Modélisation des épidémies conjuguées de tuberculose et de VIH dans un bidonville sud-africain

Nicolas Bacaër* Rachid Ouifki† Carel Pretorius‡
Robin Wood‡ Brian Williams§

J. Math. Biol. 57 (2008) 557-593
hal : 01358623
Traductions : [ar, de, es, it, ja, nl, pt, ru, zh], [html]

Résumé

On présente un modèle mathématique simple avec six compartiments pour l'interaction entre les épidémies de VIH et de tuberculose. Avec les données d'un bidonville près du Cap en Afrique du Sud, où la prévalence du VIH dépasse 20% et où le taux annuel de notification de la tuberculose est proche de 2 000 pour 100 000, on estime les paramètres du modèle et l'on étudie comment diverses mesures préventives pourraient changer le cours de ces épidémies. La promotion des préservatifs, une détection accrue de la tuberculose et la prophylaxie contre la tuberculose ont clairement un effet positif. L'impact des antirétroviraux sur l'incidence du VIH n'est pas évident et dépend de leur capacité à réduire la transmission sexuelle. Notre analyse suggère cependant qu'ils réduiraient grandement le taux de notification de la tuberculose.

1 Introduction

En Afrique du Sud, 5,5 millions de personnes vivent avec le VIH, soit 12% de la population totale [66, p. 455]. Environ 270 000 cas de tuberculose active sont notifiés chaque année [76, p. 137]. Environ 60% des adultes avec une tuberculose

*Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, France. Courriel : nicolas.bacaer@ird.fr

†SACEMA, DST/NRF *Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis*, Université de Stellenbosch, Afrique du Sud

‡*Desmond Tutu HIV Centre*, *Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine*, Université du Cap, Afrique du Sud

§Département OMS Halte à la tuberculose, Genève, Suisse

active sont porteurs du VIH ; en effet, la coinfection avec le VIH et *Mycobacterium tuberculosis* (abrégé en *M. tuberculosis*) augmente considérablement la probabilité de progresser d'une tuberculose latente à une tuberculose active.

[35, 75] ont étudié en détail ces épidémies dans un bidonville près de la ville du Cap. Le tableau 1 montre les estimations du taux de notification de la tuberculose, calculé à partir du nombre annuel de notifications et de deux recensements de la population conduits en 1996 et 2004, en supposant une évolution linéaire de la population entre ces deux années. Le tableau montre aussi la prévalence du VIH, estimée avec les données d'une clinique prénatale.

TABLE 1 – Notifications de la tuberculose pour 100 000 personnes et par an ; prévalence du VIH (%). Données de [35, Tableau 1].

année	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
tuberculose	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
VIH	6,3	8,9	11,6	14,2	16,5	18,4	19,9	21,1	21,9

En 2005, il y a eu 259 cas de tuberculose active notifiés parmi les adultes (d'âge $\geq$ 15 ans) [75] ; 66% de ceux qui ont été testés pour le VIH étaient séropositifs. La population adulte était estimée à 10 400 et la population totale à 13 000. Donc le taux de notification de la tuberculose dans la population était de $259/13\,000 \simeq 1\,992$ pour 100 000 habitants par an. De plus, dans un échantillon de la population constitué de 762 adultes, 12 personnes avaient une tuberculose active non diagnostiquée (3 séronégatifs et 9 séropositifs). Environ 23% (174/762) des personnes de l'échantillon étaient séropositives. Plus de 80% des cas de tuberculose à frottis positif ayant reçu un traitement furent guéris.

Il y a eu dans la littérature médicale de nombreuses études focalisées sur des aspects particuliers des épidémies conjuguées de VIH et de tuberculose dans ce bidonville ou d'autres près de la ville du Cap [3, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 75]. On construit ici un modèle mathématique intégrant les données sur la tuberculose et le VIH pour mieux comprendre ces épidémies. On garde le modèle le plus simple qui soit cohérent avec les données disponibles ; le modèle n'est pas structuré par âge. L'objectif principal est d'étudier l'impact de diverses mesures de prévention. Vus les niveaux extrêmement élevés de VIH et de tuberculose dans ce contexte, il est essentiel de savoir quelles mesures sont les plus efficaces, d'autant plus qu'un projet important pour contrôler le VIH et la tuberculose dans ce bidonville est en cours de préparation. Le modèle peut aider à planifier les interventions. En outre, le modèle et ses prédictions peuvent servir de cadre pour évaluer le succès ou l'échec des interventions.

La section 2 passe en revue les modèles mathématiques combinant VIH et tuberculose. La section 3 introduit notre modèle, que l'on a essayé de garder le plus simple possible. La section 4 analyse quelques propriétés mathématiques de ce modèle. La section 5 passe en revue les valeurs des paramètres que l'on trouve dans la littérature médicale. La section 6 estime plusieurs paramètres en utilisant

les données du bidonville sud-africain. La section 7 propose un diagramme de bifurcation qui montre qualitativement et quantitativement comment les états d'équilibre du modèle dépendent de certaines valeurs des paramètres. Cette approche est nécessaire car certains paramètres ne sont connus qu'approximativement. La section 8 étudie comment diverses interventions pourraient affecter les épidémies de VIH et de tuberculose, avec une attention particulière pour la dynamique transitoire puisque la convergence vers un état d'équilibre prend plusieurs décennies. La question principale est celle de l'impact des antirétroviraux sur le taux de notification de la tuberculose ; la réponse n'est pas évidente. En effet, les personnes coinfectées sous antirétroviraux ont un risque réduit de 80% de développer une tuberculose active, mais leur espérance de vie est aussi plus longue. Comme leur risque de développer une tuberculose active est encore plusieurs fois supérieur à celui des personnes séronégatives, cela pourrait augmenter la transmission de la tuberculose. Nos résultats numériques suggèrent le contraire : les antirétroviraux pourraient diminuer considérablement le taux de notification de la tuberculose même si la prévalence du VIH s'en trouve augmentée. Cette conclusion doit être considérée avec précaution car il y a des incertitudes non seulement sur les valeurs des paramètres mais aussi sur la validité de la structure du modèle.

2 Revue des modèles épidémiques avec VIH et tuberculose

Le tableau 2 passe en revue les modèles épidémiques avec VIH et tuberculose. Les études sont essentiellement de deux types : soit des simulations informatiques du comportement transitoire de modèles réalistes mais complexes, soit des études mathématiques des états d'équilibre et de leur stabilité dans des modèles plus simples et moins réalistes. Ces modèles ont porté sur la situation en Afrique sub-saharienne, aux États-Unis, en Russie, en Inde ou dans les prisons brésiliennes. Certains modèles ont essayé de présenter une vue globale en considérant toutes les cinq régions de l'OMS. D'autres modèles ne portaient pas sur une région particulière. Les compartiments ont combiné un certain nombre d'états pour le VIH (notons le i) et un nombre éventuellement différent d'états pour la tuberculose (notons le j). Ainsi on s'attendrait à ce que le modèle ait $i \times j$ compartiments. Certains modèles ont agrégé plusieurs compartiments tandis que d'autres ont ajouté plus de compartiments pour tenir compte d'interventions spécifiques. C'est pourquoi le tableau 2 indique le nombre de compartiments sous la forme $i \times j \pm k$. Certains modèles prennent la forme d'un système d'équations différentielles ordinaires (EDO). La plupart des autres utilisent des équations aux différences en temps discret. On mentionne enfin le travail en cours de Lungu [43]. Plusieurs autres modèles ont étudié de manière générique deux maladies infectant une même population ; mais soit ils n'avaient pas de compartiment séparé pour les personnes coinfectées [47], soit elles n'incluaient pas de période de latence [5], qui est une caractéristique importante de la tuberculose.

Table 2 – Revue par ordre chronologique des modèles avec VIH et tuberculose.

[4]	Modèle statique pour l'Afrique sub-saharienne avec $2 \times 2 - 2 = 2$ compartiments. Relation affine entre l'incidence de la tuberculose et la prévalence du VIH.
[59]	Simulation sur 20 ans pour l'Afrique sub-saharienne (détails dans [60]). Impact d'un accroissement supposé de la prévalence du VIH sur l'incidence de la tuberculose.
[31]	Simulation sur 10 ans pour l'Ouganda avec $2 \times 4 = 8$ compartiments. Prophylaxie contre la tuberculose plus efficace que le traitement.
[44]	Analyse mathématique de 16 EDO. Étude numérique de la stabilité des équilibres.
[60]	Simulation sur 20 ans pour l'Afrique sub-saharienne et le Canada. Structure par âge et par temps écoulé depuis l'infection avec le VIH ou *M. tuberculosis*. Impact d'un accroissement supposé de la prévalence du VIH sur l'incidence de la tuberculose.
[8]	Simulation sur 10 ans pour les États-Unis avec $3 \times 5 - 2 = 13$ compartiments, 3 groupes d'âge et tuberculose résistante. Combiner prévention contre la tuberculose et traitement nécessaire pour atteindre les objectifs actuels.
[70]	Simulation sur 25 ans pour les États-Unis avec 30 EDO y compris les homosexuels, les utilisateurs de drogues et l'immigration. Plus de données nécessaires sur le séropositivité des cas de tuberculose.
[21]	Simulation sur 22 ans pour le monde entier avec structure par âge. Détails plus disponibles sur le site du journal. Impact de la stratégie contre la tuberculose de l'OMS sur les décès.
[51]	Simulation sur 32 ans pour le monde entier avec $2 \times 19 = 38$ EDO. Estimation de la taille du problème que pose la tuberculose.
[17]	Simulation sur 30 ans pour les États-Unis. Structure par âge, sexe, ethnie et région. 14 compartiments pour la tuberculose.
[55]	Simulation stochastique sur 2 ans pour les États-Unis avec $5 \times 6 = 30$ compartiments. Taille des épidémies de tuberculose très sensible au taux de traitement.
[56]	Analyse mathématique pour le Brésil de $3 \times 3 - 1 = 8$ EDO. Diagramme de bifurcation des équilibres. La transmission de la tuberculose se produit en prison.
[14]	Simulation sur 20 ans pour le Kenya, l'Ouganda et l'Afrique du Sud avec $3 \times 6 = 18$ compartiments. Augmenter la détection et le traitement de la tuberculose plus efficace que d'autres interventions.
[57]	Analyse mathématique pour le Brésil de $3 \times 3 - 2 = 7$ EDO. Stabilité des équilibres.
[58]	Analyse mathématique de 3 EDO et d'un modèle stochastique spatialisé pour l'Asie du sud-est. Le VIH ne pourrait envahir les populations avec beaucoup de tuberculose.
[29]	Simulation sur 20 ans pour l'Ouganda avec $2 \times 5 + 1 = 11$ EDO. Prévalence constante du VIH, vaccination BCG. La prophylaxie contre la tuberculose pour les séropositifs aurait un impact faible.
[1]	Simulation sur 20 ans pour la Russie avec $3 \times 18 = 54$ compartiments. Impact du taux de guérison pour la tuberculose résistante sur le nombre de décès.
[72]	Simulation sur 40 ans pour l'Inde. Détails non disponibles. Les antirétroviraux seraient nécessaires pour atteindre les objectifs du millénaire pour la tuberculose.
[15]	Simulation sur 20 ans pour le Kenya avec $2 \times 6 = 12$ compartiments. Améliorer la détection et le traitement de la tubercullose plus efficace que les antirétroviraux.
[52]	Analyse mathématique de 4 EDO. Stabilité des équilibres.
[10]	Simulation sur 30 ans pour l'Afrique sub-saharienne de $2 \times 22 + 1 = 45$ EDO. La prophylaxie accélère l'émergence de la tuberculose résistante.
[20]	Simulation jusqu'à l'équilibre pour l'Afrique du Sud avec $3 \times 8 = 24$ compartiments. Impact de meilleures techniques de diagnostic comparé à d'autres interventions pour la tuberculose.
[32]	Simulation stochastique sur 70 ans pour le Zimbabwe avec $3 \times 6 = 18$ compartiments. 10 000 personnes dans des foyers. Travail en cours.
[2]	Simulation sur 10 ans pour la Russie avec $3 \times 18 = 54$ compartiments comme dans [1]. Haut niveau d'antirétroviraux nécessaire avec la tuberculose résistante.
[63]	Analyse mathématique de $4 \times 4 - 1 = 15$ EDO avec réinfection. Stabilité des équilibres. Bifurcation sous-critique pour la tuberculose.

Tous ces modèles contiennent de nombreux paramètres inconnus mais reposent sur peu de données. Par exemple, il semblerait que [14, 15, 32, 57, 70] soient les seuls à ajuster leurs paramètres aux séries temporelles de la prévalence du VIH (des cas de SIDA dans [70]) et des notifications de la tuberculose. Pour le bidonville sud-africain de notre étude, on a deux informations supplémentaires : le pourcentage de personnes séropositives parmi les cas de tuberculose notifiés et la prévalence de la tuberculose à une date. Ces deux contraintes supplémentaires devraient rendre nos estimations pour les paramètres plus robustes. De plus, le bidonville est certainement plus homogène que des pays entiers (les États-Unis dans [70], le Kenya dans [14, 15], le Zimbabwe dans [32]) et moins exceptionnel qu'une prison pour femmes [57]. Par ailleurs, on s'est concentré sur l'un des modèles les plus simples, avec un minimum de compartiments et de paramètres. Même ainsi, notre modèle contient 22 paramètres.

3 Le modèle

Les compartiments de notre modèle combinent deux états pour le VIH (séronégatif et séropositif) avec trois états pour la tuberculose (état susceptible, tuberculose latente et tuberculose active comme dans [46, 48, 64]). Le tableau 3 montre les notations pour les six compartiments. L'indice 1 est pour les personnes séronégatives et l'indice 2 pour les personnes séropositives. Les personnes dans les compartiments E_1, E_2, I_1 et I_2 sont celles infectées par *M. tuberculosis*.

Table 3 – Les six compartiments du modèle et quelques notations.

S_1	personnes séronégatives non infectées par *M. tuberculosis*
S_2	personnes séropositives non infectées par *M. tuberculosis*
E_1	personnes séronégatives avec une tuberculose latente
E_2	personnes séropositives avec une tuberculose latente
I_1	personnes séronégatives avec une tuberculose active
I_2	personnes séropositives avec une tuberculose active
P	population totale : $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	prévalence du VIH : $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

Le tableau 4 montre les paramètres du modèle. Les paramètres physiologiques sont à peu près les mêmes à travers le monde ou au moins pour les personnes vivant en Afrique sub-saharienne : ce sont les mortalités μ_1 et μ_2, les paramètres pour la tuberculose p_1, p_2, q_1, q_2, a_1, a_2, m_1 et m_2. Au contraire, les paramètres « sociaux » dépendent de la région de l'étude, en particulier de la densité de population et des conditions de vie (taux de transmission k_1 et k_2), de l'accès aux hôpitaux (taux de détection γ_1 et γ_2), de la qualité du traitement (ε_1 et ε_2), des habitudes sexuelles et des cofacteurs locaux pour la transmission du VIH tels que les autres maladies sexuellement transmissibles et la circoncision (d), de la vitesse à laquelle les informations sur le VIH diffusent (λ) ou de

l'historique de l'épidémie (t_0). On peut trouver des estimations pour la plupart des paramètres physiologiques dans la littérature médicale. Tous les paramètres sociaux doivent être estimés à partir des données locales.

Table 4 – Les 22 paramètres du modèle et quelques notations (indice 1 pour les séronégatifs, 2 pour les séropositifs).

B	naissances
μ_1, μ_2	mortalité sans tuberculose active
k_1, k_2	taux maximum de transmission de la tuberculose
p_1, p_2	proportion des nouvelles infections avec progression rapide vers la tuberculose active
q_1, q_2	proportion des réinfections avec progression rapide
a_1, a_2	taux de progression de la tuberculose latente vers la tuberculose active
β_1, β_2	taux de guérison de la tuberculose active sans traitement
γ_1, γ_2	taux de détection des cas de tuberculose active
ε_1, ε_2	probabilité de succès d'un traitement pour les cas de tuberculose détectés
m_1, m_2	mortalité avec une tuberculose active
d	taux maximum de transmission du VIH
λ	paramètre qui représente les changements de comportement
t_0	date d'introduction du VIH
p'_1, p'_2	proportion avec une progression lente vers la tuberculose : $p'_1 = 1 - p_1$, $p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	taux de guérison de la tuberculose : $b_1 = \beta_1 + \gamma_1\,\varepsilon_1$, $b_2 = \beta_2 + \gamma_2\,\varepsilon_2$
$f(H)$	taux de transmission réduit du VIH : $f(H) = d\,e^{-\lambda\,H}$

Les équations de notre modèle sont

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1\,(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - \mu_1\,S_1 - f(H)\,H\,S_1\,, \tag{1}$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1\,S_1 - q_1\,E_1)(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - (a_1 + \mu_1)\,E_1 + b_1\,I_1 - f(H)\,H\,E_1\,, \tag{2}$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1\,S_1 + q_1\,E_1)(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - (b_1 + m_1)\,I_1 + a_1\,E_1 - f(H)\,H\,I_1\,, \tag{3}$$

pour les personnes séronégatives et

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2\,(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - \mu_2\,S_2 + f(H)\,H\,S_1\,, \tag{4}$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p_2'\,S_2 - q_2\,E_2)(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - (a_2 + \mu_2)\,E_2 + b_2\,I_2 + f(H)\,H\,E_1\,, \tag{5}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2\,S_2 + q_2\,E_2)(k_1\,I_1 + k_2\,I_2)/P - (b_2 + m_2)I_2 + a_2\,E_2 + f(H)\,H\,I_1\,, \tag{6}$$

pour les personnes séropositives. La figure 1 montre les flots entre les différents compartiments.

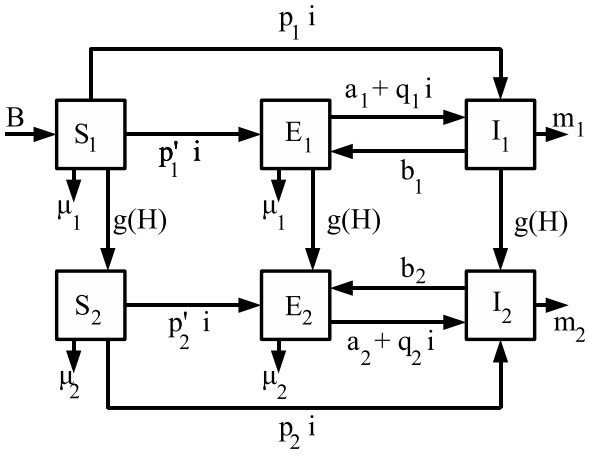


FIGURE 1 – Flots entre les compartiments du modèle. Ici, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$ et $g(H) = f(H)\,H$.

Le tableau 5 montre la correspondance que l'on utilise entre le vocabulaire médical et notre modèle. Le taux de notification de la tuberculose est le taux auquel les personnes dans les compartiments I_1 et I_2 sont détectées ; seule une fraction ε_1 ou ε_2 de celles-ci retournent réellement aux compartiments latents E_1 et E_2. L'incidence de la tuberculose est le taux auquel les personnes entrent dans les compartiments I_1 et I_2 divisé par la population totale, donné d'habitude « pour 100 000 personnes et par an ». Le taux d'infection par *M. tuberculosis*, analogue en temps continu du risque annuel d'infection, est le taux auquel les personnes dans les compartiments S_1 (resp. S_2) entrent dans les compartiments E_1 ou I_1 (resp. E_2 ou I_2). La prévalence de *M. tuberculosis* est la proportion de la population totale dans les compartiments E_1, I_1, E_2 ou I_2. La prévalence de la tuberculose est la proportion de la population totale dans les compartiments I_1 ou I_2. Elle inclut les tuberculoses actives, qu'elles n'aient pas été diagnostiquées ou qu'elles aient été détectées mais traitées sans succès. On utilise l'expression

« rapport de Styblo » pour le rapport entre l'incidence de la tuberculose et le taux d'infection par *M. tuberculosis* ($\times 1000$). Dans la littérature médicale, ce rapport est en général restreint aux notifications de la tuberculose à frottis positif (environ la moitié de toutes les notifications), avec une valeur supposée constante et égale à 50 pour les populations séronégatives. Autrement dit, un taux d'infection de 1% par an correspond à un taux d'incidence de 50 cas à frottis positif pour 100 000 par an, soit environ 100 cas à frottis positif ou négatif pour 100 000 par an. Cette hypothèse est appelée la « règle de Styblo » [6]. Cependant, comme on le verra dans le tableau 7, le rapport de Styblo ne peut plus être supposé le même dans les régions avec une prévalence élevée du VIH. Cette remarque met en doute la méthode utilisée par [59]. La réactivation endogène est la contribution à l'incidence de la tuberculose venant des compartiments E_1 ou E_2 aux taux constants a_1 ou a_2 ; la réinfection exogène est la contribution venant des compartiments E_1 ou E_2 à un taux qui dépend des nombres de cas de tuberculose active I_1 et I_2. La tuberculose « primaire » est la contribution venant directement des compartiments S_1 et S_2 après infection.

Table 5 – Correspondance entre le vocabulaire médical et le modèle.

taux de notification	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2)/P$
taux d'infection	$(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$
incidence totale	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
taux d'incidence	T/P
prévalence de *M. tuberculosis*	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2)/P$
prévalence de la tuberculose	$(I_1 + I_2)/P$
« rapport de Styblo »	$1000\times$(taux d'incidence)/(taux d'infection)
% de réactivation endogène	$(a_1 E_1 + a_2 E_2)/T$
% de réinfection exogène	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$
% de tuberculose « primaire »	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)\,(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$

Notons un certain nombre de points importants :

- Au temps t_0, on suppose qu'une personne séropositive est introduite dans une population stationnaire sans VIH où la tuberculose est endémique. On a choisi de mettre cette première personne avec le VIH dans l'état S_2. Les formules pour S_1, E_1 et I_1 à l'équilibre endémique pour la tuberculose se trouvent dans la section 4.1.
- L'âge et le sexe ne sont pas pris en compte. En particulier, le modèle ne peut distinguer les différentes routes de transmission du VIH, telles que la transmission sexuelle et la transmission de la mère à l'enfant. On ne distingue pas les tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires, à frottis positif (infectieuse) et à frottis négatif (non-infectieuse) de manière à reduire au minimum le nombre de compartiments.
- La tuberculose résistante est encore assez limitée dans le bidonville sud-africain de notre étude. L'efficicacité du BCG n'est pas claire. Nous n'avons pas inclus ces aspects dans notre modèle.

- Dans l'équation (1), les naissances sont supposées constantes indépendamment du nombre de personnes qui meurent du SIDA ou de la tuberculose. Ainsi, notre modèle considère l'évolution de cohortes de tailles fixées à la naissance. Ce n'est pas trop déraisonnable si l'on n'utilise que des données sur la prévalence du VIH, c'est-à-dire le pourcentage de la population vivant avec le VIH (et non le nombre total de personnes infectées), et sur le taux de notification de la tuberculose pour 100 000 personnes et par an (et non le nombre total de cas notifiés par an). Si l'on supposait que les décès étaient remplacés par de nouveaux immigrants, il faudrait spécifier leur statut vis-à-vis de la tuberculose et du VIH ; or il est difficile d'avoir des informations à ce sujet. Si par contre on supposait que les naissances étaient proportionnelles à la population, alors on ne pourrait plus étudier les équilibres. La démographie du bidonville est en réalité assez complexe. La population a grandi considérablement au cours de la dernière décennie. La pyramide des âges a un biais avec plus de jeunes adultes et peu d'enfants et de personnes âgées. Il y a aussi des entrées et des sorties dans la population.
- Dans les équations (1) et (4), on a choisi la « forme standard » pour l'infection et la réinfection par la tuberculose comme dans [24, 63, 64], et non la « loi d'action de masse » utilisée par exemple dans [26, 46, 48]. Avec des naissances constantes, la population totale décroît à mesure que l'épidémie de VIH de développe. Si l'on utilisait la « loi d'action de masse » pour la transmission de la tuberculose, le taux de transmission baisserait et cela ralentirait artificiellement l'épidémie de tuberculose.
- Dans les équations (1)-(3), on a aussi choisi la « forme standard » pour la transmission du VIH comme par exemple dans [63]. C'est la forme la plus utilisée pour les maladies sexuellement transmissibles. Comme dans [73] mais contrairement à [63], on suppose que le taux de transmission est une fonction exponentiellement décroissante de la prévalence du VIH pour refléter les changements comportementaux à mesure que les connaissances sur le VIH se répandent dans la population. [73, supplément] a montré que cette fonction spéciale donne un bon ajustement aux données d'infection par le VIH dans une autre enquête en Afrique du Sud. Il est essentiel de garder la prévalence du VIH à des niveaux réalistes dans un modèle sans hétérogénéité dans les comportements sexuels.
- Tous les autres termes sont linéaires. En réalité, le taux de progression vers la tuberculose active est fonction du temps écoulé depuis l'infection : le taux est élevé pendant les deux premières années et faible pour le reste de la vie [68]. Bien sûr, il est possible de mettre cela en équations [25]. Mais pour garder le nombre de paramètres du modèle aussi petit que possible, on suppose comme dans [26, 46, 48, 54, 64] qu'une certaine fraction des nouveaux infectés développe une tuberculose active immédiatement, tandis que le reste entre dans l'état latent avec une taux constant de progression vers la tuberculose active. De même, on suppose qu'une certaine fraction des réinfections conduisent immédiatement à une tuberculose active comme dans [24, 26, 46, 48, 64]. Les autres réinfections sont « per-

dues » puisque les personnes sont déjà avec une tuberculose latente.

– Noter comment les équations modélisent les personnes dont le traitement est un échec. Ils sont comptés dans le taux de notification $\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$, et induisent des taux de guérisons plus faibles $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ et $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$ parmi les cas de tuberculose active. Mais ils ne sont pas mis dans un compartiment séparé.

4 Analyse mathématique

L'équilibre sans tuberculose et sans VIH est donné par $S_1^0 = B/\mu_1$ et $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tuberculose seule

Contexte. Le modèle avec la tuberculose mais sans VIH n'a que trois compartiments (S_1, E_1, I_1) qui vérifient les équations (1)-(3) avec $I_2 = 0$, $H = 0$ et $P = S_1 + E_1 + I_1$:

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1/P - \mu_1 S_1 \,, \tag{7}$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' \, S_1 - q_1 \, E_1) \, k_1 I_1/P - (a_1 + \mu_1) \, E_1 + b_1 I_1 \,, \tag{8}$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 \, S_1 + q_1 \, E_1) \, k_1 I_1/P - (b_1 + m_1) \, I_1 + a_1 E_1 \,. \tag{9}$$

Ces équations sont, aux notations près, les mêmes que celles de [64, §3]. Suite à [24] et son modèle à quatre compartiments (un compartiment de plus pour les personnes guéries) avec réinfection mais pas de progression primaire (voir aussi la revue de [9, §4.5]), et suite aux remarques de [42] sur le modèle de [24], l'article [64] a essayé de montrer pour un modèle comprenant les trois routes conduisant à la tuberculose (progression primaire, réactivation et réinfection) qu'une bifurcation sous-critique se produit si le paramètre de réinfection q_1 est assez grand (comme [24] l'a remarqué), mais trop grand pour être réaliste (comme [42] l'a remarqué). À notre avis, il y a deux points faibles dans l'analyse de [64, §3]. Le premier point est que, suivant l'idée de [42], les paramètres réalistes doivent vérifier l'inégalité $q_1 \leq p_1$, puisque la tuberculose latente tend à protéger contre la progression rapide vers la tuberculose active en cas de réinfection [68]. Cette inégalité n'apparaît pas dans [64]. Le second point faible est que le seuil donné par [64, équation (7)] est estimé en utilisant un échantillonage par hypercube latin d'un ensemble de valeurs de paramètres. Avec une telle méthode, la conclusion est probable mais non certaine, et peut dépendre du choix de l'ensemble des valeurs des paramètres. On va montrer ci-dessous que la bifurcation sous-critique se produit quand q_1 est supérieur à un seuil q_1^*, qui est toujours supérieur à p_1. Ceci prouve que la bifurcation sous-critique ne se produit pas pour des valeurs réalistes des paramètres. Enfin, [64] n'a pas présenté les détails de l'analyse des équilibres, ne présentant que les conclusions. Pour notre étude,

on a besoin de la formule pour l'équilibre endémique avec la tuberculeuse seule, car il sert de condition initiale pour le modèle complet avec la tuberculose et le VIH.

On doit aussi mentionner ici les travaux [46, 48] sur un modèle semblable à (7)-(9) mais avec une « loi d'action de masse » au lieu de la « forme standard ». Leur modèle suppose aussi implicitement que les personnes qui ont guéri de la tuberculose sont protégés pour le reste de leur vie (ils ne retournent pas dans l'état latent), une hypothèse quelque peu irréaliste. Formellement, cela correspond au cas $b_1 = 0$ dans notre modèle. En dépit des remarques de [42], [48] prétend que la bifurcation sous-critique peut se produire pour des valeurs réalistes des paramètres. Noter cependant que les valeurs des paramètres utilisées dans [48] pour k_1, p_1 et le produit $k_1 q_1$ ne vérifient pas l'inégalité $q_1 \leq p_1$; elles semblent donc irréalistes.

Récemment, dans l'analyse d'un modèle avec VIH et tuberculose, [63] ont étudié une extension du modèle à quatre compartiments pour la tuberculose avec réinfection introduit par [24]. À nouveau, l'attention est portée sur la bifurcation sous-critique, qui se produit lorsque le rapport q_1/p_1 est au-dessus d'un certain seuil. Mais ce seuil peut être supérieur à 1 (il est difficile de dire si tel est toujours le cas car les formules pour les modèles à quatre compartiments sont très compliquées). Et en effet, les auteurs ont choisi la rapport irréaliste $q_1/p_1 = 3$ (noté η_r dans [63]) pour illustrer leurs résultats.

Analyse. Linéarisons le système (7)-(9) près de l'équilibre sans maladie. On obtient

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1)\, E_1 + b_1 I_1\,, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1)\, I_1 + a_1 E_1\,.$$

Donc la reproductivité nette R_0^{TB} pour la tuberculose, telle que definie dans [18], est le rayon spectral de la matrice

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

qui se calcule facilement :

$$R_0^{\mathrm{TB}} = \frac{k_1 (a_1 + p_1\, \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}\,. \tag{10}$$

Comme cette formule ne dépend pas du paramètre de réinfection q_1, elle est identique à [49, équation (10)]. Lorsque $b_1 = 0$ et $p_1 = 0$, c'est la même formule que celle dans [24, §1]. Une manière quelque peu plus intuitive d'obtenir (10) consiste à écrire que R_0^{TB} est l'espérance du nombre de cas secondaires produits par un cas infecté dans une population autrement sans maladie. Ce premier cas transmet *M. tuberculosis* à k_1 personnes par unité de temps et reste infecté en moyenne $1/(b_1 + m_1)$ unités de temps. De plus, chaque personne nouvellement infectée sera immédiatement infectieuse avec une probabilité p_1 et infectieuse

seulement après réactivation avec une probabilité $(1-p_1)\,a_1/(a_1+\mu_1)$. Enfin, le premier cas peut redevenir infectieux après avoir guéri (éventuellement plusieurs fois), avec une probabilité qui est le produit de $b_1/(b_1+\mu_1)$ et de $a_1/(a_1+\mu_1)$. On peut vérifier que la formule

$$R_0^{\mathrm{TB}} = \frac{k_1}{b_1+m_1}\Big[p_1 + (1-p_1)\,\frac{a_1}{a_1+\mu_1}\Big]\sum_{n=0}^{\infty}\Big(\frac{b_1}{b_1+m_1}\times\frac{a_1}{a_1+\mu_1}\Big)^n \tag{11}$$

donne en effet le même résultat que (10). Comme la probabilité $a_1/(a_1+\mu_1)$ de développer une tuberculose active par réactivation est petite, on obtient une bonne approximation pour R_0^{TB} en remplaçant la somme infinie dans (11) par son premier terme, qui est égal à 1.

Cherchons un équilibre endémique pour la tuberculose de la forme

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

dans le système (1)-(6) avec $S_1^* > 0$, $E_1^* > 0$ et $I_1^* > 0$, c'est-à-dire un équilibre non trivial (S_1^*, E_1^*, I_1^*) du système (7)-(9). Par commodité, posons :

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*\,, \quad s_1^* = S_1^*/P^*\,, \quad e_1^* = E_1^*/P^*\,, \quad i_1^* = I_1^*/P^*\,. \tag{12}$$

Après des calculs laborieux, on peut montrer en partant de (7)-(9) que la fraction des cas de tuberculose active i_1^* doit être une racine positive de l'équation quadratique

$$\begin{aligned}(i_1^*)^2 &+ \Big[\frac{a_1+b_1+(1-p_1)\,m_1+p_1\mu_1}{q_1k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1\Big]i_1^* \\ &+ \frac{a_1m_1+m_1\mu_1+\mu_1b_1}{q_1k_1^2}\,(1-R_0^{\mathrm{TB}}) \;=\; 0\,.\end{aligned} \tag{13}$$

De plus, on a

$$e_1^* = i_1^*\,\frac{k_1-m_1-k_1i_1^*}{\mu_1+k_1i_1^*}\,, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1i_1^*+\mu_1}\,, \tag{14}$$

à partir desquels on peut calculer

$$s_1^* = 1-e_1^*-i_1^*\,, \quad P^* = S_1^*/s_1^*\,, \quad E_1^* = e_1^*P^*\,, \quad I_1^* = i_1^*P^*\,. \tag{15}$$

Des équations quadratiques semblables à l'équation (13) se trouvent dans [24, équation (A.1)] et [46, équation (5.3)]. Posons

$$k_1^* = \frac{a_1m_1+m_1\mu_1+\mu_1b_1}{a_1+p_1\mu_1}\,. \tag{16}$$

et

$$q_1^* = \frac{a_1+b_1+(1-p_1)\,m_1+p_1\mu_1}{b_1+(1-p_1)\,m_1}\times\frac{a_1+p_1\mu_1}{\mu_1}\,. \tag{17}$$

Vu (10), on a $R_0^{\mathrm{TB}} = k_1/k_1^*$. Donc $R_0^{\mathrm{TB}} < 1$ lorsque $k_1 < k_1^*$, et $R_0^{\mathrm{TB}} > 1$ lorsque $k_1 > k_1^*$. Étudions les équilibres de (7)-(9) dans l'espace des paramètres (k_1, q_1). Dans l'appendice, on montre que :

– pour $q_1 < q_1^*$, le système (7)-(9) n'a pas d'équilibre endémique lorsque $0 < k_1 < k_1^*$, et un équilibre endémique lorsque $k_1 > k_1^*$ (« bifurcation transcritique » quand k_1 croît de 0 à $+\infty$) ;
– pour $q_1 > q_1^*$, il existe un autre seuil $\widehat{k}_1(q_1) < k_1^*$, qui dépend de q_1, tel que le système (7)-(9) n'ait pas d'équilibre endémique lorsque $0 < k_1 < \widehat{k}_1(q_1)$, deux équilibres endémiques lorsque $\widehat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, et un équilibre endémique lorsque $k_1 > k_1^*$; il y a « bifurcation sous-critique ».

Noter que la première fraction dans (17) est supérieure à 1 et que la seconde fraction est supérieure à p_1. Donc q_1^* est toujours supérieur à p_1. Mais une valeur réaliste pour q_1 est nécessairement inférieure à p_1, comme on l'a déjà mentionné. Ceci montre que la zone des paramètres avec une bifurcation sous-critique est une curiosité mathématique qui ne se produit pas dans la pratique ; ceci confirme les remarques de [42] et la conclusion suggérée par [64]. Noter que la formule (17) pour q_1^* aurait pu être obtenue dans [64] si l'expression (16) pour k_1^* avait été insérée dans la condition [64, équation (7)].

4.2 VIH seul

Sans la tuberculose, le système (1)-(6) se réduit à

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1 \ , \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \tag{18}$$

avec $H = S_2/(S_1+S_2)$. [30, 69], entre autres, ont étudié des modèles épidémiques similaires avec un taux de contact qui dépend de manière non linéaire du nombre de personnes infectées. [73] a utilisé un modèle plus compliqué pour la transmission du VIH avec un taux de contact qui dépend de manière non linéaire de la prévalence. Tout d'abord, linéarisons la seconde équation dans (18) près de l'équilibre sans maladie $S_1 = S_1^0$ et $S_2 = 0$:

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2 \, .$$

Ainsi, la reproductivité nette pour le VIH est donnée par

$$R_0^{\mathrm{VIH}} = f(0)/\mu_2 \, .$$

On vérifie facilement en utilisant (18) que l'équilibre endémique avec VIH mais sans tuberculose est donné par

$$\widehat{S}_1 = \frac{B\,(1-\widehat{H})}{\mu_1(1-\widehat{H}) + \mu_2\,\widehat{H}} \, , \quad \widehat{S}_2 = \frac{B\,\widehat{H}}{\mu_1\,(1-\widehat{H}) + \mu_2\,\widehat{H}} \, ,$$

où $\widehat{H}$ est la prévalence à l'équilibre du VIH, $\widehat{S}_2/(\widehat{S}_1 + \widehat{S}_2)$; elle est solution de l'équation

$$(1-\widehat{H})\, f(\widehat{H}) = \mu_2 \tag{19}$$

dans l'intervalle $]0,1[$. Noter que le côté gauche de (19) est une fonction décroissante de $\widehat{H}$, qui prend la valeur $f(0) = d$ lorsque $\widehat{H} = 0$ et la valeur 0 lorsque $\widehat{H} = 1$. Donc l'équation (19) n'a pas de solution dans $]0,1[$ lorsque $R_0^{\mathrm{VIH}} < 1$ et exactement une solution dans $]0,1[$ lorsque $R_0^{\mathrm{VIH}} > 1$.

4.3 VIH et tuberculose

L'équilibre endémique avec la tuberculose peut être envahi par le VIH. Linéarisons le système (4)-(6) près de cet équilibre et utilisons les notations de (12). On obtient

$$\begin{aligned}
\frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2\, i_1^* - \mu_2\, S_2 \; + f(0)\, s_1^*\, (S_2 + E_2 + I_2)\,,\\
\frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1\, (p_2'\, S_2 - q_2\, E_2)\, i_1^* - (a_2 + \mu_2)\, E_2 + b_2\, I_2 + f(0)\, e_1^*\, (S_2 + E_2 + I_2)\,,\\
\frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1\, (p_2\, S_2 + q_2\, E_2)\, i_1^* - (b_2 + m_2)\, I_2 + a_2\, E_2 + f(0)\, i_1^*\, (S_2 + E_2 + I_2)\,.
\end{aligned}$$

Donc la reproductivité nette r_0^{VIH} pour le VIH introduit dans une population avec la tuberculose endémique, qui est différente de R_0^{VIH}, est le rayon spectral de la matrice

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2'\, i_1^* & k_1 q_2\, i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2\, i_1^* & -k_1 q_2\, i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Noter que cette matrice est de rang 1, donc son rayon spectral est égal à sa trace. Ainsi on obtient

$$r_0^{\mathrm{VIH}} = f(0)\, (s_1^*\, \tau_{S_2} + e_1^*\, \tau_{E_2} + i_1^*\, \tau_{I_2})\,,$$

où τ_{S_2}, τ_{E_2} et τ_{I_2} sont des expressions complexes avec une interpretation simple. Par exemple, τ_{S_2} est l'espérance de vie d'une personne à partir du moment où elle entre dans l'état S_2 (dans le modèle linéarisé). En particulier, τ_{S_2}, τ_{E_2} et τ_{I_2} sont tous strictement inférieur à $1/\mu_2$ si $m_2 > \mu_2$ (comme il se doit). Donc

$$r_0^{\mathrm{VIH}} < R_0^{\mathrm{VIH}}.$$

Sans surprise, l'espérance du nombre de cas secondaires produits par une personne séropositive « moyenne » dans une population avec la tuberculose endémique est inférieure à celle dans une population sans tuberculose, puisque la tuberculose active raccourcit la vie d'une telle personne.

De même, l'équilibre endémique avec le VIH peut être envahi par la tuberculose. Linéarisons les équations (2)-(3)-(5)-(6) près de $(\widehat{S}_1, 0, 0, \widehat{S}_2, 0, 0)$ et posons

$$\widehat{P} = \widehat{S}_1 + \widehat{S}_2\,, \quad \widehat{s}_1 = \widehat{S}_1/\widehat{P} = 1 - \widehat{H}\,, \quad \widehat{s}_2 = \widehat{S}_2/\widehat{P} = \widehat{H}\,.$$

On obtient

$$\begin{aligned}
\frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2\, I_2) - (a_1 + \mu_1)\, E_1 + b_1\, I_1 - f(\widehat{H})\, \widehat{H}\, E_1\,,\\
\frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2\, I_2) - (b_1 + m_1)\, I_1 + a_1\, E_1 - f(\widehat{H})\, \widehat{H}\, I_1\,,\\
\frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \widehat{s}_2\, (k_1 I_1 + k_2\, I_2) - (a_2 + \mu_2)\, E_2 + b_2\, I_2 + f(\widehat{H})\, \widehat{H}\, E_1\,,\\
\frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \widehat{s}_2\, (k_1 I_1 + k_2\, I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2\, E_2 + f(\widehat{H})\, \widehat{H}\, I_1\,.
\end{aligned}$$

Donc la reproductivité nette r_0^{TB} pour la tuberculose introduite dans une population avec le VIH qui est endémique est rayon spectral de la matrice $M\,N^{-1}$, où

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \widehat{s_1} & 0 & p_1' k_2\, \widehat{s_1} \\ 0 & p_1 k_1 \widehat{s_1} & 0 & p_1 k_2\, \widehat{s_1} \\ 0 & p_2'\, k_1 \widehat{s_2} & 0 & p_2' k_2\, \widehat{s_2} \\ 0 & p_2\, k_1 \widehat{s_2} & 0 & p_2\, k_2\, \widehat{s_2} \end{pmatrix} \tag{21}$$

et

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\widehat{H})\,\widehat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\widehat{H})\,\widehat{H} & 0 & 0 \\ -f(\widehat{H})\,\widehat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\widehat{H})\,\widehat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Il semblerait que r_0^{TB} puisse être supérieur ou inférieur à R_0^{TB} selon les valeurs numériques des paramètres.

Supposons de manière réaliste que $q_1 \leq p_1$, de sorte qu'il n'y a pas de bifurcation sous-critique pour le modèle avec tuberculose mais sans VIH. Cette analyse de stabilité linéaire suggère la conjecture suivante :

- lorsque $R_0^{\mathrm{VIH}} < 1$ et $R_0^{\mathrm{TB}} < 1$, l'équilibre sans aucune maladie est un attracteur global du système (1)-(6) ;
- lorsque $R_0^{\mathrm{VIH}} > 1$ et $r_0^{\mathrm{TB}} < 1$, l'équilibre avec le VIH endémique est un attracteur global ;
- lorsque $R_0^{\mathrm{TB}} > 1$ et $r_0^{\mathrm{VIH}} < 1$, l'équilibre avec la tuberculose endémique est un attracteur global ;
- dans les autres cas, il y a un équilibre endémique avec à la fois le VIH et la tuberculose, qui doit être calculé numériquement, et qui est un attracteur global.

Puisque $R_0^{\mathrm{VIH}} > r_0^{\mathrm{VIH}}$, le quatrième cas offre en réalité seulement deux possibilités :

- $R_0^{\mathrm{VIH}} > 1$, $r_0^{\mathrm{TB}} > 1$, $R_0^{\mathrm{TB}} > 1$ et $r_0^{\mathrm{VIH}} > 1$. Les équilibres avec le VIH seul et avec la tuberculose seule existent mais ce sont des points selles.
- $R_0^{\mathrm{VIH}} > 1$, $r_0^{\mathrm{TB}} > 1$ et $R_0^{\mathrm{TB}} < 1$. L'équilibre avec le VIH seul existe mais c'est un point selle. Il n'y a pas d'équilibre avec la tuberculose seule.

5 Valeurs des paramètres selon la littérature médicale

5.1 Paramètres démographiques

On a pris une mortalité naturelle $\mu_1 = 0{,}02$ par an comme par exemple dans [10], ce qui correspond à une espérance de vie de $1/\mu_1 = 50$ ans. C'est un peu pessimiste même dans une zone où les habitants vivent dans une très grande pauvreté comme le bidonville sud-africain de notre étude. La mortalité est 0,0064 par an dans [31], 0,0081 par an dans [29] et 0,0167 par an dans [56].

Noter que les mortalités dans [29, 31] correspondent à des espérances de vie bien trop élevées.

On a choisi les naissances B pour avoir une population totale dans l'équilibre sans maladie ($S_1 = B/\mu_1$) de 10 000, la taille approximative du bidonville [35]. Ainsi $B = 200$ par an.

5.2 Paramètres du VIH pour les personnes non infectées par *M. tuberculosis*

On a pris pour la mortalité des personnes séropositives $\mu_2 = 0{,}1$ par an comme dans [10] pour avoir une survie moyenne de 10 ans. Cette mortalité était 0,13 par an dans [31] et dans [29] (d'après une étude en Ouganda [53]). Schulzer *et al.* [59] ont supposé une durée fixe de survie de dix ans.

5.3 Paramètres de la tuberculose pour les personnes séronégatives

Paramètres p_1 et a_1 modélisant la progression vers la tuberculose active. On a déjà mentionné que le taux de progression vers la tuberculose active est une fonction décroissante du temps écoulé depuis l'infection. À partir de données des Pays-Bas pour la période 1951-1970, [65] a estimé que les hommes ont 5% de risque annuel de développer une tuberculose primaire pendant les cinq années suivant l'infection et 0,025% de risque annuel de réactivation après cinq années. Pour les femmes, les chiffres étaient 6% et 0,002%. [68] a fait une étude similaire avec des données de l'Angleterre et du Pays de Galles pour la période 1953-1988. Pour les individus âgés de plus de 20 ans, l'estimation pour le risque cumulé pendant les cinq premières années était de 14%, avec un risque d'environ 8% pendant la première année, 3% pendant la deuxième année, 1% pendant la troisième année. Le risque de réactivation par la suite était de 0,03% par an. Pour les individus de moins de 10 ans et ceux de 15 ans, le risque cumulé pour les cinq premières années était respectivement de 4% et de 9%, tandis que le risque de réactivation était proche de 0 et de 0,015% par an. Noter que le risque cumulé durant les cinq premières années dans [65] est d'environ 25%, nettement plus que les 14% de [68]. Notre modèle n'inclut pas le temps écoulé depuis l'infection mais suppose qu'une certaine fraction des nouvelles infections développe la tuberculose immédiatement tandis que le reste entre dans une phase latente où le taux de progression vers la tuberculose active est constant. On suppose, comme dans les estimations plus récentes de [68], que $p_1 = 11\%$ (l'estimation pour le risque cumulé lors des deux premières années) et $a_1 = 0{,}03\%$ par an.

Vue la mortalité naturelle μ_1 choisie précédemment, ces valeurs de paramètres correspondent à une probabilité $a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1{,}5\%$ de progresser de la tuberculose latente à la tuberculose active et à une probabilité totale $p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12{,}5\%$ de développer une tuberculose active après une infection par *M. tuberculosis*. Il n'est cependant pas certain que des estimations de paramètres pour la progression de la tuberculose chez des Britanniques soient

applicables à des Africains qui vivent dans des conditions très différentes. On aurait besoin de plus de données sur ce sujet.

En comparaison, le pourcentage de personnes séronégatives qui progressent rapidement vers une tuberculose active était de 5% dans [59] (la première année ; pas de référence), 5% dans [70] (après une courte période de latence d'environ un an ; pas de référence), 5% dans [29] (progression immédiate ; pas de référence), 5% par an dans [56] (risque constant ; pas de référence), 7% dans [20] (progression immédiate ; d'après [67]), 14% dans [10] (après une courte période de latence d'environ un an ; d'après [65] et d'autres références), 14% dans [32] (au cours des cinq premières années ; d'après [65, 68] et d'autres références). Le taux de réactivation était de 0,01% par an dans [10] (d'après [68] et d'autres références), 0,074% par an dans [29], 0,1% par an dans [20] et 0,1% par an dans [32] (après cinq années d'infection, d'après [68]). [59] et [70] utilisent des modèles plus complexes qui prennent en compte le temps écoulé depuis l'infection. Noter le désaccord entre les valeurs des paramètres.

Infection et réinfection : q_1/p_1. [65] estime qu'une infection latente avec *M. tuberculosis* réduit le risque de maladie après réinfection de 63% pour les hommes séronégatifs et de 81% pour les femmes séronégatives. [68] trouve une réduction du risque de 16% parmi les adolescents séronégatifs et de 41% parmi les adultes séronégatifs. Le modèle de [10] suppose une réduction de risque de 65% pour les personnes séronégatives (d'après [65, 68]). [20] suppose une réduction de 72% pour les personnes séronégatives et pour les personnes séropositives depuis peu (d'après [65]). Ces deux études suivent les résultats de [65] plutôt que ceux plus récents de [68]. On préfère ici utiliser une moyenne des valeurs de [68]. On suppose que $q_1/p_1 = 0{,}7$, ce qui correspond à une réduction de 30% du risque pour les personnes séronégatives.

La mortalité m_1 et le taux de guérison naturelle β_1. Les données sur la mortalité due à la tuberculose sans traitement remontent à l'époque où il n'y avait pas de traitement efficace, au début du XXe siècle. La probabilité de mourir $[m_1/(m_1+\beta_1)]$ était alors d'environ 50%. C'est l'estimation mentionnée dans [50]. [13, tableau 1] estime que la durée moyenne de la maladie pour les personnes séronégatives non traitées pour la tuberculose $[1/(m_1+\beta_1)]$ est approximativement 2 ans. Ces deux estimations pour $1/(m_1+\beta_1)$ et $m_1/(m_1+\beta_1)$ correspondent à $m_1 = 0{,}25$ par an et $\beta_1 = 0{,}25$ par an. Ce sont les valeurs que l'on prend pour notre modèle. Un autre modèle a supposé 35% de décès après un an [31, p. 407]. Parmi les modèles qui ont pris des mortalités différentes pour les cas de tuberculose non traitée qui sont infectieux ou non infectieux, les mortalités étaient 0,3 et 0,2 par an respectivement [10], ou 35% et 10% après un an [20]. [10] a supposé que le taux auquel les cas séronégatifs de tuberculose non traitée retournent au stade latent $[\beta_1]$ était 0,2 par an. Toutes ces valeurs ne sont pas trop éloignées de celles que l'on a choisies.

5.4 Paramètres impliquant à la fois le VIH et la tuberculose

Le rapport d'infectiosité k_2/k_1. Les cas de tuberculose qui sont séropositifs sont en moyenne moins infectieux que ceux qui sont séronégatifs, car la tuberculose extrapulmonaire se produit plus souvent chez les personnes séropositives. Les modèles ont souvent séparé les compartiments pour les cas de tuberculose active en deux (qu'ils soient séronégatifs ou séropositifs), avec un sous-compartiment pour la tuberculose infectieuse et un sous-compartment pour la tuberculose non infectieuse. Les pourcentages des cas de tuberculose séronégatifs et séropositifs qui sont infectieux étaient de 50% et 40% dans [59], 57% et 50% dans [29], 45% et 30% dans [10]. Dans notre modèle, on ne distingue pas les cas de tuberculose infectieuse de ceux qui ne le sont pas. On utilise une infectiosité moyenne k_1 pour tous les cas de tuberculose séronégatifs et une infectiosité moyenne k_2 pour tous les cas de tuberculose séropositifs. Vue la structure de notre modèle, la différence d'infectiosité peut être prise en compte en choisissant une valeur appropriée pour le rapport k_2/k_1. Avec les valeurs numériques de [10], on suppose que $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

Le taux de progression a_2 vers la tuberculose active pour les personnes séropositives. Comme pour les personnes séronégatives, le taux de progression vers la tuberculose active dépend du temps écoulé depuis l'infection mais aussi du stade d'infection par le VIH. Cependant, notre modèle ne distingue pas les stades d'infection par le VIH. On se contentera donc d'estimations qui sont des moyennes sur tous les stades. Pour des utilisateurs de drogue séropositifs aux États-Unis, [61, 62] a trouvé un taux de progression moyen entre 0,079 et 0,097 par an. Dans la ville du Cap, [3] a trouvé une incidence moyenne de la tuberculose (comprenant à la fois la réactivation, la progression rapide et la réinfection) de 0,097 par an. Mais l'incidence de la tuberculose atteignait 0,24 par an parmi les personnes séropositives dans les stades 3 et 4 selon l'OMS [3]. À la suite de [61, 62], on suppose que le taux de réactivation de notre modèle est $a_2 = 0{,}08$ par an, ce qui semble aussi compatible avec les données de [3]. Heymann [31] a aussi utilisé l'estimation de [61, 62] dans son modèle. D'autres études ont utilisé 0,0074 par an [29] (en supposant une multiplication par dix par rapport aux personnes séronégatives), 0,05 par an [56] ou 0,17 par an [10] (sans référence). [59] a utilisé un modèle plus compliqué qui distingue si l'infection par *M. tuberculosis* s'est produite avant ou après l'infection par le VIH. Noter à nouveau le désaccord entre les valeurs des paramètres.

Infection et réinfection : q_2/p_2. Il y a peu de données sur la réinfection pour les personnes séropositives. Dans l'épidémie de tuberculose étudiée dans [19], aucun des quatre individus qui avaient déjà un test tuberculinique positif n'a développé la tuberculose. [10, supplément, tableau 2] suppose une réduction du risque de 25% pour les personnes séropositives (sans référence). [20] suppose une réduction de 25% pour les personnes avec le SIDA (d'après [14]). On suppose ici comme dans [10] que $q_2/p_2 = 0{,}75$. Mais plus de données seraient

nécessaires pour confirmation. Rappelons qu'on a supposé que $q_1/p_1 = 0{,}7$ pour les personnes séronégatives.

La mortalité m_2 et le taux de guérison naturelle β_2. La mortalité des cas de tuberculose séropositifs [m_2] était 0,325 par an dans [29] (d'après [23]) et 1,0 par an dans [10] (d'après [53]) à la fois pour la tuberculose infectieuse et la tuberculose non infectieuse. Le taux auquel les cas de tuberculose non traités et séropositifs retournent au stade latent [β_2] était 0,1 par an dans [10]. Pour notre modèle, on utilise encore les données de [13, tableau 1] : la durée moyenne de la maladie pour les cas séropositifs de tuberculose non traitée [$1/(m_2 + \beta_2)$] est 0,5 an. Dans la même référence, la probabilité de mourir associée [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] est 81% pour la tuberculose infectieuse (35% de tous les cas) et 76% pour la tuberculose non infectieuse (65% de tous les cas) : on utilise la moyenne pondérée, qui est proche de 80%. Ces deux estimations pour $1/(m_2 + \beta_2)$ et $m_2/(m_2 + \beta_2)$ correspondent à $m_2 = 1{,}6$ par an et $\beta_2 = 0{,}4$ par an.

6 Estimation des autres paramètres à partir des données sud-africaines

Proportions ε_1 et ε_2 de succès des traitements. La proportion de succès des traitements est d'environ 80% [75]. On prend cette valeur pour ε_1 et ε_2.

Les taux de détection γ_1 et γ_2. [75] indique que 259 cas de tuberculose ont été notifiés parmi les adultes (âge ≥ 15) en 2005 ; 66% de ceux qui ont été testés pour le VIH étaient séropositifs. La population adulte était cette année-là d'environ 10 400. De plus, dans un échantillon de la population de 762 adultes, 12 avaient une tuberculose non diagnostiquée (3 séronégatifs et 9 séropositifs). On s'attend donc à ce que les relations suivantes soient vraies :

$$\gamma_1 \, I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762\,, \tag{22}$$

$$\gamma_2 \, I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259\,, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762\,. \tag{23}$$

Ceci donne les estimations $\gamma_1 \simeq 2{,}2$ par an et $\gamma_2 \simeq 1{,}4$ par an. Mais noter que puisque les rapports 3/762 et 9/762 sont petits, l'incertitude est grande : les intervalles de confiance binômiaux à 95% pour les rapports 3/762 et 9/762 sont respectivement $[0{,}08\%, 1{,}15\%]$ et $[0{,}54\%, 2{,}23\%]$. Avec (22)-(23), l'intervalle de confiance pour γ_1 est $[0{,}74, 10{,}6]$ par an, et celui pour γ_2 est $[0{,}74, 3{,}0]$ par an. [12] suggère que γ_2 est plus grand que γ_1. Pour notre modèle, on a choisi la borne inférieure de l'intervalle de confiance pour γ_1 ($\gamma_1 = 0{,}74$ par an) et la borne supérieure de l'intervalle de confiance pour γ_2 ($\gamma_2 = 3{,}0$ par an). Une motivation vient des données récentes non publiées qui montrent que le taux d'infection par *M. tuberculosis* n'a que peu augmenté au cours des dernières années. Dans nos simulations, on a trouvé que ceci n'est possible que si γ_2 est plusieurs fois plus grand que γ_1. En effet, la forte augmentation du nombre de cas de tuberculose

qui sont notifiés doit être compensée par une durée infectieuse plus courte pour garder le taux d'infection par *M. tuberculosis* à un niveau relativement bas.

Avec ces choix, on obtient $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0{,}84$ par an et $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2{,}8$ par an. En comparaison, les valeurs de b_1 et b_2 utilisées pour tout l'Ouganda dans [29] étaient toutes les deux 0,3 par an. Mais la détection des cas n'est probablement pas aussi bonne que dans le bidonville sud-africain de notre étude.

On remarque aussi que les probabilités pour que la tuberculose soit détectée sont

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%\,.$$

Quoique la mortalité m_2 soit élevée, la probabilité de détection des cas de tuberculose séropositifs est le même que celui des personnes séronégatives à cause de la valeur élevée de γ_2 utilisée ici. Rappelons que l'objectif fixé par l'OMS pour la probabilité de détection est 70%. La durée moyenne de la maladie est

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0{,}92 \text{ an}\,, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0{,}23 \text{ an}\,.$$

En comparaison, [12] estime la durée de la maladie (avec frottis positif) avant le diagnostic à 1,15 an pour des mineurs sud-africains séronégatifs et 0,17 an pour ceux qui sont séropositifs.

Le taux de transmission de *M. tuberculosis* k_1. Le taux moyen de notification de la tuberculose dans la décennie avant 1995 en Afrique du Sud, c'est-à-dire avant la montée de la prévalence du VIH, était d'environ 200 pour 100 000 et par an (voir [74] et [76, p. 184]). C'est aussi une estimation raisonnable pour le bidonville de notre étude, vues les données du tableau 1. Dans notre modèle, le taux de notification de la tuberculose quand il n'y a pas de VIH est $\gamma_1\, i_1^*$. Avec l'équation (13) pour i_1^*, on peut estimer le seul paramètre inconnu qui reste : k_1. On obtient $k_1 = 11{,}4$ par an, ce qui correspond à un taux de notification de 203 pour 100 000 et par an. D'après [50], chaque personne séronégative avec une tuberculose non diagnostiquée à frottis positif infecte entre 10 et 14 personnes par an. Si les cas à frottis positif représentent la moitié de tous les cas, un cas de tuberculose séronégatif povoque en moyenne 5 à 7 infections par an. Cette plage de valeurs est compatible avec notre estimation $k_1 = 11{,}4$ par an pour le taux maximum d'infection dans une population complètement susceptible. Si par exemple $x = 60\%$ de la population est déjà infectée par *M. tuberculosis*, alors un cas de tuberculose active infecte environ $x\, k_1$ personnes susceptibles par an.

Les paramètres d, λ et t_0 pour le VIH. Faisons la somme des trois équations (1)-(3) pour les personnes séronégatives et des trois équations (4)-(6) pour les personnes séropositives. Posons $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ et $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$.

Notons $H = X_2/(X_1 + X_2)$ la prévalence du VIH. On obtient le système

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H)\, H\, X_1 + (\mu_1 - m_1)\, I_1 \ , \tag{24}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H)\, H\, X_1 + (\mu_2 - m_2)\, I_2 \ . \tag{25}$$

Pour obtenir une première estimation de d, λ et t_0, on néglige les termes contenant I_1 et I_2, car les cas de tuberculose active ne forment qu'une petite proportion de la population. Le système résultant ne fait intervenir que X_1 et X_2 ; il est formellement identique au système (18) pour le VIH sans la tuberculose. Prenons $X_1(t_0) = B/\mu_1$ et $X_2(t_0) = 1$. On obtient un bon ajustement à la prévalence du VIH donnée dans le tableau 1 en choisissant $d = 0{,}7$/an, $\lambda = 5{,}9$ et l'année $t_0 = 1984$ pour le début de l'épidémie de VIH. Trois paramètres sont nécessaires et souvent suffisants pour ajuster un ensemble quelconque de nombres croissants qui suivent à peu près une courbe logistique, comme c'est le cas ici. Rappelons que d, λ et t_0 ne peuvent provenir d'études concernant d'autres localités ou régions.

Le paramètre p_2 pour la progression rapide vers la tuberculose chez les personnes séropositives. En 1989, [19] a étudié une épidémie de tuberculose parmi des personnes séropositives : après le premier cas, huit personnes ont développé la tuberculose rapidement et six avaient un nouveau test tuberculinique positif, ce qui suggère que $8/14 \simeq 57\%$ des personnes séropositives nouvellement infectées développent une tuberculose primaire. En 1992, [16] a étudié une épidémie semblable et a trouvé une proportion égale à $11/15 \simeq 73\%$. Mais il est possible que seules les épidémies importantes soient étudiées et que les épidémies avec moins de cas de tuberculose primaire ne soient pas remarquées ou ne soient pas un bon sujet de publication. Un biais similaire se serait produit si l'on avait basé notre estimation de la probabilité d'une progression rapide parmi les personnes séronégatives sur des rapports d'épidémies tels que [33], qui indique $14/41 = 34\%$ de tuberculose primaire. Par conséquent, on préfère faire varier p_2 pour ajuster les données concernant le taux de notification dans le tableau 4. Dans ce but, on a simulé le système (1)-(6) en partant de la condition initiale

$$S_1(t_0) = S_1^* \,, \quad E_1(t_0) = E_1^* \,, \quad I_1(t_0) = I_1^* \,, \quad S_2(t_0) = 1 \,, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0 \,.$$

Noter à ce stade que tous les paramètres du tableau 1 ont été fixés sauf p_2. On a obtenu un ajustement assez bon avec $p_2 = 30\%$ (ligne continue de la figure 2a), soit presque 3 fois la valeur p_1 pour les personnes séronégatives. Noter que cette valeur pour p_2 est encore inférieure à celles obtenues par l'étude d'épidémies de tuberculose parmi les personnes séropositives [16, 19]. Vue la mortalité μ_2 des personnes séropositives, les estimations pour a_2 et p_2 correspondent à une probabilité $a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 44\%$ de progresser lentement du stade latent à la tuberculose active et à une probabilité $p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 74\%$ de développer une tuberculose active après une infection avec *M. tuberculosis*. En comparaison, le pourcentage de personnes séropositives qui progressent rapidement (soit

immédiatement soit avant un an) vers la tuberculose active était de 20% dans [29] (sans référence), 42% dans [59] (sans référence), 67% dans [10] (d'après [16]) et 100% dans [70]. Dans les modèles avec un compartiment séparé pour le SIDA tels que [20], le pourcentage était de 7% pour les personnes séropositives sans SIDA (le même que pour les personnes séronégatives) et 56% au stade du SIDA (d'après [16, 19]).

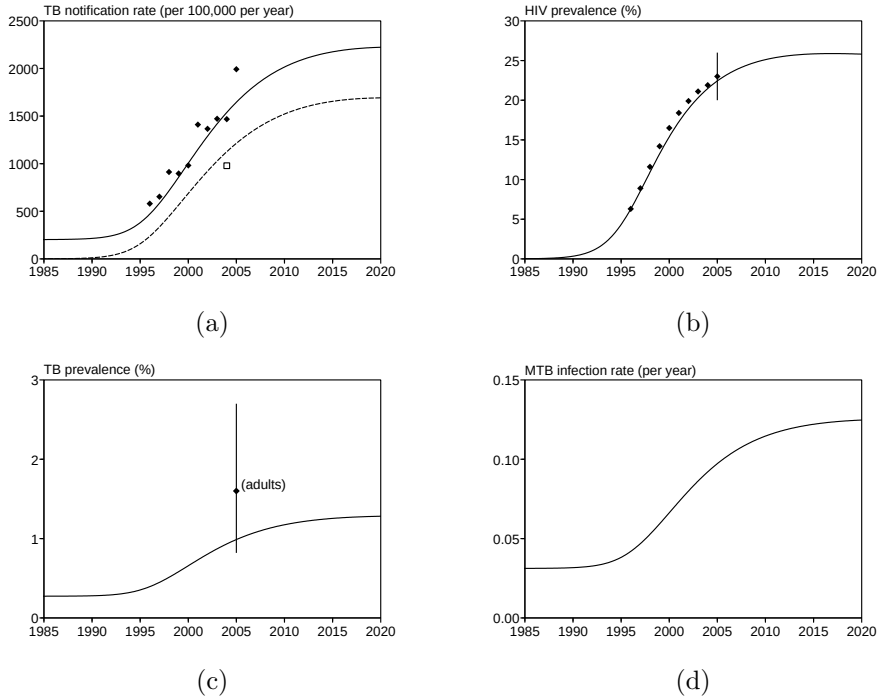


FIGURE 2 – (a) Données et simulation pour le taux de notification de la tuberculose. La courbe en pointillé montre la contribution des personnes séropositives (un seul point de donnée). (b) Données et simulation pour la prévalence du VIH. (c) Simulation de la prévalence des cas de tuberculose active. Les données avec l'intervalle de confiance binômial à 95% correspondent à la prévalence de tuberculose non diagnostiquée parmi les adultes, qui est plus élevée que dans l'ensemble de la population. (d) Taux d'infection par *M. tuberculosis*.

Toutes les valeurs des paramètres ont été fixées et sont présentées dans le tableau 6.

Le pourcentage de notifications de la tuberculose qui sont séropositives. La ligne en pointillé dans la figure 2a montre la contribution des personnes séropositives au taux de notification de la tuberculose, produite par simulation du modèle complet (1)-(6) avec les paramètres du tableau 6. La courbe passe

Table 6 – Valeurs numériques pour les paramètres du modèle.

	séronégatif			séropositif		
mortalité	μ_1	0,02/an	[10]	μ_2	0,1/an	[10]
surmortalité	m_1	0,25/an	[13]	m_2	1,6/an	[13]
infections	k_1	11,4/an	ajustement	k_2	$k_1 \times 2/3$	[10]
primaire	p_1	11%	[68]	p_2	30%	ajustement
réactivation	a_1	0,0003/an	[68]	a_2	0,08/an	[3, 61, 62]
réinfection	q_1	$0{,}7\,p_1$	[68]	q_2	$0{,}75\,p_2$	[10]
guérison	β_1	0,25/an	[13]	β_2	0,4/an	[13]
détection	γ_1	0,74/an	[12, 75]	γ_2	3,0/an	[12, 75]
traitement	ε_1	80%	[75]	ε_2	80%	[75]
naissances	B	200/an	[35]			
contacts	d	0,7/an	ajustement			
prévention	λ	5,9	ajustement			
début	t_0	1984	ajustement			

près de la seule donnée dont on dispose (66% de personnes séropositives parmi les cas notifiés de tuberculose en 2005 [75]). Ceci suggère que nos estimations de paramètres ne sont pas déraisonnables.

Vérification de l'hypothèse utilisée pour estimer les paramètres pour le VIH d, λ et t_0. On peut vérifier si le fait de négliger les termes comprenant I_1 et I_2 dans (24)-(25) était raisonnable. La figure 2b montre en effet que la simulation du modèle complet (1)-(6) avec les paramètres du tableau 6 s'ajuste toujours bien aux données sur le VIH. Noter que la donnée avec un intervalle de confiance binômial à 95% dans la figure 2b correspond à la prévalence de 23% (174/762) du VIH dans l'échantillon de la population pris en 2005 [75].

Autres courbes. La figure 2c montre la prévalence de la tuberculose non diagnostiquée, calculée en simulant le modèle complet (1)-(6) avec les paramètres du tableau 6. La donnée avec un intervalle de confiance binômial à 95% correspond à la prévalence de la tuberculose non diagnostiquée parmi les adultes (12/762), qui doit être supérieure à celle dans la population entière. Ainsi la figure 2c suggère aussi que nos estimations pour les paramètres ne sont pas déraisonnables. Enfin on montre aussi le taux d'infection par *M. tuberculosis* (figure 2d), sur lequel des données ont été collectées récemment mais pas encore publiées. Rappelons cependant que nos choix pour les taux γ_1 et γ_2 de détection de la tuberculose étaient influencés par la connaissance du fait que taux d'infection n'avait pas crû aussi vite que le taux de notification.

7 Sensibilité des équilibres par rapport aux valeurs des paramètres

Tous les paramètres ayant été fixés ou estimés (tableau 6), on observe les résultats numériques donnés par les formules mathématiques de la section 4 pour les équilibres. Tout d'abord, l'équilibre sans VIH ni tuberculose est $S_1^0 = 10\,000$. On obtient aussi

$$R_0^{\mathrm{TB}} \simeq 1{,}3\,, \quad R_0^{\mathrm{VIH}} \simeq 7{,}0\,, \quad r_0^{\mathrm{TB}} \simeq 1{,}7\,, \quad r_0^{\mathrm{VIH}} \simeq 5{,}8\,.$$

L'estimation $R_0^{\mathrm{TB}} \simeq 1{,}3$ est proche de la plage 0,6–1,2 mentionnée dans la revue [50]. Avec les données nationales de prévalence du VIH dans les cliniques prénatales, [71, 73] ont trouvé un résultat semblable pour R_0^{VIH}, à savoir $6{,}4 \pm 1{,}6$. Noter aussi que $r_0^{\mathrm{TB}} > R_0^{\mathrm{TB}}$: une personne « moyenne » nouvellement infectée par *M. tuberculosis* produit plus de cas secondaires si elle est introduite dans une population sans tuberculose où le VIH est endémique que si elle est introduite dans une population complètement susceptible. C'est parce que cette personne « moyenne » est probablement séropositive, donc sa probabilité de progresser vers une tuberculose active et d'infecter d'autres personnes est élevée (cela dépend des valeurs numériques de plusieurs paramètres, y compris a_2, mais pas de la structure du modèle). Enfin, r_0^{VIH} est inférieur à R_0^{HIV}, comme cela est expliqué dans le §4.3. D'une certaine manière, on peut dire que la tuberculose ralentit l'épidémie de VIH.

Dans les sections suivantes, on étudie la sensibilité des différents états d'équilibre par rapport aux paramètres les plus importants du modèle, à savoir ceux qui entrent dans les termes non linéaires du système (1)-(6) : les taux de transmission de la tuberculose k_1 et k_2, les paramètres de réinfection q_1 et q_2, et les paramètres d et λ pour le VIH.

7.1 Vue globale des équilibres dans le diagramme (k_1, d)

La figure 3 montre un diagramme de bifurcation des équilibres dans l'espace des paramètres (k_1, d) en utilisant les valeurs numériques du tableau 6, sauf bien sûr pour k_1 et d, et en supposant que le rapport k_2/k_1 est fixé. Le point noir près de la ligne de niveau 2 000 pour 100 000 par an du taux de notification de la tuberculose correspond aux valeurs de k_1 et d dans le tableau 6. Les limites entre les quatre domaines du diagramme de bifurcation (« sans maladie », « VIH », « tuberculose » et « VIH+tuberculose ») s'obtiennent en résolvant les quatre équations $R_0^{\mathrm{VIH}} = 1$, $r_0^{\mathrm{VIH}} = 1$, $R_0^{\mathrm{TB}} = 1$ et $r_0^{\mathrm{TB}} = 1$ par rapport à k_1 et d. Puisque R_0^{VIH} ne dépend pas de k_1 et R_0^{TB} ne dépend pas de d, la ligne $R_0^{\mathrm{VIH}} = 1$ est horizontale et la ligne $R_0^{\mathrm{TB}} = 1$ est verticale. La ligne $r_0^{\mathrm{VIH}} = 1$ sépare les domaines « tuberculose » et « VIH+tuberculose ». La ligne $r_0^{\mathrm{TB}} = 1$ sépare les domaines « VIH » et « VIH+tuberculose ».

Noter dans la figure 3 comment les lignes de niveau pour le taux de notification de la tuberculose sont tordues lorsqu'elles traversent la ligne $r_0^{\mathrm{VIH}} = 1$

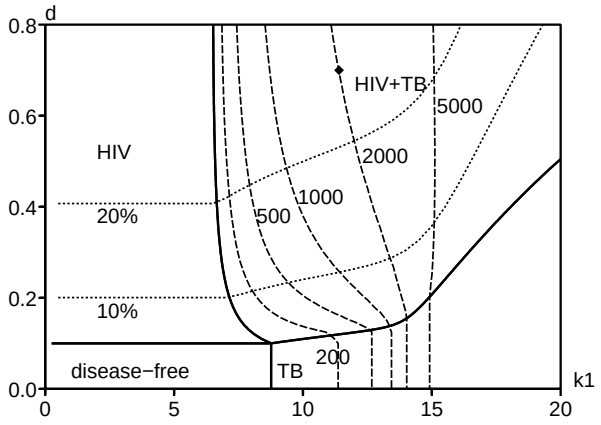


FIGURE 3 – Diagramme de bifurcation dans le plan (k_1, d) et lignes de niveau du taux de notification de la tuberculose à l'équilibre (lignes avec des tirets, 500 signifie 500 pour 100 000 par an) et de la prévalence du VIH à l'équilibre (lignes en pointillé).

de la zone « tuberculose » vers la zone « VIH+tuberculose ». Les taux de notification proches du « seuil de réinfection » mentionné dans la section 4.1 (par exemple les lignes de niveau 1 000 et 2 000), qui semblaient tout à fait irréalistes en l'absence du VIH, se produisent maintenant pour des valeurs plus petites du taux de transmission k_1 si la prévalence du VIH est assez élevée. Avec $k_1 = 11{,}4$ par an comme dans le tableau 6, le taux de notification de la tuberculose à l'équilibre croît de 200 à 2 000 pour 100 000 par an à mesure que la prévalence du VIH croît de 0 à environ 25%.

7.2 L'équilibre avec la tuberculose mais sans VIH

L'équilibre avec la tuberculose mais sans VIH est indiqué dans le côté gauche du tableau 7. C'est l'équilibre utilisé comme condition initiale dans les simulations du modèle complet avec à la fois le VIH et la tuberculose. Noter que le « rapport de Styblo » (à la fois pour les cas à frottis positif et ceux à frottis négatif) est environ de 100, la valeur communément admise pour les populations séronégatives. La figure 4 montre comment l'équilibre avec la tuberculose seule change si l'on modifie k_1 et q_1. Elle montre aussi les lignes de niveau du taux de notification de la tuberculose. Le point noir sur la ligne de niveau 200 pour 100 000 par an correspond aux valeurs numériques de k_1 et q_1 dans le tableau 6. Une figure semblable, tracée à la main et sans les lignes de niveau, se trouve dans [24, figure 3]. Certaines lignes de niveau se croisent dans la zone de la figure 4 avec deux solutions positives. Ce sont les projections sur le plan de lignes de niveau tracées sur une surface en dimension 3 avec un pli.

Table 7 – Caractéristiques de l'équilibre endémique avec la tuberculose seulement (section 4.1) et avec à la fois la tuberculose et le VIH (section 4.3).

	tuberculose seule	tuberculose et VIH
population totale	9 695	4 161
susceptible (séronégatif) S_1	3 904	1 112
tuberculose latente (séronégatif) E_1	5 764	2 029
tuberculose active (séronégatif) I_1	27	30
susceptible (séropositif) S_2	0	208
tuberculose latente (séropositif) E_2	0	762
tuberculose active (séropositif) I_2	0	20
prévalence du VIH	0	24%
taux de notification de la tuberculose (/100 000/an)	203	2 005
notifications séropositives	0	74%
prévalence de *M. tuberculosis*	60%	68%
prévalence de la tuberculose	0,27%	1,2%
taux d'infection par *M. tuberculosis* (/an)	3,1%	12%
taux d'incidence de la tuberculose (/100 000/an)	299	2 945
« rapport de Styblo »	96	222
réactivation (parmi les cas de tuberculose)	6%	50%
réinfection (parmi les cas de tuberculose)	48%	32%
progression primaire (parmi les cas de tuberculose)	46%	18%

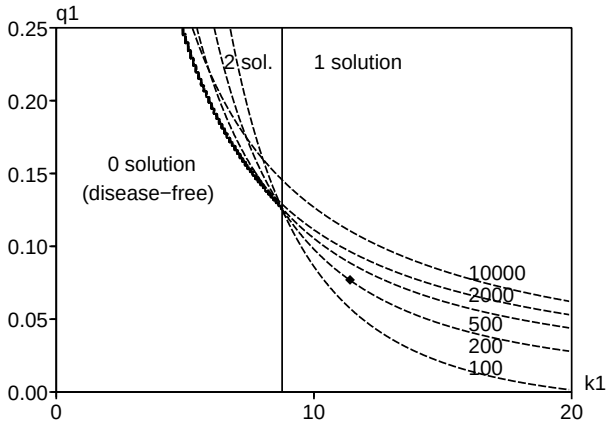


Figure 4 – Tuberculose seule. Nombre d'équilibres non triviaux du système (7)-(9) dans l'espace des paramètres (k_1, q_1). Il n'y a qu'une solution à droite de la ligne verticale, 0 ou 2 à gauche. On montre aussi les lignes de niveau du taux de notification de la tuberculose (pour 100 000 par an, lignes avec des tirets). Certaines lignes de niveau se croisent dans la zone avec 2 solutions.

Numériquement, le seuil au-dessus duquel deux équilibres non triviaux peuvent exister est $q_1^* \simeq 12{,}5\%$, alors qu'on a choisi $q_1 = 7{,}7\%$. L'autre seuil, qui sépare la zone où il y a 0 ou 2 solutions non triviales de la zone où il n'y a qu'une solution, est $k_1^* \simeq 8{,}8$ par an, alors qu'on a choisi $k_1 = 11{,}4$ par an. Les courbes de niveau dans la figure 4 montrent que le taux de notification de la tuberculose à l'équilibre est sensible aux variations de q_1. Ceci signifie que notre estimation dans la section 6 du paramètre k_1 (q_1 étant fixé) doit être considérée avec précaution.

Comme l'ont remarqué [26, 64] pour un modèle légèrement différent, la dépendance du taux de notification de la tuberculose par rapport à q_1 est encore plus grande au-dessus d'un certain « seuil de réinfection » (voir les remarques à la fin de l'appendice et [7, 27] pour une discussion au sujet de cette terminologie). Noter par exemple la proximité entre les lignes de niveau 2 000 et 10 000 dans la figure 4. Cependant, des taux de notification proches de 2 000 pour 100 000 par an comme dans le bidonville de notre étude (avec le VIH) sont déjà parmi les plus élevés jamais rapportés dans une communauté. Donc il semble improbable que les valeurs des paramètres pour la tuberculose dans une communauté sans VIH soient au-dessus du « seuil de réinfection », comme suggéré dans [26, 64].

La figure 5 montre le pourcentage des nouveaux cas de tuberculose dûs à une réinfection en fonction de k_1 et q_1. Noter que l'échelle verticale n'est pas la même que dans la figure 4. Un point noir indique les valeurs numériques de k_1 et q_1 du tableau 6 ; il correspond à 45% de réinfection parmi les nouveaux cas de tuberculose.

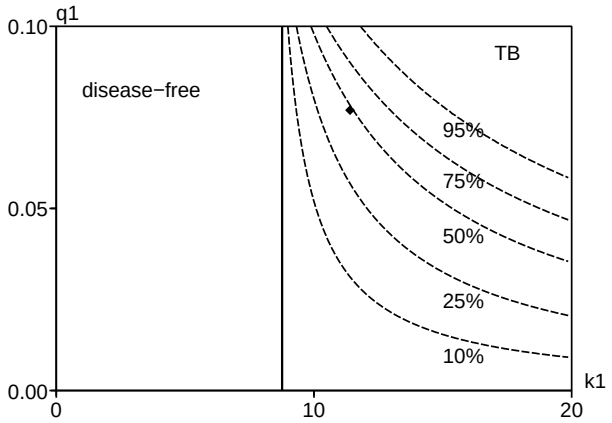


FIGURE 5 – Tuberculose seule. Lignes de niveau du pourcentage des nouveaux cas de tuberculose dûs à la réinfection dans l'espace des paramètres (k_1, q_1).

7.3 L'équilibre avec VIH mais sans tuberculose

Dans notre modèle, l'équilibre avec VIH mais sans tuberculose est donné par $\widehat{S}_1 \simeq 3\,450$, $\widehat{S}_2 \simeq 1\,310$ et $\widehat{H} \simeq 28\%$. La population totale à l'équilibre avec le VIH est inférieure à la moitié de l'équilibre sans maladie S_1^0, car on considère des cohortes de B naissances par an et non la population totale réelle avec ses entrées et sorties. La figure 6 montre la sensibilité de la prévalence à l'équilibre du VIH par rapport aux variations de λ et d. Le point noir dans le coin en haut à droite correspond aux valeurs numériques de λ et de d dans le tableau 6.

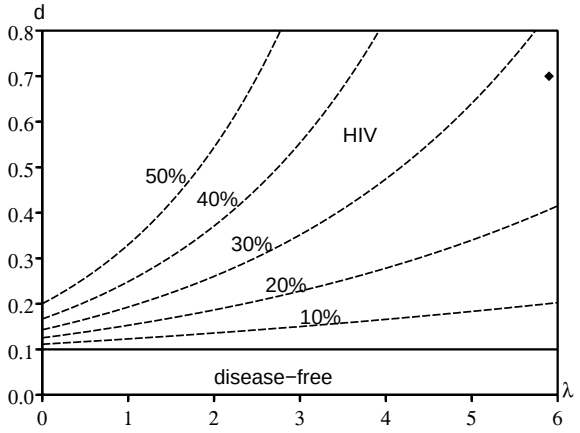


FIGURE 6 – VIH seul. Diagramme de bifurcation dans l'espace des paramètres (λ, d) et lignes de niveau de la prévalence du VIH à l'équilibre.

7.4 L'équilibre avec à la fois le VIH et la tuberculose

L'équilibre endémique avec à la fois le VIH et la tuberculose peut être calculé numériquement. Le tableau 7 en montre les caractérictiques. Ce sont celles qui auraient été obtenues si on avait continué les simulations de la figure 2 jusqu'à atteindre un équilibre. Comparé avec l'équilibre endémique avec la tuberculose seule (côté gauche du tableau 7), le taux de notification de la tuberculose et l'incidence de la tuberculose ont été multipliés par 10, la prévalence de la tuberculose et le taux d'infection par 4. La prévalence de *M. tuberculosis* n'a que légèrement augmenté. La réactivation est devenue la voie de progression vers la tuberculose active la plus importante. La figure 3 a déjà montré la sensibilité de l'équilibre avec à la fois le VIH et la tuberculose par rapport aux variations de k_1 et de d.

La question de savoir si l'épidémie de tuberculose associée au VIH conduit à un risque accru d'infection par *M. tuberculosis* dans la population (et en particulier chez les personnes séronégatives) fait l'objet de débats dans la littérature

médicale [22, 38, 74]. [22] a trouvé que le risque d'infection avait baissé entre 1983 et 2003 en Tanzanie chez les enfants âgés de 6 à 14 ans malgré l'accroissement dans la population de l'incidence de la tuberculose liée au VIH. De même, [11] n'a pas trouvé d'accroissement de l'incidence de la tuberculose chez des mineurs sud-africains séronégatifs. Au contraire, [38] a remarqué que dans le bidonville sud-africain qui est l'objet de notre étude, le taux de notification de la tuberculose chez les adolescents séronégatifs avaient considérablement augmenté ces dernières années ; donc le risque d'infection a probablement aussi augmenté. C'est ce qui se passe dans notre modèle : le taux d'infection par *M. tuberculosis* est multiplié par 4 à mesure que la prévalence du VIH croît de 0 à son équilibre de 24%.

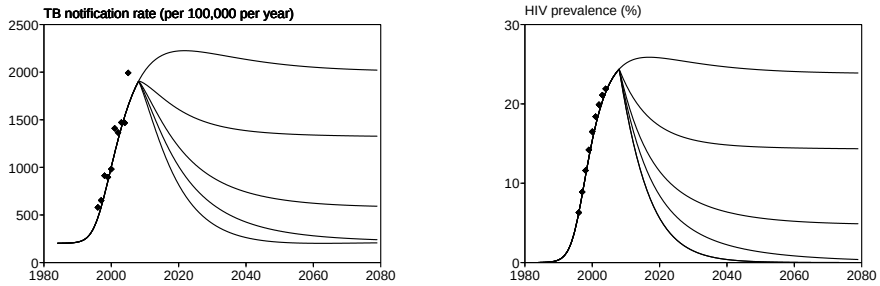
8 Mesures de contrôle

8.1 Accroître l'usage des préservatifs

Noter avec (20)-(21) que r_0^{VIH} est proportionnel à $f(0) = d$ (le taux maximum de transmission du VIH) et que r_0^{TB} est proportionnel à k_1 (le taux maximum de transmission de la tuberculose), le rapport k_2/k_1 étant fixé. Donc si d est divisé au moins par r_0^{VIH}, les autres paramètres restant constants, alors le nouveau r_0^{VIH} sera inférieur à 1 et le VIH disparaîtra à long terme. De même, si k_1 est divisé au moins par r_0^{TB}, alors le nouveau r_0^{TB} sera inférieur à 1 et la tuberculose disparaîtra à long terme. Dans la figure 3, en partant du point noir qui représente la situation réelle, on peut vérifier que si k_1 est divisé par $r_0^{\mathrm{TB}} \simeq 1{,}7$, alors on se déplace de la zone « VIH+tuberculose » vers la zone avec le VIH seul. Si d est divisé par $r_0^{\mathrm{VIH}} \simeq 5{,}8$, alors on se déplace de la zone « VIH+tuberculose » vers la zone avec la tuberculose seule. Pour diminuer le paramètre k_1, il faut améliorer les conditions de vie. Le paramètre d décroît si l'on utilise plus de préservatifs.

La figure 7 montre l'impact d'une baisse soudaine du taux de transmission du VIH, d'une valeur initiale d jusqu'à une nouvelle valeur d', sur la prévalence du VIH (figure 7b) et aussi indirectement sur le taux de notification de la tuberculose (figure 7a). L'impact est une fonction monotone de d', comme on pourrait s'y attendre. On peut vérifier sur ces simulations que le VIH ne disparaît à long terme que si $d' < d/r_0^{\mathrm{VIH}} \simeq d/5{,}8$, c'est-à-dire dans les deux simulations $d' = d/8$ et $d' = 0$ mais pas lorsque $d' = d$, $d' = d/2$ ou $d' = d/4$. Dans le premier cas, le taux de notification de la tuberculose retourne finalement à son niveau du début des années 1980, avant l'introduction du VIH. Le comportement asymptotique du taux de notification de la tuberculose et de la prévalence du VIH peut aussi se lire directement sur les lignes de niveau de la figure 3. Mais la vitesse à laquelle ces équilibres sont atteints ne se voit que sur la figure 7.

En l'absence d'intervention (figure 7, $d' = d$), noter dans la simulation que le pic pour la prévalence du VIH se produit à peu près en même temps que le pic pour le taux de notification de la tuberculose. Cela ne semble pas incompatible avec les données du Kenya [15, figure 1], qui suggèrent un retard de plusieurs années entre la montée du VIH et celle de la tuberculose. Une raison pour un tel



(a) (b)

FIGURE 7 – Accroissement soudain de l'utilisation des préservatifs en 2008 : le taux maximum de transmission d devient d'. Les différentes courbes correspondent de haut en bas à $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ et $d' = 0$. (a) Taux de notification de la tuberculose. (b) Prévalence du VIH.

retard pourrait être que les cas de tuberculose active apparaissent avec une plus grande fréquence aux stades avancés de l'infection par le VIH. Noter cependant que les données du bidonville sud-africain ne montrent aucun retard évident. Notre modèle avec seulement deux compartiments pour le VIH (séronégatif / séropositif) s'ajuste assez bien aux données pour la tuberculose et le VIH bien qu'il ne contienne pas de retard. Les contextes au Kenya et dans le bidonville sud-africain sont probablement assez différents puisque pour des prévalences du VIH similaires, le taux de notification de la tuberculose au Kenya n'est qu'un tiers de celui dans le bidonville sud-africain.

Enfin, il faut mentionner qu'une campagne de promotion de grande ampleur pour l'utilisation des préservatifs a commencé à la télévision à la fin de 2006 en Afrique du Sud. En principe, il devrait être possible de récupérer des données concernant le nombre de préservatifs achetés par la population du bidonville et vérifier si les comportements ont changé.

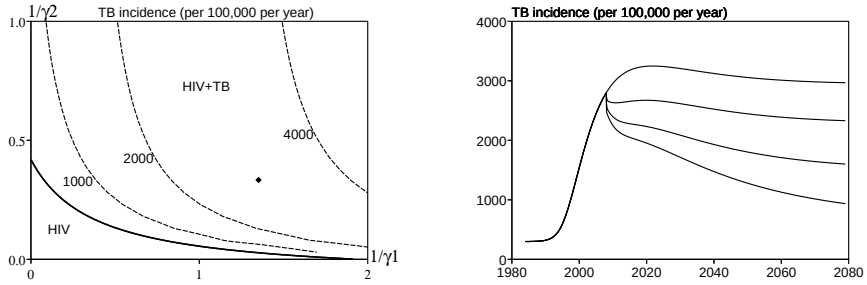
8.2 Accroître la détection de la tuberculose

On considère maintenant la possibilité d'accroître les taux de détection de la tuberculose γ_1 et γ_2 et les probabilités ε_1 et ε_2 de succès d'un traitement. Pour le bidonville, on pourrait y parvenir en cherchant activement les cas de tuberculose plutôt que d'attendre qu'ils viennent à la clinique. Noter que les quatre paramètres ci-dessus n'entrent dans le système d'équations différentielles (1)-(6) qu'à travers les combinaisons $b_1 = \beta_1 + \gamma_1\,\varepsilon_1$ et $b_2 = \beta_2 + \gamma_2\,\varepsilon_2$. Il faut cependant faire un peu attention parce que γ_1 et γ_2 entrent dans l'expression du taux de notification de la tuberculose $(\gamma_1\,I_1 + \gamma_2\,I_2)$. Si l'on augmente γ_1 ou γ_2, le taux de notification de la tuberculose à l'équilibre peut augmenter et ne commencer à baisser que si γ_1 ou γ_2 est assez grand. Il n'est pas convenable de prendre le taux de notification de la tuberculose comme mesure de la sévérité

de la situation lorsque le taux de détection change. À la place, on utilisera le taux d'incidence de la tuberculose.

La figure 8a montre le diagramme de bifurcation et les lignes de niveau du taux d'incidence de la tuberculose dans l'espace des paramètres $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$, avec les valeurs numériques du tableau 6 pour les autres paramètres. Puisque γ_1 et γ_2 n'entrent pas dans la formule pour R_0^{VIH}, l'équilibre avec le VIH endémique est toujours là. La question est : quand peut-il être envahi par la tuberculose ? La réponse est donnée par l'équation $r_0^{\mathrm{TB}} = 1$, une équation implicite pour γ_1 et γ_2 représentée par une épaisse ligne noire qui sépare « VIH » de « VIH+tuberculose » dans le coin en bas à gauche de la figure 8a. Les valeurs de γ_1 et γ_2 dans le tableau 6 correspondent au point noir dans la figure.

La figure 8b montre l'impact d'un accroissement soudain du taux de détection de la tuberculose γ_2 pour les personnes séropositives. Ceci n'a presque aucun impact sur la courbe pour la prévalence du VIH ; on ne la montre donc pas. Bien sûr, l'incidence de la tuberculose décroît de manière monotone à mesure que croît le taux de détection.



(a) (b)

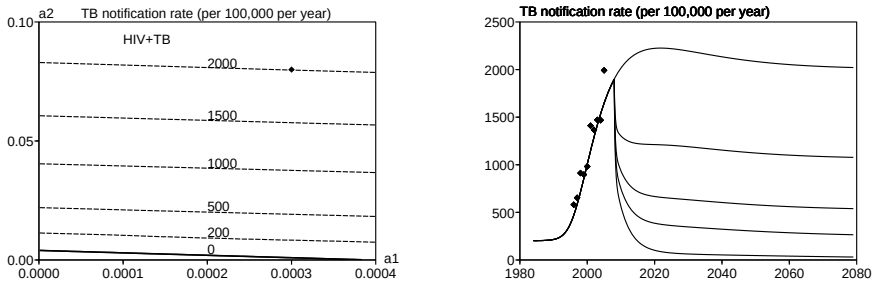
FIGURE 8 – Accroissement du taux de détection de la tuberculose : (a) Diagramme de bifurcation dans le plan $(1/\gamma_1, 1/\gamma_2)$ et lignes de niveau du taux d'incidence de la tuberculose. (b) Taux d'incidence de la tuberculose en fonction du temps, avec un accroissement soudain du taux de détection de la tuberculose pour les personnes séropositives en 2008. Le paramètre γ_2 est remplacé de haut en bas par γ_2, $2\gamma_2$, $4\gamma_2$ ou $8\gamma_2$.

8.3 Traitement prophylactique avec l'isoniazide

Ce traitement réduit le paramètre a_1 s'il est appliqué aux personnes séronégatives et le paramètre a_2 s'il est appliqué aux personnes séropositives. Ces paramètres n'entrent pas dans la formule pour R_0^{VIH}. Donc le VIH est toujours présent et la question est savoir si la tuberculose peut être arrêtée en présence du VIH : le seuil est donné par $r_0^{\mathrm{TB}} = 1$. La courbe correspondante se trouve en bas de la figure 9a, comme ligne de niveau 0. Les lignes de niveau du taux de notification de la tuberculose dans le diagramme (a_1, a_2) sont presque hori-

zontales (figure 9a). Donc la prophylaxie pour les personnes séropositives, qui réduit a_2, a un impact sur le taux de notification de la tuberculose bien plus grand que celle pour les personnes séronégatives, qui réduit a_1. Les valeurs de a_1 et a_2 dans le tableau 6 correspondent au point noir dans la figure 9a, près de la ligne de niveau 2 000 pour 100 000 par an.

La figure 9b montre l'influence d'une baisse soudaine du taux de progression a_2 pour les personnes séropositives due à un traitement prophylactique avec l'isoniazide. Cela n'a presque pas d'influence sur la courbe de prévalence du VIH ; on ne la montre donc pas. Le taux de notification de la tuberculose à l'équilibre décroît de manière monotone quand a_2 décroît.



(a) (b)

FIGURE 9 – Traitement prophylactique avec l'isoniazide pour les personnes séropositives, qui diminue a_2 : (a) diagramme de bifurcation dans l'espace des paramètres (a_1, a_2) et lignes de niveau du taux de notification de la tuberculose à l'équilibre. (b) Taux de notification de la tuberculose en fonction du temps. Hypothèse : à partir de 2008, a_2 est remplacé de haut en bas par a_2, $a_2/2$, $a_2/4$, $a_2/8$ ou 0.

8.4 Antirétroviraux

On considère maintenant l'impact possible des traitements antirétroviraux, plus exactement des trithérapies. Ils réduisent la charge virale et donc aussi le paramètre de transmission d pour le VIH. Mais ils augmentent aussi l'espérance de vie des personnes séropositives en abaissant μ_2 et m_2 (bien sûr pas en dessous de la mortalité naturelle μ_1), ce qui augmente le nombre de personnes vivant avec le VIH et favorise la transmission du VIH. Ces deux effets s'opposent. L'impact sur le VIH au niveau de la population n'est donc pas évident et dépend de l'amplitude avec laquelle les trois paramètres changent sous l'effet des antirétroviraux. Les antirétroviraux réduisent par ailleurs en moyenne le taux a_2 auquel les personnes coinfectées développent une tuberculose active, mais pas au même niveau a_1 que les personnes séronégatives infectées par *M. tuberculosis* [3, 34, 36, 39], et même si une maladie de « reconstitution immunitaire » peut au contraire augmenter a_2 pendant les premiers mois de traitement antirétroviral [41]. À

nouveau, l'effet des antirétroviraux sur la tuberculose n'est pas évident car les personnes séropositives sous antirétroviraux vivent plus longtemps. Quantitativement, des études en Afrique du Sud [3, 36] et au Brésil [45] ont montré que les antirétroviraux réduisent a_2 de 80% , c'est-à-dire qu'ils divisent a_2 par 5. Avec $a_2 = 0{,}08$ par an sans antirétroviraux, cela donne $a_2 = 0{,}016$ par an avec les antirétroviraux. C'est toujours 50 fois plus que le paramètre $a_1 = 0{,}0003$ par an pour les personnes séronégatives. Un autre rapport [37] mentionne un risque 5 à 10 fois supérieur après trois ans d'antirétroviraux par rapport aux personnes séronégatives. On suppose de plus que

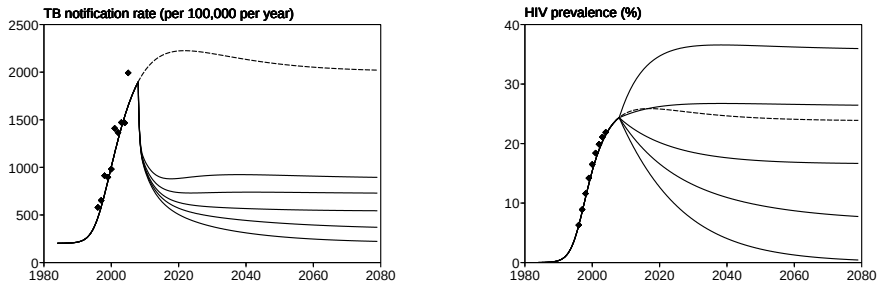
- μ_2 est divisé par 2 sous l'effet des antirétroviraux, ce qui donne $\mu_2 = 0{,}05$ par an au lieu de 0,1 par an, toujours au-dessus de la mortalité naturelle $\mu_1 = 0{,}02$ par an ; la nouvelle espérance de vie pour les personnes séropositives sous antirétroviraux est 20 ans ;
- m_2 est divisé par 2 sous l'effet des antirétroviraux (le nouveau m_2 est 0,8 par an, alors que $m_1 = 0{,}25$ par an).

On envisage plusieurs cas pour le paramètre de transmission du VIH d (figure 10), en supposant que 100% des personnes séropositives soient mises immédiatement sous antirétroviraux à partir de 2008, indépendamment du nombre de CD4 (une variable qui n'est de toute façon pas incluse dans notre modèle). Cette hypothèse est bien sûr très optimiste et requiert que toute la population adulte du bidonville soit testée pour le VIH. Noter aussi qu'en pratique et dans des modèles plus réalistes, certains facteurs peuvent favoriser un démarrage retardé des antirétroviraux [40]. Avec notre choix des valeurs des paramètres, on trouve une baisse du taux de notification de la tuberculose même dans le cas extrême où les antirétroviraux n'auraient pas d'influence sur le paramètre d (figure 10a, courbe continue du haut), un cas qui conduirait à une augmentation de la prévalence du VIH (figure 10b, courbe continue du haut). Les cas où $d' = d/2$ et $d' = d/4$ sont probablement plus réalistes, puisque on s'attend à une réduction de la transmission du VIH si tout le monde connaît son statut sérologique. Dans ces cas, et en supposant que les autres valeurs des paramètres ont été correctement choisies, la prévalence du VIH décroît lorsque $d' = d/4$ mais non pour $d' = d/2$ (figure 10b, 2e et 3e courbe continue en partant du haut). Donc l'avenir de la prévalence du VIH est incertain. Mais avec un taux de progression a_2 réduit de 80% et une espérance de vie $1/\mu_2$ multipliée par 2, il semblerait que les antirétroviraux réduiraient considérablement le taux de notification de la tuberculose même si le taux de réactivation pour les personnes séropositives est plusieurs fois supérieur à celui des personnes séronégatives.

Les antirétroviraux sont de plus en plus disponibles dans le bidonville depuis 2006. Mais il est encore trop tôt pour comprendre quel a été son impact sur les épidémies de VIH et de tuberculose.

9 Conclusion

Ce travail est une première tentative pour modéliser les épidémies simultanées de VIH et de tuberculose dans un bidonville près du Cap en Afrique du



(a) (b)

FIGURE 10 – Antirétroviraux. (a) Taux de notification de la tuberculose en fonction du temps. (b) Prévalence du VIH en fonction du temps. Hypothèse : 100% des personnes séropositives sont mises sous antirétroviraux à partir de 2008. Le paramètre μ_2 est remplacé par $\mu_2/2$, m_2 par $m_2/2$, a_2 par $a_2/5$, tandis que le paramètre d est remplacé par d, $d/2$, $d/4$, $d/8$ ou 0 (de haut en bas). La ligne en pointillé montre le cas sans intervention.

Sud, pour lequel beaucoup de données sont disponibles. La difficulté principale vient du grand nombre de paramètres dans le modèle, ce qui rend difficile les estimations et l'analyse mathématique. On a fait en sorte que ce nombre soit aussi petit que possible ; on a ainsi pu faire une étude relativement complète du modèle avec le VIH seul ou la tuberculose seule.

On a montré que la bifurcation sous-critique dans notre modèle avec la tuberculose seule était impossible avec des valeurs réalistes des paramètres car *M. tuberculosis* donne un certain degré de protection contre une progression rapide vers la tuberculose active après réinfection ($q_1 \leq p_1$). À notre connaissance, aucun modèle pour la tuberculose n'a jamais présenté de bifurcation sous-critique avec des valeurs réalistes des paramètres, malgré toute l'emphase mise sur cette possibilité dans les articles mathématiques sur la tuberculose [24, 48, 63]. Sur ce point, on est d'accord avec [42] et [64].

Quant au modèle complet (1)-(6) avec à la fois le VIH et la tuberculose, on a étudié la stabilité linéaire de l'équilibre endémique avec la tuberculose ou le VIH. On a conjecturé qu'il n'y avait toujours pas de bifurcation sous-critique pour (1)-(6) lorsque $q_1 \leq p_1$. Ce point reste néanmoins à vérifier mathématiquement. On a tracé numériquement des diagrammes de bifurcation avec des lignes de niveau pour la prévalence du VIH et le taux de notification de la tuberculose. Le diagramme le plus intéressant se trouve dans la figure 3. Il montre comment, pour une valeur fixée du taux de transmission de la tuberculose k_1, le taux de notification de la tuberculose à l'équilibre peut croître de 200 à 2 000 pour 100 000 par an quand la prévalence du VIH croît de 0 à environ 25%.

[26, 27, 28] ont insisté sur le rôle du « seuil de réinfection » dans les modèles de tuberculose sans VIH. Dans [26, figure 3] et [28, figure 2], ce seuil était atteint lorsqu'environ 1% de la population avait une tuberculose active. Dans

le bidonville sud-africain, $12/762 \simeq 1{,}6\%$ d'un échantillon de la population avait une tuberculose active non diagnostiquée en 2005. Ceci pourrait suggérer qu'il y a effectivement des populations qui se trouve au-delà du « seuil de réinfection ». Cependant, on peut se demander si des populations avec une tuberculose endémique mais une faible prévalence du VIH peuvent réellement atteindre 1% de prévalence pour la tuberculose active. Autrement dit, on peut se demander si de telles populations ne sont pas systématiquement sous le « seuil de réinfection », et si ce seuil peut toujours être utilisé pour expliquer certains problèmes dans l'épidémiologie de la tuberculose tels que l'inefficacité du vaccin BCG [26]. Même dans les populations avec une prévalence du VIH élevée, le « seuil de réinfection » ne semble pas jouer un rôle important. Le tableau 7 suggère que le pourcentage de réinfection avec le VIH et la tuberculose est inférieur à celui lorsque la tuberculose est seule.

Parmi les interventions que l'on a étudiées, la plupart ont un impact positif évident pour limiter les épidémies de VIH et de tuberculose : c'est le cas pour l'utilisation de préservatifs, la détection de la tuberculose et le traitement prophylactique. La situation pour les antirétroviraux est plus compliquée. Cependant, bien que l'avenir pour la prévalence du VIH soit incertain, il semblerait qu'un accès généralisé aux antirétroviraux conduirait à une baisse significative du taux de notification de la tuberculose. En effet, on sait d'après des études menées en Afrique du Sud et au Brésil que les antirétroviraux peuvent réduire le taux de progression de la tuberculose latente vers la tuberculose active d'environ 80%, soit une division par 5. Si les personnes séropositives sous antirétroviraux vivent environ 2 fois plus longtemps que les 10 années de survie moyenne des personnes séropositives sans accès aux antirétroviraux, alors on s'attend à ce que l'incidence de la tuberculose soit multipliée par $0{,}4 = 2/5$, soit une réduction de 60%. Ce simple argument peut être faux si les antirétroviraux augmentent la prévalence du VIH et indirectement l'incidence de la tuberculose. Nos résultats numériques suggèrent que tel n'est pas le cas. Même dans le pire scénario où la prévalence du VIH augmente à cause de l'introduction des antirétroviraux (ligne continue du haut de la figure 10b), le taux de notification de la tuberculose baisse considérablement (ligne continue en haut de la figure 10a).

Il est difficile de dire si les observations tirées de ce modèle avec des paramètres adaptés à ce bidonville sud-africain valent pour des régions moins denses avec une prévalence du VIH élevée. On pourrait essayer d'utiliser le même modèle et adapter les paramètres aux données locales. Malheureusement, les données fiables à la fois sur le VIH et la tuberculose sont rares. Par exemple, la prévalence du VIH au Zimbabwe n'a probablement pas été estimée aussi régulièrement que [32, figure 5] pourrait le suggérer [J. Hargrove, communication personnelle].

Appendice

Notons i_1^+ et i_1^- les deux racines éventuellement complexes de l'équation (13), que par commodité l'on écrit

$$\left(i_1^*\right)^2 + c_1\, i_1^* + c_0 = 0\,. \tag{26}$$

On ne s'intéresse qu'aux racines positives, les seules avec une signification biologique. L'existence de racines positives dépend en particulier des signes de c_1 et c_0. On doit distinguer plusieurs cas :

- Le cas où $k_1 > k_1^*$. Puisque $c_0 < 0$, on a $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Ceci ne se produit que si $i_1^+ > 0$ et $i_1^- < 0$. Il n'y a donc qu'une seule racine positive de (13).
- Le cas où $0 < k_1 < k_1^*$ et $0 < k_1 < \widetilde{k}_1(q_1)$, le nouveau paramètre $\widetilde{k}_1(q_1)$ étant défini par

$$\widetilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1-p_1)\, m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1\,. \tag{27}$$

  Dans ce cas, on a $c_1 > 0$, donc $i_1^+ + i_1^- < 0$. Mais $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Donc ce cas ne se produit que si i_1^+ et i_1^- sont tous les deux négatifs ou si i_1^+ et i_1^- sont des nombres complexes conjugués avec une partie réelle négative. Donc il n'y a pas de racine positive de (13). Noter que $\widetilde{k}_1(q_1) < k_1^*$ uniquement lorsque $q_1 > q_1^*$, la définition (17) de q_1^* ayant été choisie précisément dans ce but.
- Le cas où $0 < k_1 < k_1^*$ et $k_1 > \widetilde{k}_1(q_1)$ (qui implique que $q_1 > q_1^*$). Soit Δ le discriminant de (13). Insistons sur la dépendance par rapport à k_1 en écrivant $\Delta(k_1)$, tandis que q_1 est fixé. Avec (13), on voit que $\Delta(k_1)$ est un polynôme quadratique en $1/k_1$, donc l'équation $\Delta(k_1) = 0$ a au plus deux racines dans la demi-droite $k_1 > 0$. Comme $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4\, c_0$, comme $c_1 = 0$ quand $k_1 = \widetilde{k}_1(q_1)$ et $c_0 = 0$ quand $k_1 = k_1^*$, on voit que $\Delta(\widetilde{k}_1(q_1)) < 0$ et $\Delta(k_1^*) > 0$. Donc l'équation $\Delta(k_1) = 0$ a au moins une racine dans l'intervalle $(\widetilde{k}_1(q_1), k_1^*)$, et elle ne peut avoir deux racines puisque la fonction $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ doit changer un nombre impair de fois dans cet intervalle. Notons $\widehat{k}_1(q_1)$ l'unique racine. Alors $\Delta(k_1) < 0$ pour $\widetilde{k}_1(q_1) < k_1 < \widehat{k}_1(q_1)$: dans ce cas, l'équation (13) n'a pas de solution réelle. Pour $\widehat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, on a $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$, et $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: dans ce cas, l'équation (13) a deux solutions positives.

On doit encore vérifier que si (13) a une racine positive i_1^*, alors toutes les composantes du triplet (S_1^*, E_1^*, I_1^*) donné par (14)-(15) sont positives. Pour cela, il suffit de montrer que $s_1^* > 0$ et $e_1^* > 0$. Mais en additionnant (8) et (9), on trouve que $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*)/(k_1 i_1^*)$. Donc il suffit de montrer simplement que $e_1^* > 0$, c'est-à-dire $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Noter tout d'abord avec (27) que si (13) a une racine positive i_1^*, alors nécessairement $k_1 > m_1$. Notons $\chi(i_1)$ le polynôme quadratique du côté gauche de (13), de sorte que $\chi(i_1^*) = 0$. Des calculs simples

montrent que

$$\chi(1-m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1-p_1)\,m_1]\,(k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0\,,$$
$$\chi'(1-m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1-p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0\,,$$

ce qui implique que $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. CQFD

Pour terminer, voici quelques remarques sur la notion de « seuil de réinfection » [7, 26, 27] pour notre modèle dans le cas où $k_1 > k_1^*$ (ce qui équivaut à $R_0^{\mathrm{TB}} > 1$ et aussi à $c_0 < 0$). L'unique solution positive de (26) est

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4\,c_0}\,\right]/2\,.$$

Considérons le cas particulier où $4|c_0|/c_1^2$ est petit. Ce cas s'avère être satisfait numériquement dans toute la zone $k_1 > k_1^*$ de la figure 4 sauf dans une bande étroite longeant la courbe $c_1 = 0$, dont l'équation peut s'écrire

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1-p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}\,.$$

On peut alors montrer que

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & \text{si} \quad c_1 > 0\,, \\ -c_1 & \text{si} \quad c_1 < 0\,. \end{cases}$$

L'approximation pour $c_1 > 0$ revient à négliger le terme quadratique dans l'équation (26), tandis que l'approximation pour $c_1 < 0$ revient à négliger le terme constant. Noter que puisque $4|c_0|/c_1^2$ a été supposé petit, l'expression $-c_0/c_1$ est beaucoup plus petite que $-c_1$. Donc la prévalence de la tuberculose est élevée quand $q_1 > Q_1(k_1)$ et beaucoup plus petite quand $q_1 < Q_1(k_1)$. Mais comme [7, 27] l'ont fait remarquer pour un modèle légèrement différent, le « seuil de réinfection » que l'on vient d'obtenir n'est pas bien défini d'un point de vue mathématique (une situation semblable se produit par exemple quand on définit la largeur d'une « couche limite » en physique).

Remerciements. Ce travail a été fait en partie alors que N.B. visitait SACEMA (*South African Centre for Epidemiological Modelling and Analysis*) à Stellenbosch. Un résumé a été présenté à la 38e conférence de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, au Cap du 8 au 12 novembre 2007. On remercie S.M. Moghadas pour l'envoi de ses articles. R. Ouifki et C. Pretorius ont contribué à ce travail de manière égale.

Références

[1] Atun, R.A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R.J. : *Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an*

immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. Int. J. STD & AIDS **16**, 560–570 (2005)

[2] Atun, R.A., Lebcir, R.M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R.J. : *High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. Int. J. STD & AIDS* **18**, 267–273 (2007)

[3] Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : *Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. Lancet* **359**, 2059–2064 (2002)

[4] Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : *Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. AIDS* **6**, 1203–1206 (1992)

[5] Blyuss, K.B., Kyrychko, Yu.N. : *On a basic model of a two-disease epidemic. Appl. Math. Comput.* **160**, 177–187 (2005)

[6] Borgdorff, M.W. : *Annual risk of tuberculosis infection - time for an update ? Bull. WHO* **80**, 501–502 (2002)

[7] Breban, R., Blower, S. : *The reinfection threshold does not exist. J. Theor. Biol.* **235**, 151–152 (2005)

[8] Brewer, T.F., Heymann, S.J., Colditz, G.A., Wilson, M.E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H.V. : *Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. J. Am. Med. Assoc.* **276**, 1898–1903 (1996)

[9] Castillo-Chavez, C., Song, B. : *Dynamical models of tuberculosis and their applications. Math. Biosci. Eng.* **1**, 361–404 (2004)

[10] Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R.P., Murray, M. : *Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfected populations. P. Natl. Acad. Sci.* **103**, 7042–7047 (2006)

[11] Corbett, E.L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R.J., De Cock, K.M., Churchyard, G.J. : *Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. J. Infect. Dis.* **188**, 1156–1163 (2003)

[12] Corbett, E.L., Charalambous, S., Moloi, V.M., *et al.* : *Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. Am. J. Respir. Care Med.* **170**, 673–679 (2004)

[13] Corbett, E.L., Watt, C.J., Walker, N., Maher, D., Williams, B.G., Raviglione, M.C., Dye, C. : *The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch. Intern. Med.* **163**, 1009–1021 (2003)

[14] Currie, C.S.M., Williams, B.G., Cheng, R.C.H., Dye, C. : *Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure ? AIDS* **17**, 2501–2508 (2003)

[15] Currie, C.S.M., Floyd, K., Williams, B.G., Dye, C. : *Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. BMC Public Health* **5** :130, doi :10.1186/1471-2458-5-130 (2005)

[16] Daley, C.L., Small, P.M., Schecter, G.F., Schoolnik, G.K., McAdam, R.A., Jacobs, W.R.Jr, Hopewell, P.C. : *An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. N. Engl. J. Med.* **326**(4), 231–235 (1992)

[17] Debanne, A.M., Bielefeld, R.A., Cauthen, G.M., Daniel, T.M., Rowland, D.Y. : *Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. Emerg. Infect. Dis.* **6**, 148–157 (2000)

[18] Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)

[19] Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M.C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., *et al.* : *Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet* **2**, 1502–1504 (1989)

[20] Dowdy, D.W., Chaisson, R.E., Moulton, L.H., Dorman, S.E. : *The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. AIDS* **20**, 751–762 (2006)

[21] Dye, C., Garnett, G.P., Sleeman, K., Williams, B.G. : *Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Lancet* **352**, 1886–1891 (1998)

[22] Egwaga, S.M., Cobelens, F.G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M.W. : *The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. AIDS* **20**, 915–921 (2006)

[23] Elliott, A.M., Halwiindi, B., Hayes, R.J., Luo, N., Mwinga, A.G., Tembo, G., et al. : *The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**, 78–82 (1995)

[24] Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A.F. : *A model for tuberculosis with exogenous reinfection. Theor. Pop. Biol.* **57**, 235–247 (2000)

[25] Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : *On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. J. Dynam. Diff. Equ.* **13**, 425–452 (2001)

[26] Gomes, M.G.M., Franco, A.O., Gomes, M.C., Medley, G.F. : *The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. P. R. Soc. Lond. B* **271**, 617–623 (2004)

[27] Gomes, M.G.M., White, L.J., Medley, G.F. : *The reinfection threshold. J. Theor. Biol.* **236**, 111–113 (2005)

[28] Gomes, M.G.M., Rodrigues, P., Hilker, F.M., Mantilla-Beniers, N.B., Muehlen, M., Paulo, A.C., Medley, G.F. : *Implications of partial immunity*

on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. J. Theor. Biol. **248**, 608–617 (2007)

[29] Guwatudde, D., Debanne, S.M., Diaz, M., King, C., Whalen, C.C. : *A re-examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub-Saharan Africa. Prev. Med.* **39**, 1036–1046 (2004)

[30] Hethcote, H.W., van den Driessche, P. : *Some epidemiological models with nonlinear incidence. J. Math. Biol.* **29**, 271–287 (1991)

[31] Heymann, S.J. : *Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **87**, 406–411 (1993)

[32] Hughes, G.R., Currie, C.S.M., Corbett, E.L. : *Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence.* In : Perrone, L.F., Wieland, F.P., Liu, J., Lawson, B.G., Nicol, D.M., Fujimoto, R.M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference, Institute of Electrical and Electronics Engineers*, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)

[33] Kline, S.E., Hedemark, L.L., Davies, S.F. : *Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. N. Engl. J. Med.* **333**, 222–227 (1995)

[34] Lawn, S.D., Badri, M., Wood, R. : *Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. AIDS* **19**, 2109–2116 (2005)

[35] Lawn, S.D., Bekker, L.-G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : *Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : The need for age-specific interventions. Clin. Infect. Dis.* **42**, 1040–1047 (2006)

[36] Lawn, S.D., Bekker, L.-G., Wood, R. : *How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis ? Implications for tuberculosis control. AIDS* **19**, 1113–1124 (2005).

[37] Lawn, S.D., Myer, L., Bekker, L.-G., Wood, R. : *Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. AIDS* **20**, 1605–1612 (2006)

[38] Lawn, S.D., Wood, R. : *The epidemic of HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa : does this also impact non-HIV-infected individuals ? AIDS* **20**, 1787–1788 (2006)

[39] Lawn, S.D., Wood, R. : *Tuberculosis control in South Africa - will HAART help ? S. Afr. Med. J.* **96**, 502–504 (2006)

[40] Lawn, S.D., Wood, R. : *When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV-associated tuberculosis in South Africa ? S. Afr. Med. J.* **97**, 412–414 (2007)

[41] Lawn, S.D., Wilkinson, R.J., Lipman, M.C.I., Wood, R. : *Immune reconstitution and 'unmasking' of tuberculosis during antiretroviral therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2008), doi :10.1164/rccm.200709-1311PP

[42] Lipsitch, M., Murray, M.B. : *Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. Theor. Pop. Biol.* **63**, 169–170 (2003)

[43] Lungu, E. : *Anti-tuberculosis resistance in patients co-infected with HIV and TB.* Résumé présenté à la conférence CMS-MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. `www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf` (2007)

[44] Massad, E., Burattini, M.N., Coutinho, F.A.B., Yang, H.M., Raimundo, S.M. : *Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. Math. Comput. Modelling* **17**, 7–21 (1993)

[45] Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : *Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. PLoS ONE* **2**, e826 (2007)

[46] Moghadas, S.M., Gumel, A.B. : *Analysis of a model for transmission dynamics of TB. Canadian Appl. Math. Quart.* **10**, 411–428 (2002)

[47] Moghadas, S.M., Gumel, A.B. : *An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. ANZIAM J.* **45**, 1–13 (2003)

[48] Moghadas, S.M., Alexander, M.E. : *Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. J. Biol. Syst.* **12**, 231–247 (2004)

[49] Murphy, B.M., Singer, B.H., Kirschner D. : *On the treatment of TB in heterogeneous populations. J. Theor. Biol.* **223**, 391–404 (2003)

[50] Murray, C.J.L., Styblo, K., Rouillon, A. : *Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* **65**, 6–24 (1990)

[51] Murray, C.J.L., Salomon, J.A. : *Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. P. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 13881–13886 (1998)

[52] Naresh, R., Tripathi, A. : *Modelling and analysis of HIV-TB coinfection in a variable size population. Math. Model. Anal.* **10**, 275–286 (2005)

[53] Nunn, A.J., Mulder, D.W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya-Kayondo, J.F., Whitworth, J. : *Mortality associated with HIV-1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. Brit. Med. J.* **315**(7111), 767–771 (1997)

[54] Porco, T.C., Blower, S.M. : *Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. Theor. Pop. Biol.* **54**, 117–132 (1998)

[55] Porco, T.C., Small, P.M., Blower, S.M. : *Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. JAIDS* **28**, 437–444 (2001)

[56] Raimundo, S.M., Yang, H.M., Bassanezi, R.C., Ferreira, M.A.C. : *The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. J. Biol. Syst.* **10**, 61–83 (2002)

[57] Raimundo, S.M., Engel, A.B., Yang, H.M., Bassanezi, R.C. : *An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. Syst. Anal. Model. Simul.* **43**, 423–442 (2003)

[58] Schinazi, R.B. : *Can HIV invade a population which is already sick ? Bull. Braz. Math. Soc.* **34**, 479–488 (2003)

[59] Schulzer, M., Fitzgerald, J.M., Enarson, D.A., Grzybowski, S. : *An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. Tuber. Lung. Dis.* **73**, 52–58 (1992)

[60] Schulzer, M., Radhamani, M.P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J.M. : *A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. Int. J. Epidemiol.* **23**, 400–407 (1994)

[61] Selwyn, P.A., Hartel, D., Lewis, V.A., Schoenbaum, E.E., Vermund, S.H., Klein, R.S., Walker, A.T., Friedland, G.H. : *A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med.* **320**, 545–550 (1989)

[62] Selwyn, P.A., Sckell, B.M., Alcabes, P., Friedland, G.H., Klein, R.S., Schoenbaum, E.E. : *High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA* **268**, 504–509 (1992)

[63] Sharomi, O., Podder, C.N., Gumel, A.B. : *Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. Math. Biosci. Eng.* **5**, 145–174 (2008)

[64] Singer, B.H., Kirschner, D.E. : *Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. Math. Biosci. Eng.* **1**, 81–93 (2004)

[65] Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : *The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. Tubercle* **63**, 255–268 (1982)

[66] ONUSIDA : *2006 Report on the global AIDS epidemic.* Genève (2006)

[67] Veening, G.J. : *Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. Bull. Int. Union Tuberc.* **41**, 169–171 (1968)

[68] Vynnycky E., Fine, P.E.M. : *The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol. Infect.* **119**, 183–201 (1997)

[69] Wang, W. : *Epidemic models with nonlinear infection forces. Math. Biosci. Eng.* **3**, 267–279 (2006)

[70] West, R.W., Thompson, J.R. : *Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. Math. Biosci.* **143**, 35–60 (1997)

[71] Williams, B.G., Gouws, E. : *The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **356**, 1077–1086 (2001)

[72] Williams, B.G., Granich, R., Chauhan, L.S., Dharmshaktu, N.S., Dye, C. : *The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India, P. Natl. Acad. Sci.* **102**, 9619–9624 (2005)

[73] Williams, B.G., Lloyd-Smith, J.O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W.M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Auvert, B. : *The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. PLoS Med.* **3**(7), e262 (2006)

[74] Williams, B.G., Maher, D. : *Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. Am. J. Resp. Crit. Care* **175**, 6–7 (2007)

[75] Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A.D., Whitelaw, A., Lawn, S.D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.-G. : *Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence : implications for TB control. Am. J. Resp. Crit. Care* **175**, 87–93 (2007)

[76] OMS : *Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing.* Genève (2007)