque l'apparition des premiers cas de maladie. Cette remarque justifie l'établissement, sur les zones endémiques, de barrières sanitaires afin de circonscrire les foyers et afin d'éviter les migrations humaines, sources possibles de nouveaux potentiels de contamination.

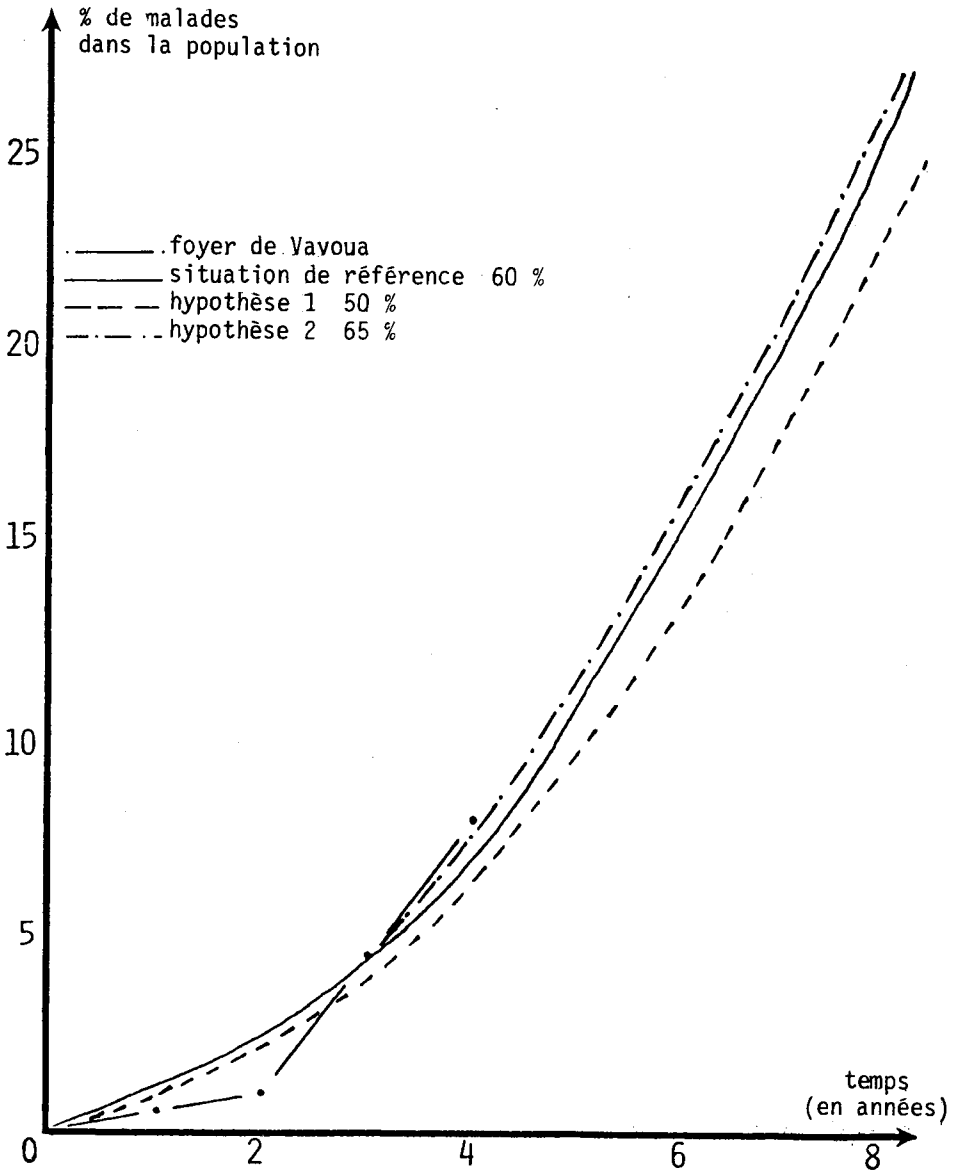
2.3.4.5 Nombre moyen de piqûres par homme en 3 semaines

La valeur de référence de ce paramètre est de 3 . Deux hypothèses ont été testées : diminution de ce nombre qui passe à 2,5, augmentation de la valeur qui devient 3,5 . Il faut remarquer qu'un nombre moyen de 3 piqûres par homme en 21 jours (respectivement 2,5 ; 3,5) correspond, sous l'hypothèse d'un coefficient d'antropophilie de 40 %, à un rythme d'un repas tous les 2,8 jours (respectivement 2,4 ; 3,4) ; le nombre de repas d'une mouche dépend des conditions du contact avec l'homme, ces conditions sont supposées constantes en moyenne.



Analyse de sensibilité sur le nombre moyen de piqûres par homme en 21 jours.

Figure 10



Analyse de sensibilité sur la proportion de prépatents passant en phase 1 en 21 jours.

Figure 11



L'importance des variations induites par la modification de la valeur de ce paramètre, bien mise en évidence dans la figure 10 , confirme l'importance essentielle de la connaissance de l'écologie de la glossine.

2.3.4.6 Proportion m de prépatents passant en "phase 1" en 21 jours

	situation de référence	hypothèse 1	hypothèse 2
valeur de la proportion	60 %	50 %	65 %

La variation de ce paramètre a pour but de mieux approcher la loi de distribution de ce phénomène de passage de prépatence en phase 1. Nous savons que très peu de porteurs échappent à la maladie sur 4 ans et que, dans la grande majorité des cas, le délai d'incubation ne dépasse pas 3 à 4 semaines. Aussi, retenir la valeur de 60 % pour m permet de ne pas sous-estimer le nombre de cas d'affection dont la durée d'incubation atteint une valeur moyenne.

### 3. RECENSEMENT ET ÉVALUATION DES STRATÉGIES

Vers la mise au point d'un programme optimal de lutte  
contre la maladie du sommeil

Les résultats du modèle sont rapidement décrits ; on pourra se rendre compte du caractère un peu artificiel des programmes qui ont été testés. Ces programmes n'ont pas été proposés par des experts, ils ont été élaborés par l'économètre à partir des campagnes actuelles de lutte dans les différents foyers. En comparant des programmes très voisins, on met facilement en évidence ceux qui n'ont aucune chance d'être les meilleurs en l'état actuel des connaissances et des techniques.

Trois dimensions sont à prendre en compte dans l'appréciation d'une méthode de lutte. Tout d'abord, une dimension épidémiologique qui intègre l'impact de la lutte sur la transmission de la maladie : combien de cas ont-ils pu être évités ? Quelle est maintenant le risque pour la population exposée ? Sur quel intervalle de temps l'efficacité sera-t-elle rémanente ? La seconde dimension est de nature économique. Il s'agit d'allouer un montant de ressources qui sera imputé au budget du pays. L'établissement des coûts doit ici trouver son prolongement dans une planification à moyen ou à long terme selon la gravité de la situation : en effet, aucune action ponctuelle ne semble a priori suffisante pour obtenir une situation future satisfaisante. La dernière dimension s'attache à la reconnaissance des impacts sur l'environnement en général. La préservation de l'environnement est en effet un souci majeur pour l'avenir économique d'un

grand nombre de pays du Tiers-Monde.

### 3.1 REVUE DES STRATEGIES ACTUELLES

#### 3.1.1 Action sur le réservoir animal

Les points d'impact des mesures prophylactiques ou thérapeutiques se déduisent de la connaissance de la chaîne de transmission de l'infection. Lorsque l'on considère le cycle "hôte-vecteur-réservoir-parasite", apparaissent immédiatement les éléments stratégiques par identification de chacun des maillons de la chaîne. Il faudra agir à la fois sur l'hôte humain, le vecteur et le "réservoir animal", soit simultanément, soit successivement.

Si on élargit le concept, l'animal peut être à plusieurs titres considéré comme un "réservoir animal", c'est-à-dire comme un moyen de maintien ou d'expansion de la maladie du sommeil. Il peut l'être en tant que lieu privilégié du repas et de la reproduction de la mouche ; il peut l'être, à un second titre, en tant que lieu favorable au développement du parasite (notion habituelle de réservoir animal).

Si pour la trypanosomose rhodesienne l'animal fonctionne comme un réservoir à ce double titre, il n'en est pas de même, selon les experts, pour la trypanosomose gambienne où l'animal, piqué par la mouche, constitue une impasse pour le trypanosome qui ne peut pas s'y développer.

En ce qui concerne la trypanosomose gambienne, agir sur le réservoir animal c'est donc agir directement sur le vecteur (lutte antivectorielle cf. 3.1.2) : si, par ce biais, on tend à diminuer le nombre de glossines, on tend également, a contrario et malheureusement, à faire du sang humain le repas privilégié de la mouche tsé-tsé.

En milieu africain, la faune sauvage joue un rôle économique double - dans l'alimentation tout d'abord, dans les activités touris-

tiques ensuite— et un rôle culturel encore très vivace. Les préoccupations actuelles sont donc orientées vers la protection de ces espèces qui subissent parfois le contrecoup de lutttes antivectorielles.

Ces constatations restent vraies pour le groupe des animaux domestiques et le cheptel. Il ne peut être question de détruire une partie des troupeaux qui sont, dans de nombreux pays, d'expansion récente. Les mesures que l'on peut proposer en ce domaine intéressent directement les vétérinaires, le bétail souffrant fréquemment de la trypanosomose brucci dont les souches sont spécifiquement animales.

### 3.1.2 Lutte antivectorielle

La destruction des glossines exige une connaissance parfaite de l'écologie de cet insecte. La méthode de lutte optimale demande que soient remplies, en même temps, trois exigences : une efficacité maximale aussi bien à court terme qu'à moyen terme et même long terme ; une simplicité de ses modalités d'application et enfin un faible coût.

La lutte antivectorielle peut avoir recours à des méthodes chimiques, c'est-à-dire à l'utilisation de produits insecticides suivant des modalités diverses, ou à des méthodes biologiques cherchant à restreindre le développement de l'insecte.

### 3.1.3 Chimiothérapie et chimioprophylaxie

Il n'existe pas actuellement de méthode de diagnostic fiable à 100 % . Seul le malade en phase 2 peut être aisément dépisté en raison de la gravité des signes cliniques à ce stade de l'affection. La situation est bien différente pour les malades en phase 1 et le dépistage devient pratiquement impossible pour les porteurs sans signe clinique. La preuve de l'existence de cette dernière catégorie est d'ailleurs d'origine récente et le débat reste ouvert sur l'op-

portunité de la traiter.

Le traitement de la maladie du sommeil exige une hospitalisation pendant une durée d'environ 30 jours, sauf dans des cas de trypanosomose gambiense traités précocement, pour lesquels une période plus courte suffit. Les trypanocides actuellement utilisés présentent de lourds inconvénients en raison de leur toxicité ; avec une thérapeutique bien appliquée et en campagne de masse, on enregistre des taux de guérison de 80 % à 90 % en phase de début et de 50 % à 80 % en phase avancée avec atteinte nerveuse.

Le traitement préventif (chimioprophylaxie) de toutes les populations exposées à la maladie du sommeil serait sans doute la méthode la plus efficace : intégrée à l'activité des services de santé publique, la prophylaxie permettrait de briser de façon nette le cycle épidémiologique. La population couverte par ces soins préventifs serait nécessairement plus importante que celle actuellement concernée par les campagnes de dépistage et de traitement curatif.

Le recours à la chimioprophylaxie n'est cependant pas une voie inexplorée : jusqu'à présent, la *lomidine* était utilisée à titre préventif. Mais son utilisation est de plus en plus controversée, car, malgré le traitement, l'affection se poursuivait "à bas bruit" dans l'organisme de l'individu qui incubait la maladie au moment du traitement préventif. La chimioprophylaxie a donc, dans ce cas, pour conséquence de rendre plus difficile le dépistage des malades ; de plus la protection qu'elle assurerait est de durée inconnue. En matière de prévention, pour une couverture optimale de la population, il faudrait être capable d'identifier la ou les souches de parasite susceptibles de contaminer chaque individu et disposer alors du vaccin adéquat. A cette quasi-impossibilité s'ajoutent les problèmes d'intolérance, d'accidents de vaccination et d'évaluation de la durée de protection.

### 3.2 LES DIFFERENTS PROGRAMMES DE LUTTE : EVALUATION ET COMPARAISON

Il s'agit ici de simuler les différentes façons de lutter contre la maladie. Les programmes actuels utilisant la lutte antivectorielle ou la chimiothérapie sont les premiers testés, mais on étudie aussi les effets de mesures envisageables concernant la périodicité des traitements et l'amélioration des trypanocides.

#### 3.2.1 Conséquences des programmes actuels

##### 3.2.1.1 Analyse de la lutte antivectorielle

Aucune évaluation des conséquences d'une action sur le réservoir n'a été entreprise du fait des différentes remarques présentées au paragraphe précédent. Quand bien même nous aurions pu estimer avec suffisamment de rigueur les conséquences d'une telle action, la lourdeur des coûts économiques induits empêcherait de considérer une mesure dans ce domaine comme une méthode de lutte alternative acceptable.

Il n'en est pas de même de la lutte antivectorielle chimique. Dans le cadre de la modélisation proposée en première partie, la destruction des vecteurs se traduit en premier lieu par une diminution du nombre de piqûres par homme, puis par une baisse de la part du cheptel infecté. Mais ces paramètres retrouvent leurs valeurs initiales à plus ou moins brève échéance du fait de la pluviosité et d'une rémanence limitée des insecticides utilisés.

Dans l'hypothèse d'une campagne menée un an et demi après l'apparition des premiers cas, nous avons évalué à l'aide du modèle les conséquences d'une baisse immédiate du nombre de piqûres par homme en 21 jours, suivie six mois plus tard d'une diminution de la part du cheptel infecté. Trois cas ont été envisagés : le premier correspond à une lutte antivectorielle réalisée au Cameroun à l'aide d'écrans pièges et qui a permis de faire baisser de 60 % le nombre de

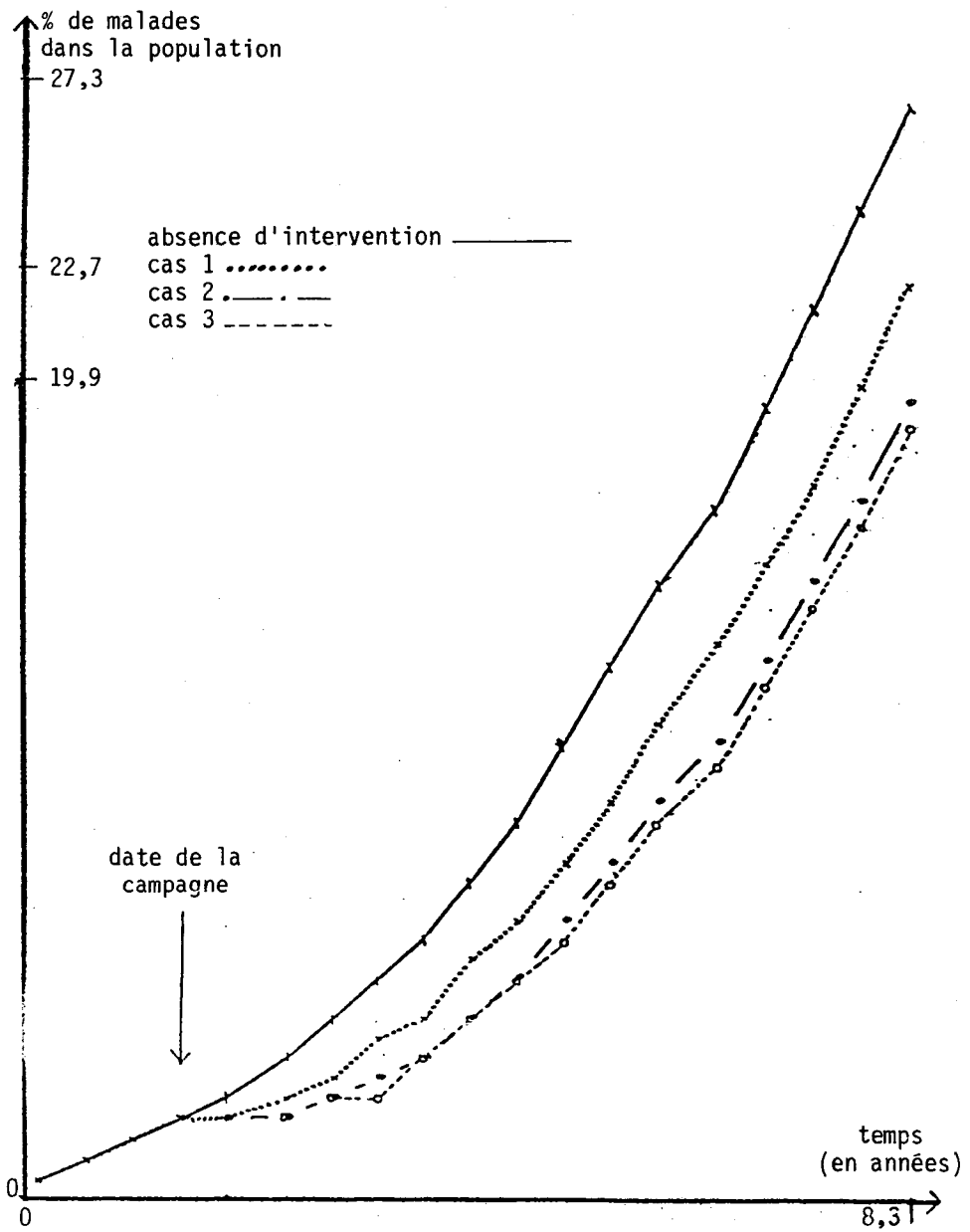
piqûres chez l'homme ; le second correspond à une lutte du même type réalisée à Vavoua, le nombre de piqûres baissant alors de 93 % ; le troisième à une expérience de pulvérisation d'insecticides au sol en Côte d'Ivoire, le nombre de piqûres baissant de 98 %. Les tableaux suivants (figures 12 et 13) donnent les modifications de la valeur des paramètres aux différentes dates, dans les trois cas.

Actions T	Sans intervention	Cas 1	Cas 2	Cas 3
0 à 1,4 an	3	3	3	3
1,5 an	LANCEMENT DE LA CAMPAGNE ANTIVECTORIELLE			
1,5 à 1,8 an	3	1,2	0,2	0,1
1,8 à 2,3 ans	3	1,5	0,6	0,3
2,3 à 2,8 ans	3	2,1	1,6	1,5
2,8 à 3,2 ans	3	2,8	2,4	2,2
3,2 à 8,3 ans	3	3	3	3

*Figure 12 : Nombre moyen de piqûres par homme en 21 jours.*

Actions T	Sans intervention	Cas 1	Cas 2	Cas 3
0 à 1,4 an	2	2	2	2
1,5 an	LANCEMENT DE LA CAMPAGNE ANTIVECTORIELLE			
1,5 à 1,8 an	2	2	2	2
1,8 à 2,3 ans	2	1,8	1,5	1,3
2,3 à 2,8 ans	2	1,8	1,5	1,3
2,8 à 3,2 ans	2	1,9	1,8	1,5
3,2 à 8,3 ans	2	2	2	2

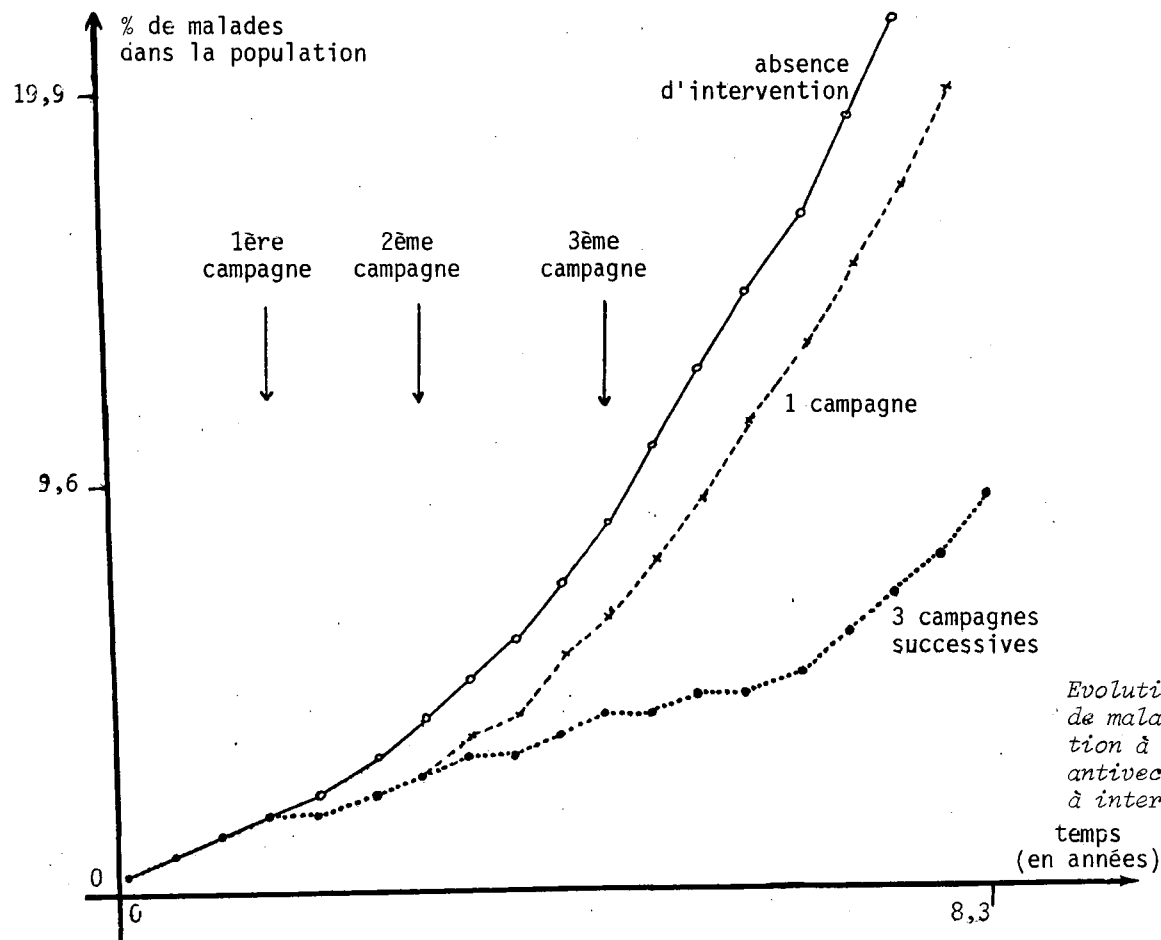
*Figure 13 : Proportion du cheptel infecté*



*Incidence d'une campagne de lutte antivectorielle sur le pourcentage cumulé de malades dans une population,*

Figure 14





*Evolution du pourcentage de malades dans la population à la suite de luttres antivectorielles répétées à intervalles réguliers.*

*Figure 11*

Les résultats de ces trois programmes de lutte antivectorielle apparaissent sur la figure 14. L'évolution de la proportion de malades dans la population n'est pas le seul indicateur d'efficacité ; on tiendra compte également des réductions du nombre de morts et du nombre de séquelles dues à la trypanosomose : dans le cas 1, au bout de 8 ans ces nombres sont en retrait chacun de 25 % par rapport à ceux correspondant à l'absence d'intervention ; dans le cas 2, ils sont en retrait de 39 % et dans le cas 3 de 42 % . Les méthodes antivectérielles semblent donc efficaces, mais les résultats devront évidemment être comparés à ceux obtenus par d'autres techniques.

Une simulation portant sur le nombre de campagnes a également été réalisée : on suppose qu'on effectue trois luttes antivectérielles de type 1 avec un an et demi d'intervalle entre chaque campagne. La figure 15 fournit les résultats de cette simulation : la répétition des campagnes de lutte s'avère extrêmement efficace.

### 3.2.1.2 Analyse des campagnes actuelles de chimiothérapie

Deux éléments sont essentiels dans la définition d'une politique de lutte contre la trypanosomose gambiense : il faut connaître à la fois le nombre d'individus que l'on peut traiter et la périodicité avec laquelle il faudra procéder à une campagne de dépistage et de soins curatifs.

Dans un premier temps nous pouvons considérer que, dès qu'il y a action thérapeutique, tous les individus en phase 2 sont dépistés, les signes cliniques étant alors clairs, et traités (contrainte humanitaire). Le nombre d'individus porteurs sans signe clinique ou en phase lymphatico-sanguine (phase 1) ne dépend, au niveau du modèle, que de la qualité du dépistage, tout dépisté étant ici supposé devant être traité dans un court délai.

On a donc envisagé plusieurs "scénarios" qui font intervenir un service de dépistage et de traitement de la maladie un an après l'apparition des premiers cas ; le dépistage est supposé optimal re-

lativement aux capacités de soins. Dans les cinq scénarios retenus, qui peuvent tous être considérés comme des variantes possibles des campagnes actuelles de traitement, tous les malades en phase 2 sont soignés et la campagne est répétée tous les ans pendant quatre ans ; seuls diffèrent les pourcentages d'individus dépistés et soignés en phase 1 et en "porteurs sans signe clinique" :

	% d'individus soignés	
	en phase 1	porteurs sains
scénario 1	50	0
scénario 2	70	20
scénario 3	70	0
scénario 4	30	0
scénario 5	50	20

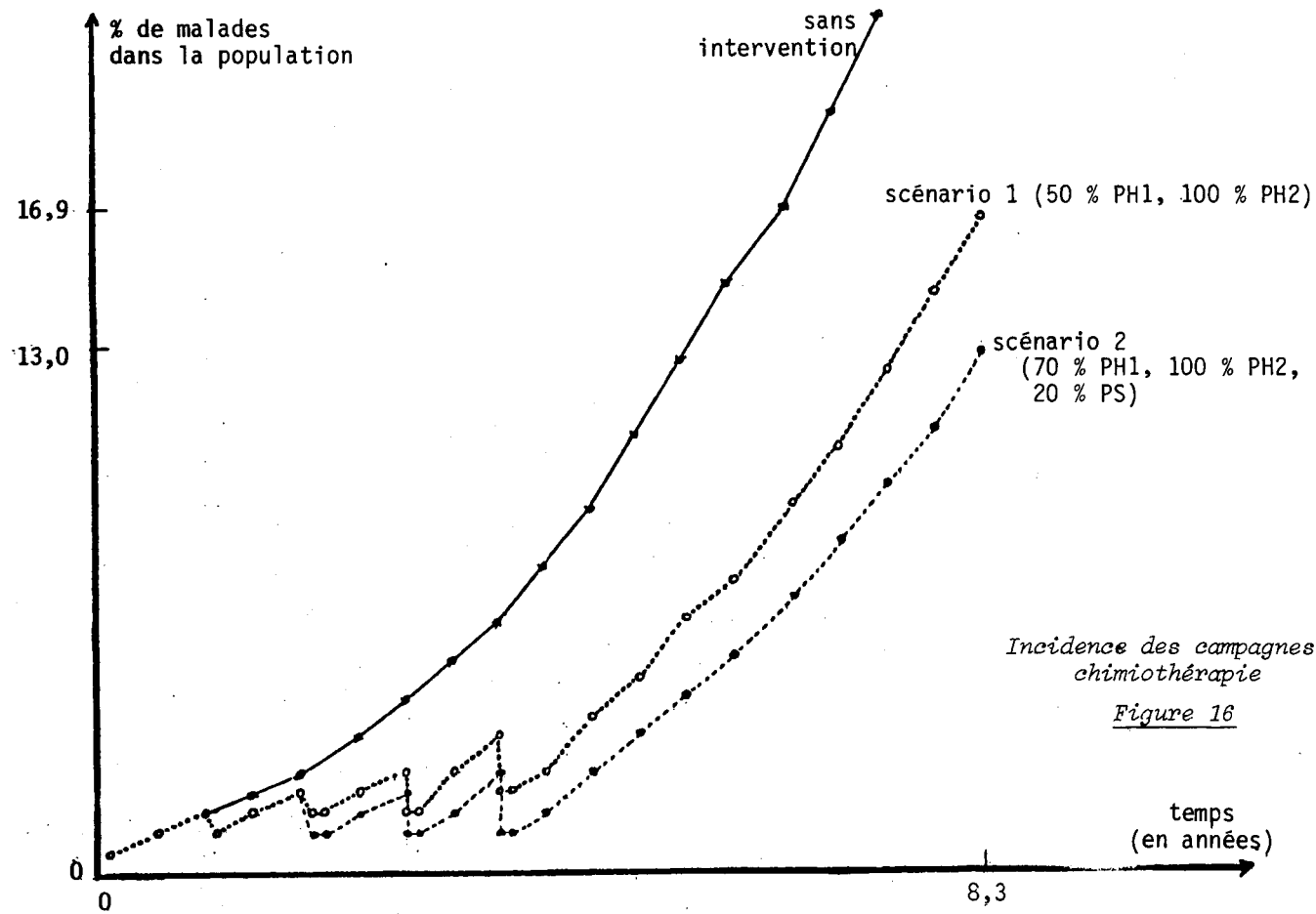
Pour évaluer les scénarios, on a retenu l'hypothèse suivante sur l'efficacité du traitement :

- . guérisons : 80 % des traités quelle qu'en soit l'origine
- . séquelles : 17 % des traités
- . morts : 3 % des traités.

Les causes (toxicité du médicament ou pharmaco-résistance) et la gravité n'interviennent pas en ce qui concerne le taux de séquelles.

Ces chiffres sont ceux fournis par les experts consultés.

Dans le modèle, l'individu traité est immédiatement (c'est-à-dire après 3 semaines) affecté dans une des trois catégories précédentes, sans faire intervenir le délai que peut impliquer la thérapie. On peut ainsi obtenir immédiatement l'impact à moyen terme du dépistage et de la chimiothérapie ; le biais introduit sur l'effectif de la population exposée -qui intègre des individus encore dans



*Incidence des campagnes de chimiothérapie*

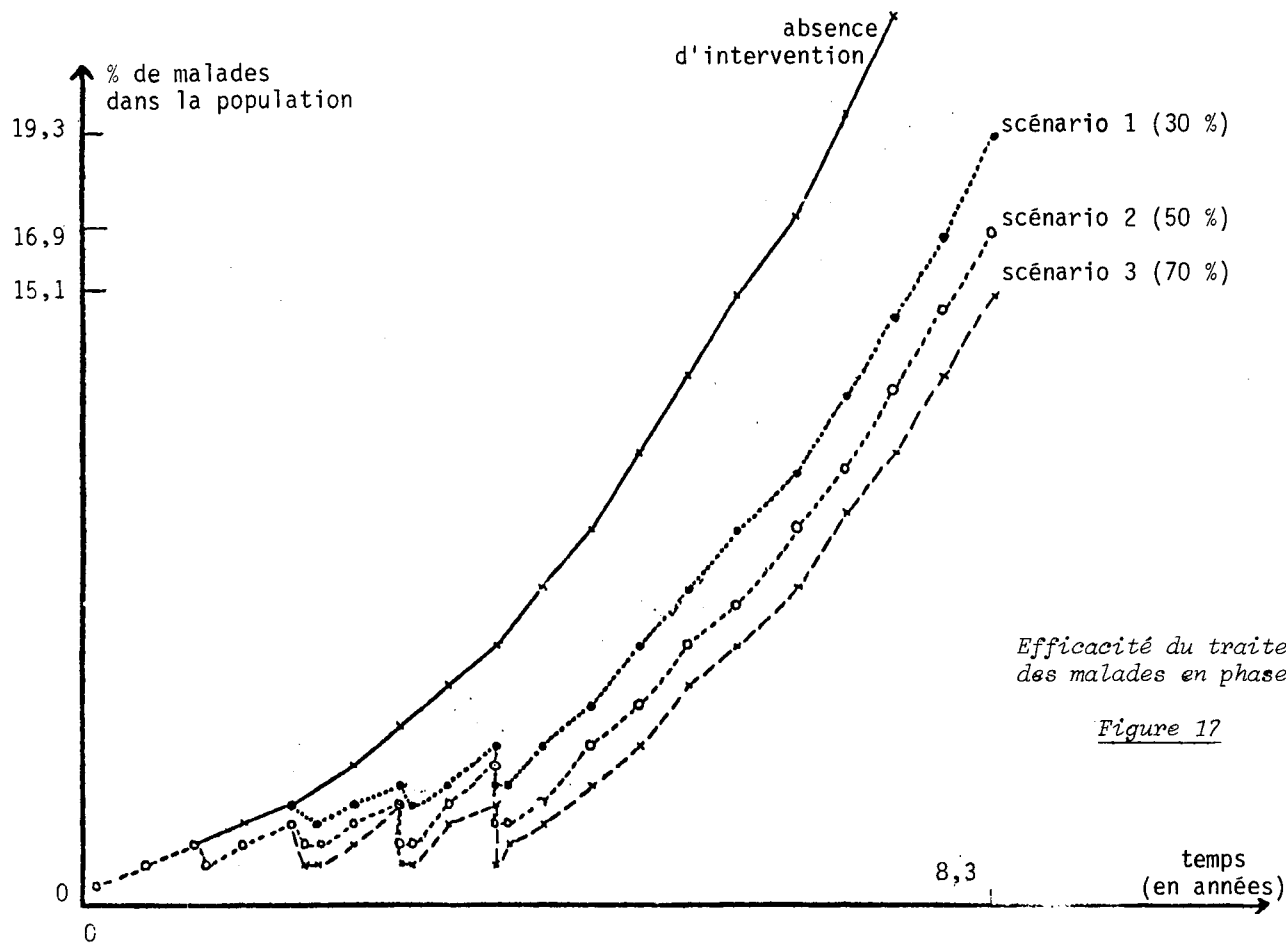
Figure 16

le système de soins- n'est pas important, vu la faible proportion de malades dans la population.

Les résultats fournis par le modèle sont clairs : si l'on prend comme critère d'efficacité l'évolution du pourcentage de malades dans la population, un traitement, même fondé sur un dépistage de qualité médiocre, permet d'infléchir très nettement l'évolution de l'endémie dans le foyer (cf. figure 16).

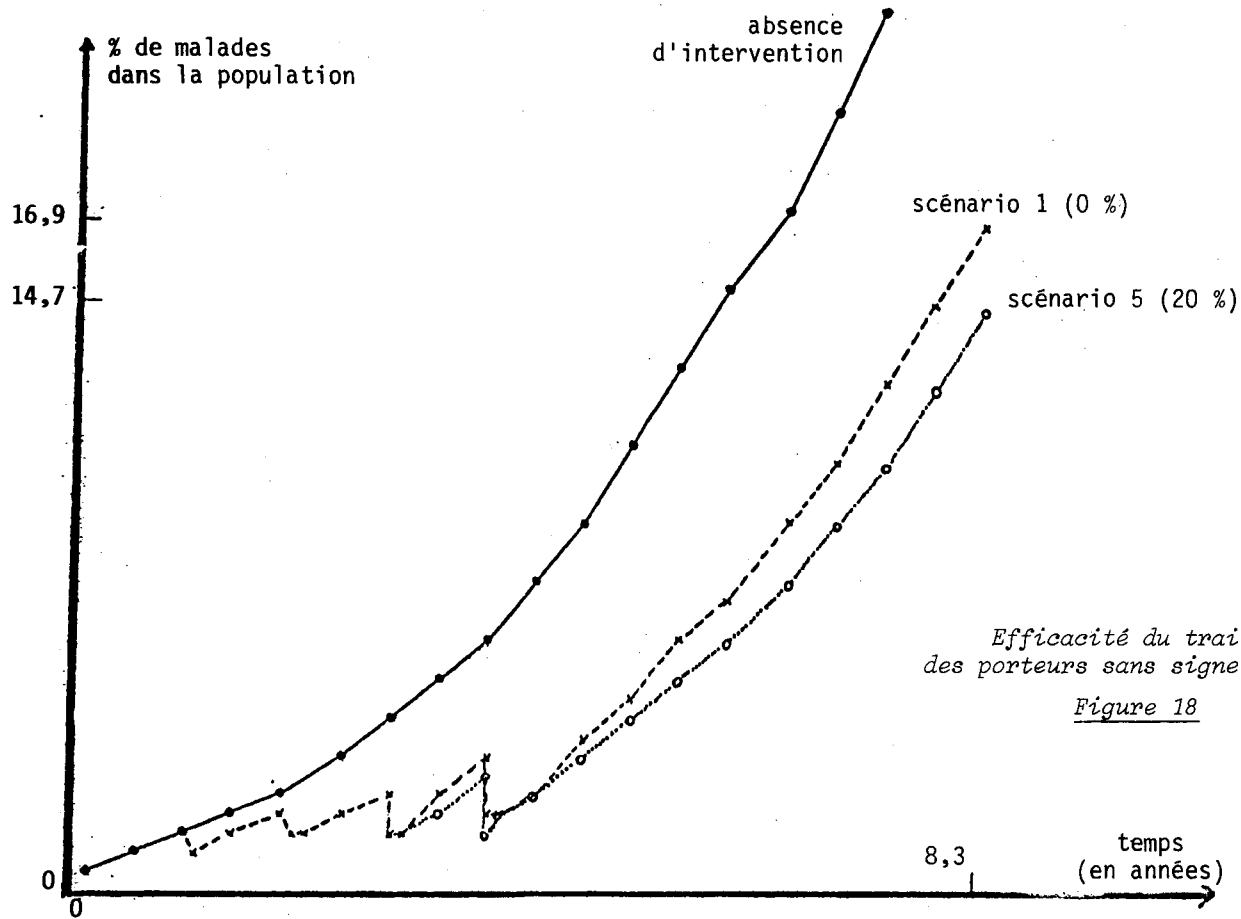
L'efficacité du dépistage est caractérisée ici par le pourcentage de malades traités en phase 1 : ce pourcentage varie de 30 à 70 % suivant les scénarios. La figure 17 permet de comparer trois cas, où les pourcentages de malades traités en phase 2 sont toujours de 100 % et où aucun porteur sans signe clinique n'est traité; seuls diffèrent alors les pourcentages de malades dépistés et traités en phase 1. On constate évidemment que l'amélioration de la qualité du dépistage permet de diminuer le nombre de malades dans la population. Le nombre de cas évités est sensiblement différent dans les trois scénarios : au bout de la huitième année on a évité 180 morts en traitant 30 % des malades en phase 1, 217 morts en traitant 50 %, 243 morts en traitant 70 %.

On peut enfin mesurer l'incidence d'un traitement éventuel de certains porteurs sans signe clinique : dans le scénario 1, aucun "porteur" n'est traité, alors que dans le scénario 5, 20 % des "porteurs" sont traités, les proportions de malades traités en phase 1 et 2 restent inchangées (respectivement 50 % et 100 %). On constatera, sur la figure 18, que les effets d'un traitement des porteurs sans signe clinique ne se fait sentir qu'à long terme : la diminution du nombre d'individus potentiellement contaminant ralentit peu à peu la progression de la maladie dans la population. Au bout de huit ans, le traitement de 20 % des porteurs sans signe clinique permet d'éviter 21 morts de plus (217 morts évités pour le scénario 1 contre 238 pour le scénario 2). On notera cependant qu'il paraît légèrement plus efficace de traiter en plus 20 % de malades en phase 1 plutôt (scénario 3, ci-dessus) que de traiter la même proportion de "porteurs".



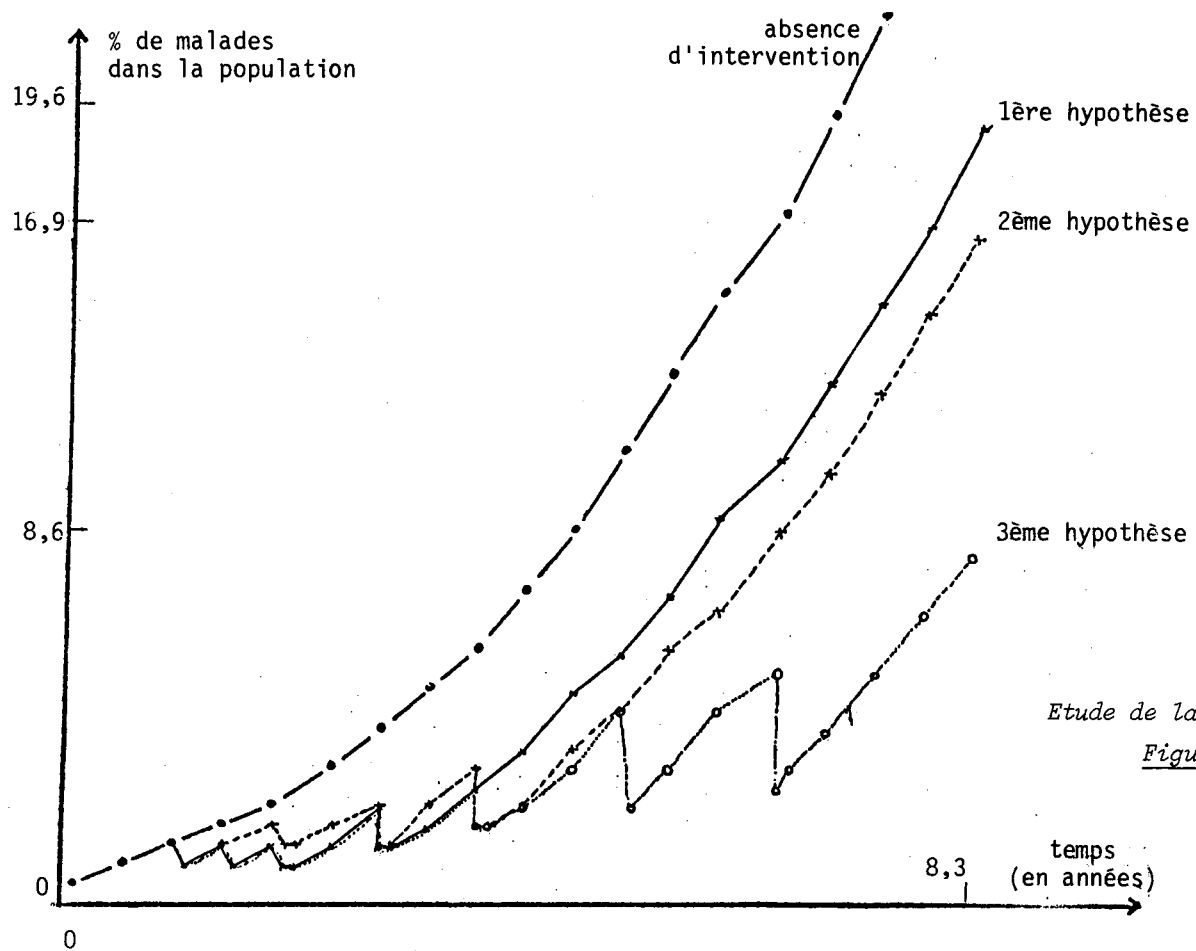
*Efficacité du traitement  
des malades en phase 1.*

*Figure 17*



*Efficacité du traitement  
des porteurs sans signe clinique.*

Figure 18



*Etude de la périodicité*  
*Figure 19*



### 3.2.2 Etude de la périodicité

L'amélioration des campagnes actuelles d'éradication peut se faire sans recourir nécessairement à de nouvelles thérapeutiques. En effet, avec le traitement habituel, une meilleure méthodologie de dépistage et une périodicité plus adaptée permettraient sans doute de guérir un plus grand nombre de trypanosomés. Le second élément est peut-être le plus facile à mettre en place puisqu'il ne repose pas sur une recherche de résultats toujours partiellement aléatoires, mais sur une planification à moyen terme des activités du service spécialisé dans la lutte contre les grandes endémies.

La figure 19 résume l'étude faite sur la détermination d'une périodicité satisfaisante. Dans chaque hypothèse de périodicité, les mêmes proportions de malades ont été soignées à chaque campagne, la seule différence résidant dans les dates d'application des traitements : dans l'hypothèse 1, on a procédé à quatre campagnes espacées tous les six mois ; dans l'hypothèse 2, en plus de ces quatre campagnes, on procède à trois campagnes supplémentaires séparées chacune d'environ un an et demi ; dans l'hypothèse 3, on procède à quatre campagnes espacées tous les ans.

Les résultats reportés sur le graphique confirment l'hypothèse selon laquelle une chimiothérapie, même conduite sans contrainte de coût, ne peut que maintenir l'endémie à un niveau stable et qu'en aucun cas elle ne pourra éradiquer la maladie définitivement. La fréquence des campagnes influe seulement sur le plancher atteint par le pourcentage de malades dans la population. Plus ce nombre sera élevé, plus ce pourcentage sera faible sans pour autant s'annuler.

La comparaison des impacts sur les pourcentages de malades dans la population correspondant aux hypothèses 1 et 3 montre qu'une fréquence trop élevée de campagnes n'accroît plus notablement l'efficacité des campagnes de chimiothérapie.

### 3.2.3 Amélioration des trypanocides

Les trypanocides qui sont actuellement utilisés dans le traitement des trypanosomés sont des dérivés arsenicaux dont la toxicité n'est pas négligeable. Le développement de nouveaux agents de chimiothérapie moins nocifs et propres à la trypanosomose est donc un objectif essentiel du "programme spécial concernant la formation et la recherche en matière de maladies tropicales" que met en oeuvre l'Organisation Mondiale de la Santé.

Aussi avons-nous reproduit la situation créée par l'utilisation de nouveaux agents moins toxiques. Jusqu'à présent, nous avons estimé à 17 % le pourcentage de séquelles après traitement et à 3 % la proportion de décès, toutes causes confondues.

On peut envisager diverses caractéristiques pour les nouveaux produits ; nous nous limitons ici à trois hypothèses :

H1 : un produit diminuant notablement le nombre de séquelles induites (le pourcentage passe à 5 %) mais perdant légèrement en efficacité (5 % de morts après traitement).

H2 : un produit parfaitement efficace (0 % de morts) induisant assez peu de séquelles (10 %).

H3 : un produit "optimal" : 0 % de morts et 3 % de séquelles après traitement.

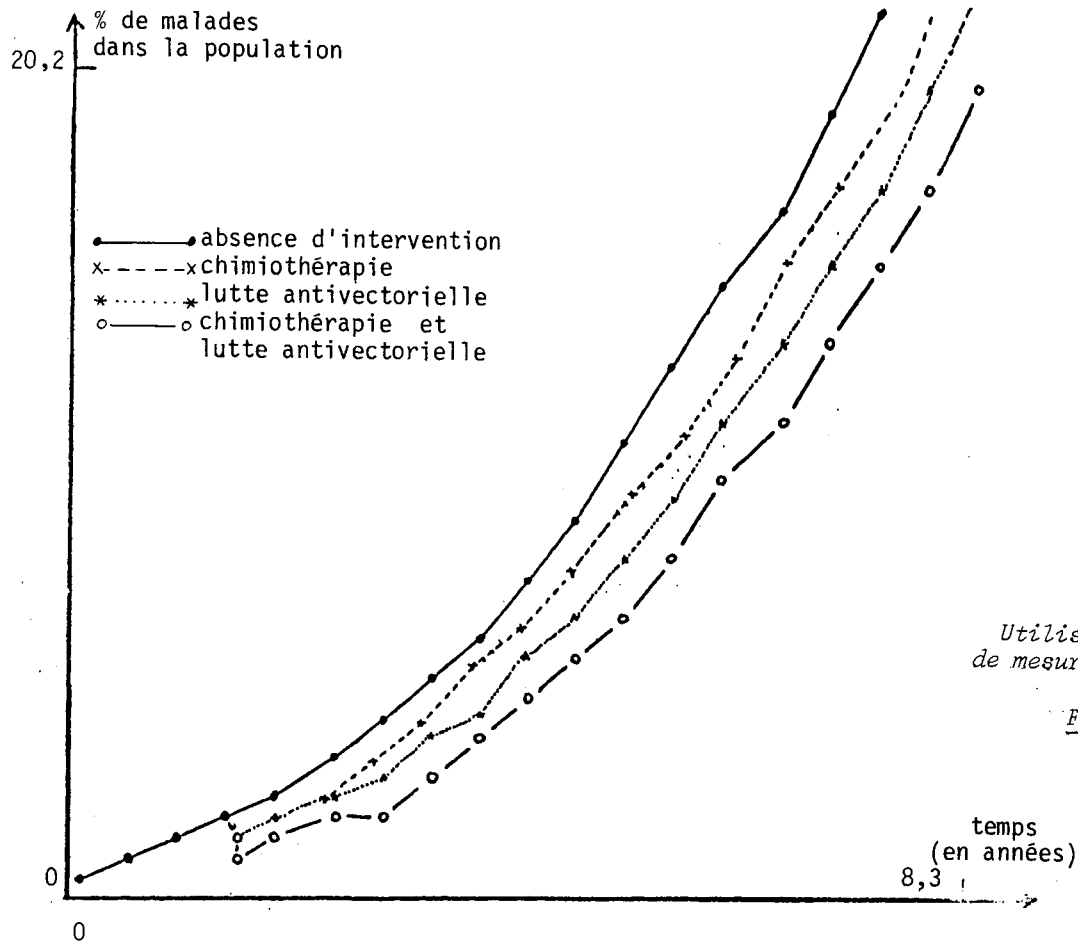
Toutes ces simulations ont été faites dans le cadre d'une campagne reproduite quatre fois à environ 1 an d'intervalle et où 50 % des malades en phase 1 et 100 % des malades en phase 2 sont traités. Le tableau suivant (figure 20) fournit les principaux résultats de ces trois expérimentations en ce qui concerne l'évolution des nombres cumulés de morts, de séquelles et de guérisons. La baisse finale du nombre cumulé d'individus guéris est due à la mortalité naturelle, hors trypanosomose.

T (ans) Hypothèses		1,4	3,2	5,1	6,9
		1	5 % Morts	3	17
5 % Séquelles	3		16	30	63
90 % Guéris	42		247	396	382
2	0 % Morts	0	3	12	64
	10 % Séquelles	5	30	52	84
	90 % Guéris	42	247	396	382
3	0 % Morts	0	3	12	64
	3 % Séquelles	2	10	21	54
	97 % Guéris	45	266	426	412

*Figure 20 : Comparaison d'agents de chimiothérapie*

3.3 CONCLUSION SUR LES APPORTS DE LA MODELISATION : UTILISATION  
CONJOINTE DE MESURES ALTERNATIVES

Nous avons présenté les différentes méthodes de lutte comme des recours alternatifs. Cependant, rien n'empêche de considérer les instruments que sont lutte antivectorielle et chimiothérapie comme des compléments et non des substituants. La figure 21 compare les conséquences de cette association aux résultats obtenus pour chaque méthode utilisée séparément ; son interprétation suggère de séparer court terme et moyen terme. En effet, la chimiothérapie a une efficacité immédiate plus grande que celle de la lutte antivectorielle, mais cette situation est inversée environ un an après l'application de ces deux méthodes : la délivrance de soins à titre curatif nuit



*Utilisation conjointe  
de mesures alternatives.*

*Figure 21*

moins au cycle épidémiologique que la lutte antivectorielle qui atteint un chaînon essentiel dans la transmission. Il semble toujours, à moyen terme, que la conjonction des deux méthodes fournisse un résultat meilleur que celui obtenu en additionnant les deux résultats élémentaires.

Ce constat graphique permet d'insister sur deux axes de recherche fondamentaux que sont chimiothérapie d'une part, et lutte anti tsé-tsé d'autre part. Si l'on pouvait disposer dans ces deux domaines de meilleurs instruments il serait peut-être alors possible d'éradiquer la maladie du sommeil en Afrique de l'ouest en menant conjointement une chimiothérapie qui permettrait de ramener à zéro le pourcentage de malades dans la population, et ceci pendant un temps suffisamment long pour qu'à la suite de la campagne de lutte antivectorielle on ne revienne pas rapidement à l'ancienne situation d'équilibre écologique et de dynamisme épidémiologique. Une chimiothérapie de masse suffisamment efficace aurait en effet pour conséquence de détruire le réservoir humain de contamination ; la lutte antiglossine réduisant le nombre de vecteurs, il ne resterait plus à éliminer que l'hypothétique "réservoir animal". Si les campagnes d'éradication étaient suffisamment longues, on pourrait compter sur un non renouvellement de ce "réservoir" qui pourrait ainsi s'épuiser avec le temps. Mais la chimiothérapie doit pouvoir être appliquée sans danger à une population ; il faut réduire au minimum la toxicité et tous les risques d'intolérance, de résistance, ... et les modalités d'action du médicament doivent être parfaitement connues : durée d'efficacité, voies d'élimination... Parallèlement en matière de lutte antivectorielle, il faut développer des pièges plus efficaces, de construction moins coûteuse (environ 50 F. l'unité aujourd'hui), mieux protégés des aléas climatiques, plus résistants, et utiliser des insecticides plus rémanents.

Arrivé à ce stade, après bien des efforts, l'analyste devrait être déçu devant des résultats qui ne permettent que d'entrevoir des solutions. En réalité le modèle, et plus généralement la démarche, ont apporté beaucoup plus que l'impact chiffré de quelques programmes de lutte. Ils ont permis de remettre de l'ordre dans les idées des planificateurs ; en particulier les paramètres importants et les manques en matière de connaissances ont été bien mis en évidence.

La systématique proposée qui s'appuie sur une logique à base d'inventaires ne peut qu'éclairer le décideur à la recherche d'une politique et d'un argumentaire solide pour défendre cette politique.

ANNEXE : INDICATEURS SANITAIRES  
(1978)

*Indicateurs sanitaires - Pays libéraux*

	Espérance de vie à la naissance (ans)	Taux de mor- talité géné- rale (°/°°)	Taux de mor- talité infan- tile (°/°°)
<i>Groupe des pays anglo-saxons</i>			
Suède	74,8	11,0	8,3
Danemark	73,3	10,4	10,7
Pays-Bas	73,8	8,3	10,6
Norvège	74,5	9,9	10,5
Finlande	70,0	9,6	11,0
Islande	73,5	7,0	9,6
Irlande	70,8	10,5	17,8
Grande-Bretagne	71,7	12,2	14,3
<i>Groupe des pays continentaux</i>			
France	73,0	10,1	12,3
Allemagne	70,6	11,9	17,4
Belgique	70,8	12,2	14,0
Italie	71,5	9,9	19,0
Suisse	73,2	8,8	11,0
Espagne	71,1	8,0	13,7
Portugal	68,2	11,5	44,4
Grèce	72,5	9,4	22,3
<i>Autres pays</i>			
Etats-Unis	72,6	8,9	15,1
Canada	72,4	7,2	16,8
Japon	73,0	6,3	11,7
Australie	70,8	8,3	14,3
Nouvelle-Zélande	71,4	8,3	16,0

Indicateurs sanitaires - Afrique

Pays	Esp <sup>ce</sup> de vie à la naissance	Taux de mortalité générale (‰)	Taux de mortalité infantile (‰)	PNB/ tête (dollars)
Ethiopie	39	25	84	110
Mali	42	22	120	110
Somalie	43	20	—	110
Burundi	45	20	138	130
Tchad	43	21	160	130
Rwanda	46	19	133	130
Haute-Volta	42	22	180	130
Zaïre	46	19	180	130
Malaisie	46	20	142	140
Mozambique	46	19	93	150
Niger	42	22	162	160
Sierra Leone	46	19	—	190
Tanzanie	51	16	160	190
Bénin	46	19	—	200
Guinée	44	21	—	220
R.C.A.	46	19	190	250
Kenya	53	14	51	270
Mauritanie	42	22	187	270
Ouganda	53	14	160	270
Soudan	46	19	132	290
Angola	41	23	24	300
Togo	46	19	121	300
Egypte	54	13	101	320
Cameroun	46	19	137	340
Ghana	48	17	63	380
Libéria	48	18	159	420
Nigéria	48	18	163	420
Sénégal	42	22	158	430
Zambie	48	17	160	450
Congo (R.P.)	46	19	180	490
Zimbabwe	52	14	30	500
Maroc	55	13	117	550
Côte d'Ivoire	46	19	70	690
Tunisie	57	12	63	860
Afrique du Sud	60	10	20 et 120*	1340

\* Le taux de mortalité le plus faible correspond à la population blanche, le plus fort (x 6) à la population noire de ce pays,



*Indicateurs sanitaires - Pays socialistes*

	Espérance de vie à la naissance (ans)	Taux de mor- talité géné- rale(°/°°)	Taux de mor- talité infan- tile(°/°°)
U.R.S.S.	69,6	9,3	26,3
Yougoslavie	67,0	8,2	40,0
Roumanie	67,8	9,3	34,0
Hongrie	69,0	12,5	30,0
Bulgarie	71,0	10,3	22,9
Rép. Dém. Allemande	70,5	14,0	14,1
Pologne	70,0	8,8	24,0
Tchécoslovaquie	69,5	11,4	21,0

Source Rapport de la Banque Mondiale et E. BARRAL "Economie de  
• la Santé" Dunod. Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *"Etude et interprétation statique du profil protéique et immuno-  
logique dans la Trypanosomose Humaine Africaine"*.  
Thèse de Doctorat d'Etat es Sciences Pharmaceutiques soutenue  
par Mme M. CAILLIEZ. Université René Descartes. Paris V.  
Décembre 1980.
- [2] *"L'Afrique Noire de A à Z"* 3è édition. Numéro spécial du Bulletin  
d'Afrique Noire Ediafric. La documentation Africaine. 1979.  
Paris.
- [3] *"Médecine Tropicale"* . Professeurs Gentilini et Duflo.  
Flammarion Sciences - Médecine. Paris. 1977.
- [4] *"The epidemiology and control of malaria"* . Mac Donald.  
Oxford University Press . 1957.
- [5] *"Rapport final de la XIXè Conférence technique de l'Organisation  
de Coopération et de Coordination pour la lutte contre les Grandes  
Endémies"*. Bobo - Dioulasso. 5-8 juin 1979. Tome III.  
O.C.C.G.E. Bobo - Dioulasso (Haute-Volta). 1979.
- [6] *"The Trypanosomiasis Africaines"* . Organisation des Nations  
Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et Organisation  
Mondiale de la Santé (OMS) . Série de rapports techniques OMS  
N° 635. 1979. Genève.
- [7] *"Publications techniques du Laboratoire d'Entomologie Médicale  
et de Parasitologie"* Années 1979 et 1980.  
Centre de l'Organisation de Recherche Scientifique des Territoires  
d'Outre Mer (ORSTOM) Brazzaville.