UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Modélisation de l’évolution de l’infection du VIH/SIDA

HAVYARIMANA, Benoît

2022
UB, FACULTE DES SCIENCES
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/1027

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

UNIVERSITE DU BURUNDI
FACULTE DES SCIENCES
Département des Mathématiques
Centre de Recherche en Mathématiques et Physique

MODELISATION DE L'EVOLUTION DE L'INFECTION DU VIH/SIDA

Par

HAVYARIMANA Benoît

MEMOIRE

présenté et défendu publiquement en vue d'obtention du diplôme de Master en Sciences Mathématiques Fondamentales et Appliquées

Sous la direction de: Dr. Denis NKURUNZIZA (Directeur)
Dr. David NIYUKURI (Co-directeur)

Bujumbura, Mars 2022

Les membres du Jury

Dr. NKUNZIMANA Rénovat (Président)
Prof. NYANDWI Servat (Secrétaire)
Dr. NIYUKURI David (Co-Directeur)
Dr. NKURUNZIZA Denis (Directeur)

Dédicace

A mes parents
A mes frères et surs
A tous ceux qui me sont chers
Je dédie ce travail.

Remerciements

Les résultats de cette étude ne proviennent pas uniquement de mes potentialités fournies. C'est dans cette perspective que je tiens à exprimer mes gratitudes à mes promoteurs Dr NKURUNZIZA Denis et Dr NIYUKURI David qui, malgré leurs préoccupations objectives, ont pris l'initiative de me guider et de m'orienter rationnellement tout au long de la recherche. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma très grande sympathie au Directeur Général du PNLS qui m'a accordé l'autorisation d'accéder aux données VIH dans les sites de PEC du VIH.

Je tiens également à remercier très sincèrement le représentant de l'Association Burundaise des malades vivants avec le VIH qui m'a donné l'autorisation de collecter les données au sein de cette association. C'est aussi mon opportunité d'exprimer également ma profonde gratitude à mes parents qui ont contribué dans mon parcours académique. Mes très chers frères et surs, je noublie pas tout lamour et le réconfort que vous mavez toujours témoigné lorsque mes parents nétaient pas là ou étaient tout simplement dépassés par les événements.

Résumé

Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) est une maladie du système immunitaire humain causée par une infection du VIH. Plusieurs étapes ont été identifiées dans le cycle de reproduction du virus. Tout d'abord, une particule virale du VIH s'attache à une cellule T CD4+. Le virus VIH peut être transmis de plusieurs façons, mais il n'existe aucun traitement ni vaccin contre le SIDA. Néanmoins, le traitement antirétroviral (ART) améliore la santé, prolonge la vie et réduit le risque de transmission du VIH. C'est dans cette perspective que ma recherche se base sur la modélisation épidémiologique qui décrit le processus de ce phénomène biomédical par un modèle mathématique. Ce dernier représente le comportement des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes T CD4+ infectés et des particules libres du virus du VIH après une infection . Ce modèle permet également de comprendre la dynamique du virus, l'infection par le VIH, la progression de la maladie et l'interaction du système immunitaire avec le VIH. Pour concrétiser linteraction entre l'infection du VIH et le système immunitaire , nous avons traité les données cliniques des patients infectés à l'aide d'un logiciel Python afin de trouver des résultats. Ces résultats sont représentés sous formes des graphiques qui indiquent l'évolution de la charge virale et les CD4+ pour des patients infectés dans une période donnée.

Mots clés: Modélisation, SIDA, VIH, CD4, Système immunitaire, Antirétroviraux(ARV), Simulation.

Abstract

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is a disease of the human immune system caused by HIV infection. Several steps have been identified in the reproductive cycle of the virus. First, an HIV virus particle attaches to a CD4+ T cell. The HIV virus can be transmitted in many ways, but there is no cure or vaccine for AIDS. Nevertheless, antiretroviral therapy (ART) improves health, prolongs life and reduces the risk of HIV transmission.It is in this perspective that my research is based on epidemiological modelling which describes the process of this biomedical phenomenon by a mathematical model.The latter represents the behaviour of CD4+ T cells, infected CD4+ T cells and free HIV virus particles after HIV infection.The model also provides insight into the dynamics of HIV, HIV infection, disease progression and the interaction of the immune system with HIV.To realize the interaction between HIV infection and the immune system, we processed the clinical data of infected patients using software Python to find simulated outcomes. These results are represented in graphs that show the evolution of viral load and CD4+ for infected patients in a given period.

Keywords: Modelling, AIDS, HIV, CD4, Immune system, Antiretrovirals Therapy(ART), Simulation.

Table des matières

Les membres du Jury **i**

Dédicace **ii**

Remerciements **iii**

Résumé **iv**

Abstract **v**

Table de matières **vi**

Liste des tableaux **ix**

Liste des figures **x**

Abréviations **xi**

Avant-Propos **xii**

1 INTRODUCTION GENERALE **1**

1.1 Contexte 1

1.2 Épidémiologie du VIH au Burundi 2

1.2.1 Introduction 2

1.2.2 Situation épidémiologique du VIH/SIDA au Burundi 3

1.3 Adhérence au traitement ARV 4

1.4 Position du problème 5

1.5 Objectif global 5

1.6 Objectifs spécifiques 5

1.7 Matériels et méthodes 5

2 MODELISATION DE L'INTERACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET L'INFECTION DU VIH 7

2.1 Généralités sur le VIH et le système immunitaire 7

2.2 Structure du VIH 8

2.3 Cycle du VIH 8

2.4 Evolution du VIH 11

2.4.1 Introduction 11

2.4.2 Évolution de la charge virale et du système immunitaire au cours de l'infection par le VIH. 12

2.5 Les thérapies antirétrovirales 13

2.5.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI) 13

2.5.2 Les inhibiteurs de l'intégrase 14

2.5.3 Les inhibiteurs de la protéase (PI) 14

2.6 Prophylaxie pré-exposition (PrEp: Pre-Exposition Prevention) 15

2.6.1 Introduction 15

2.6.2 La charge virale 16

2.7 Modélisation de l'évolution des dynamiques de l'infection du VIH 16

2.8 Formulation du problème 17

2.8.1 Présentation du modèle mathématique 17

2.8.2 Le modèle mathématique de base 18

2.9 Positivité des solutions 20

2.10 Calcul du nombre de reproduction de base(R_O) 21

3 SIMULATION NUMERIQUE ET DISCUSSIONS DES RESULTATS 24

3.1 Description des données 24

3.2 Traitement des données 25

3.2.1 Introduction 25

3.2.2 Répartition moyenne de l'évolution de la charge virale des patients sous traitement des ARV en fonction d'âges 25

3.3 Ajustement du modèle mathématique 25

3.3.1 Introduction 25

3.3.2 Ajustement du modèle aux données cliniques du VIH aux patients infectés sous traitement des ARV. 26

CONCLUSION **28**

Bibliographie **29**

ANNEXES **31**

Liste des tableaux

2.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse 14

2.2 Les inhibiteurs de la protéase 15

2.3 Prophylaxie pré-exposition [22] 16

2.4 les variables et les paramètres et leurs significations biologiques ou biomédicales 19

3.1 les variables et les paramètres et leurs significations biologiques ou biomédicales 26

3.2 Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV . 32

3.3 Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV . 33

3.4 Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV . 34

Liste des figures

1.1 Pénétration du VIH par voie sexuelle[6] 3

2.1 Structure du VIH[10] 8
2.2 Cycle de réplication du VIH[12] 10
2.3 Évolution de la charge virale et du système immunitaire au cours de l'infection par le VIH.[13] 12
2.4 Le modèle mathématique de base 18

3.1 Evolution de la charge virale en fonction d'âges de 202 patients infectés sous traitement des ARV de 2017 à 2020 25
3.2 Ajustement du modèle aux données cliniques du VIH aux patients infectés sous traitement des ARV. 26

Abréviations

ARV: antirétroviral, antirétroviraux
AZT: ou Zidovudine, premier ARV contre le VIH, cest un INTI (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse).
CD4 ou CD4+: Cellule du système immunitaire possédant la protéine CD4 sur sa membrane, appelée aussi T4, Th (pour T helper), T auxiliaire.
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (anglais : nRTI).
INNT: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse (anglais : nnRTI).
Intégrase: enzyme responsable de lintégration de lADN viral dans lADN de la cellule infectée.
IP: Inhibiteur de la Protéase
NRTI : Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
ONUSIDA : Organisation des Nations Unies sur le SIDA.
PEC : Prise en Charge.
SIDA : Syndrome de l Immunodéficience Acquise
Thymus : organe responsable de la production et de la maturation des lymphocytes T

VIH : Virus de lImmunodéficience Humaine.

Avant-Propos

L'Université du Burundi à travers les facultés et Instituts dans le cycle de master recommande aux étudiants de ce cycle de choisir un sujet pour rédiger un travail de fin détudes. Ce travail sinscrit dans le cadre dun mémoire de fin d'études de master en sciences Mathématiques fondamentales et appliquées dans la faculté des sciences. Ce mémoire porte sur les modèles mathématiques utilisés pour décrire les phénomènes de la vie réelle. La modélisation apporte dimportantes contributions aux sciences de la santé et aux disciplines connexes. Ces dernières années, j'ai constaté que les modèles mathématiques ont été grandement utilisés dans les processus de la recherche épidémiologique.

En nous attaquant à lépidémie du VIH-SIDA qui pose un problème majeur de santé publique par son développement rapide, son caractère toujours mortel et son extension imprévisible, nous nous sommes consacrés à développer des modèles mathématiques pour ce fléau. Le but de ces modèles est de prédire le comportement de lépidémie simulée, et dévaluer les actions du système de santé, apportant ainsi des informations utiles qui permettront de contrôler lépidémie dune manière plus efficace surtout pour les patients infectés. Pour cela, nous avons collecté les données cliniques de ces derniers afin d'expérimenter lévolution de leur charge virale.

Chapitre 1

INTRODUCTION GENERALE

1.1 Contexte

L'apparition de certaines maladies épidémiques dans le monde renforce l'évolution de la pensée humaine. Pour lutter contre ces maladies, c'est la communauté scientifique qui se mobilise pour identifier la nature, l'agent causal d'une épidémie apparue. Suite à cette identification objective, la communauté scientifique se concentre également aux laboratoires afin d'introduire les méthodes de lutte et de traitements thérapeutiques.

Cependant, les activités de recherche et la collaboration interdisciplinaire entre les différentes branches de la science doivent sintensifier pour lamélioration de la prévention et de la lutte contre ces menaces néfastes. Pour cela, ces activités de recherche se portent sur la description, lanalyse et la modélisation mathématique des maladies infectieuses. La théorie mathématique des épidémies fournit ainsi un cadre de référence pour la reconstitution historique des pandémies passées, contribuant à une meilleure compréhension des mécanismes de transmission, la prévision de la diffusion épidémique dans le temps et dans lespace. La modélisation épidémiologique des maladies infectieuses a une longue histoire. Le premier modèle a été développé par Bernoulli en 1760 pour la variole. Les fondements de lapproche de lépidémiologie basée sur les modèles compartimentaux ont étés établis par des médecins de santé publique comme Ronald Ross, W. H. Hamer, W. O. Kermack etc [1].

Ronald Ross peut être considéré comme le père fondateur de la modélisation actuelle en épidémiologie. On lui a attribué le prix Nobel en 1902 pour sa preuve que le paludisme était transmis par les anophèles [2]. Cest lui en 1911 qui a publié le premier modèle dynamique de la transmission du paludisme. Il a prouvé quen dessous dun certain seuil de population des moustiques, le paludisme disparaissait. Malgré ces nombreuses avancées scientifiques dues notamment au génie chimique, au génie génétique et au biomédical pour éradiquer les maladies infectieuses, linfection VIH/SIDA reste encore un verrou scientifique majeur. Le SIDA (Syndrome de lImmunodéficience Acquise) est apparu pour la

première fois dans les années 1980-1981 aux États-Unis[3]. Le Syndrome de lImmunodéficience Acquise (SIDA) demeure une préoccupation mondiale.
Quelques années plus tard(en 1983), l'Institut Pasteur de Paris a découvert que le VIH (Virus de lImmunodéficience Humaine) est responsable de ce syndrome. La mobilisation de la communauté scientifique contre ce fléau a influencé l'apparition du premier traitement antirétroviral contre le VIH dès 1984: l'AZT, c'était aux États-Unis [4].

Les années qui ont suivi, il y a la naissance dautres types dantirétroviraux et lamélioration de la prise en charge thérapeutique des malades ont permis l'évolution des conditions de vie des personnes infectées. Les antirétroviraux (ARV) qui existent permettent de faire baisser la charge virale chez le malade afin de ralentir la déplétion du système immunitaire, et léradication du virus de lorganisme reste encore impossible.

1.2 Épidémiologie du VIH au Burundi

1.2.1 Introduction

Les épidémiologistes reconnaissent que la maladie ne survient pas au hasard dans une population, mais se produit uniquement lorsque la bonne accumulation de facteurs de risque ou de déterminants existe chez un individu. L'épidémiologie est létude de la distribution et des déterminants détats ou d'événements liés à la santé dans des populations spécifiques, et lapplication de cette étude au contrôle des problèmes de la santé[4]. L'épidémiologie est utilisée pour chercher des déterminants, qui sont les causes et autres facteurs qui influencent l'apparition de maladies et d'autres événements liés à la santé. Les études épidémiologiques sont en général réparties en trois catégories [5].

Lépidémiologie descriptive : La finalité de lépidémiologie descriptive est la description dun phénomène de santé dans une population en fonction des caractéristiques de cette population et de paramètres tels que le temps et lespace.

Lépidémiologie analytique ou étiologique ou causale: Elle a pour but de chercher les causes des maladies et les facteurs ou marqueurs de risque influençant leurs survenues au sein dune population. Elle permet ainsi détablir des relations de causalité entre l'exposition à un facteur ou marqueur de risque et la maladie. Le risque est défini comme la probabilité de survenue dun événement donné.

Lépidémiologie évaluative: Les enquêtes évaluatives étudient les actions de prévention ou de traitement.

Les informations épidémiologiques sont utilisées pour planifier et évaluer des stratégies de prévention de la maladie et comme guide pour la prise en charge des patients chez lesquels la maladie s'est déjà développée. Comme les constatations cliniques et pathologiques, l'épidémiologie d'une maladie fait partie intégrante de sa description de base. Une caractéristique clé de l'épidémiologie est la mesure des résultats de la maladie par rapport à une population à risque . La population à risque est le groupe de personnes, saines ou malades, qui seraient comptées comme cas si elles avaient la maladie à l'étude.

1.2.2 Situation épidémiologique du VIH/SIDA au Burundi

Le premier cas de sida a été notifié au Burundi en 1983. Dès lors, un système de veille épidémique a été mis en place pour suivre lévolution de linfection par le Virus de lImmunodéficience Humaine dans le pays. Basé sur la surveillance sentinelle dans les sites de consultation prénatale, les études de cohorte, la séroprévalence auprès de la population générale, la surveillance des comportements à risque dinfection à VIH, des IST et la notification des cas de SIDA dans les formations sanitaires publiques, privées, associatives et agrées, ce système a permis depuis moins dune vingtaine dannées, dapprécier lampleur de lépidémie et dy apporter les réponses adéquates[5].

Il existe uniquement trois modes de transmission du VIH :

- la voie sexuelle lors de rapports vaginaux, buccaux ou anaux non protégés

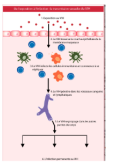


Figure 1.1: Pénétration du VIH par voie sexuelle[6]

- La voie sanguine, lorsquil y a échange de sang.

- La transmission de la mère à lenfant pendant la grossesse, l'accouchement et lallaitement.

Limportance de linfection a été évaluée dans la population générale grâce à trois enquêtes nationales de séroprévalence réalisées respectivement en 1989-90, en 2002 et en 2007. La première enquête denvergure nationale fut conduite en 1989 auprès des adultes âgés de 15-44 ans et a révélé des séroprévalences de 1% dans les zones rurales, de 14.7% en zone

semi-urbaine et de 15.2% en zone urbaine. La deuxième enquête nationale de séroprévalence a été réalisée en 2002 auprès 5.569 personnes âgées de 12 ans et plus. Cette enquête a montré une prévalence nationale du VIH égale à 3.2%. Selon lEnquête Démographique et de Santé réalisée en 2010, la prévalence globale du VIH dans la population âgée de 15 à 49 ans est de 1,4% ; elle est de 1% chez les hommes à 1,7% chez les femmes [7].

1.3 Adhérence au traitement ARV

Ladhérence au traitement ARV est un des principaux facteurs de succès thérapeutique sur le plan individuel et de succès des programmes de traitement ARV. Un taux dadhérence supérieur ou égal a 95% saccompagne dune très bonne réponse thérapeutique à la fois clinique, immunologique et virologique. Les autres facteurs dadhérence au traitement sont liés à la facilité de la prise ; deux prises par jour, au mieux une seule prise par jour, peu de comprimés et sans contrainte par rapport à la prise alimentaire. Lobtention dun niveau élevé dadhérence au traitement est étroitement liée à léducation pré-thérapeutique, doù limportance des consultations dobservance avant de débuter le traitement ARV.[8]

La consultation dobservance doit donner des informations sur la maladie VIH, les signes cliniques, le bénéfice et les effets secondaires des ARV choisis et comment les médicaments doivent être pris. Ces consultations dobservance doivent être renforcées pendant le traitement. Une attention particulière doit être portée aux enfants et adolescents.
Lévaluation clinique initiale comprend[9] :
• La détermination du stade clinique de la maladie.
• La détermination des conditions médicales ou physiologiques concomitantes (p.e tuberculose, VHC, VHB, maladies psychiatriques, grossesse).
•Le poids.

Lévaluation biologique initiale comprend[10] :

• La confirmation du statut sérologique au VIH.
• La mesure du taux de CD4 .
• La mesure du taux dhémoglobine si le traitement par AZT est envisagé .
• Le dosage de lurée et de la créatinine en cas dutilisation du TDF.
• Un test de grossesse chez la femme en âge de procréer si le traitement par EFV est envisagé.
• La recherche de la tuberculose et des autres infections opportunistes sil y a une suspicion clinique.
•Le dosage des transaminases en cas de co-infections VHB et VHC.

1.4 Position du problème

Depuis quelques années (depuis le milieu des années 90), on a assisté à lapparition de nouvelles approches scientifiques dans la lutte contre le VIH. Ces approches, essentiellement biomathématiques, allient à la fois des outils biomédicaux à des outils mathématiques, ceci était dans le but de mieux comprendre certaines caractéristiques de linfection qui sont jusquaujourdhui mal connues. Pour cela, il y a pas mal de problématiques qui s'observent dans la société humaine. Cependant, beaucoup de techniques sanitaires, d'informations médicales ou de méthodes thérapeutiques d'éradiquer le VIH d'un patient infecté ou d'aider le corps infecté à contrôler l'infection reconnaissent certaines imperfections. Par conséquent, comment peut-on maintenir l'entretien thérapeutique des patients infectés?

C'est dans cette perspective que notre travail de recherche sinscrit dans ce nouveau courant pluridisciplinaire pour contribuer à donner une bonne compréhension , une analyse mathématique et des directives afin de mieux appréhender linfection VIH pour un patient infecté.

1.5 Objectif global

Notre approche primordiale consiste à modéliser lévolution des dynamiques de linfection dans le but de prédire son évolution chez le malade.

1.6 Objectifs spécifiques

Notre travail est d'identifier l'interaction entre le système immunitaire et le VIH via la prise en charge thérapeutique des antirétroviraux pour un malade.

Utilisation rationnelle des médicaments antirétroviraux afin de diminuer la mortalité et la morbidité liées à linfection VIH tout en améliorant la qualité de vie des patients séropositifs.

1.7 Matériels et méthodes

Il sagit dune étude prospective qui consiste dans la compréhension de la structure du système étudié, et donc dans l'identification des variables clés. Elle consiste également à se projeter dans l'avenir, à explorer des futurs possibles. Cette étude portant sur une série de 202 patients infectés par le VIH, qui sont également sous le traitement des ARV.

Pour bien répondre à nos objectifs, nous avons collecté les données de charge virale pour chaque individu dans un cohorte de suivi des PVVIH. Le recueil des données cliniques et biologiques des patients sest fait à partir des dossiers médicaux, des registres dhospitalisation ainsi que les résultats des bilans biologiques sanguins relevés au niveau des laboratoires. Les renseignements recueillis ont été notés sur une fiche dexploitation (Annexe 1). Ces données seront traitées numériquement à laide du logiciels Phyton afin de trouver les résultats expérimentaux avec des preuves cliniques.

Cependant, notre travail sera réparti en étapes suivantes: Le premier chapitre est l'introduction générale, le second chapitre traitera la modélisation de l'interaction du système immunitaire et l'infection du VIH: Nous allons donner la structure, les processus biologiques et biomédicaux de linfection du VIH tout en construisant le modèle. Le troisième chapitre concerne la simulation numérique et discussion des résultats et enfin la conclusion et perspectives , références.

Chapitre 2

MODELISATION DE L'INTERACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET L'INFECTION DU VIH

2.1 Généralités sur le VIH et le système immunitaire

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus, c'est-à-dire qu'il possède un génome composé d'ARN et non d'ADN comme pour la plupart des organismes vivants. Pour se répliquer ,le VIH doit donc se retro-transcrire son ARN en ADN viral. Ce processus de réplication se fait essentiellement par le biais des cellules du système immunitaire particulièrement les lymphocytes T CD4. Cependant,le système immunitaire est un ensemble complexe d'organes, de cellules et de molécules. Il est responsable des défenses de l'organisme contre les agents infectieux. Les principaux composants du système immunitaire auxquels nous allons nous intéresser sont les lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T CD4 (ou T4), appelés aussi lymphocytes T helpers (Th) ou T auxiliaires, sont les cellules responsables de la coordination et de lactivation de la réaction immunitaire.

Ces cellules sont aussi produites par le thymus et possèdent des protéines CD4 sur leurs membranes. Ces cellules helpers, comme leur nom lindique, sont la clef du système immunitaire. Elles aident au déclenchement de la réaction et de la réponse immunitaire en cas dinfection. Après contact avec un antigène, les T4 sactivent, entrent en prolifération et orientent la réponse immunitaire vers:

Une immunité dite à médiation cellulaire pour une destruction directe des cellules infectées

Une immunité dite à médiation humorale pour une production danticorps

En détruisant les T4, le VIH inhibe le mécanisme de défense immunitaire à sa source. Toute activation des principales défenses immunitaires devient donc impossible.

2.2 Structure du VIH

Le VIH est constitué dune enveloppe issue de la membrane de la dernière cellule quil a infectée, dune capside et dun matériel génétique sous forme de deux brins dARN séparés, associés notamment à des molécules dune enzyme appelée transcriptase inverse. Lenveloppe du VIH porte des protéines spécifiques, plus précisément des glycoprotéines. Ces derniers sont notamment :

Les glycoprotéines 120 (gp 120) qui sont des molécules de surface permettant la reconnaissance et la fixation du VIH à ses cellules-cibles (lymphocytes T-CD4 et macrophages), par lintermédiaire des récepteurs CD4 de celles-ci.

Les glycoprotéines 41 (gp 41), qui traversent lenveloppe de part en part, permettent quant à elles, après la fixation, à lenveloppe du VIH de fusionner avec la membrane de la cellule-cible.

La capside est une coque de protéines qui renferme le matériel génétique et qui souvre lors de la fusion du virus avec sa cellule-cible, pour libérer le génome viral dans le cytoplasme de cette dernière.

A lintérieur de la capside, les deux brins dARN qui constituent le matériel génétique du virus sont associés à une enzyme, la transcriptase inverse (ou reverse transcriptase). Cette enzyme a pour fonction, après infection de la cellule-cible, de transcrire lARN viral en ADN, qui est ensuite intégré à lADN de la cellule.

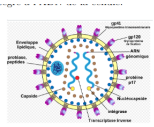


Figure 2.1: Structure du VIH[10]

2.3 Cycle du VIH

Le virus du SIDA présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire: les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine membranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir

CD4 (reconnu par la protéine gp 120 du virus), ainsi que dautres protéines membranaires (les co-récepteurs).

A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans les lymphocytes. Ces dernières jouent un rôle central dans la pathogenèse de linfection par le virus de limmunodéficience humaine (VIH). Chez les patients infectés, virémies, les lymphocytes T CD4 sont la cible directe du virus, qui sy multiplie intensément au cours de la phase aiguë de la maladie[11]. Par la suite, durant la phase de latence clinique, les lymphocytes T CD4 non infectés sont indirectement touchés : ils sont activés, deviennent anergiques puis disparaissent par apoptose ce qui aggrave la lymphopénie T CD4 provoquée par la destruction virale.

Une fois dans le cytoplasme, lARN du virus est rétro transcrit en ADNc double brin. Cet ADNc pénètre dans le noyau, et sintègre au génome de la cellule hôte. Lexpression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent de la cellule, en sentourant au passage dune membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de lorganisme infecté. Il est à noter que lexpression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.

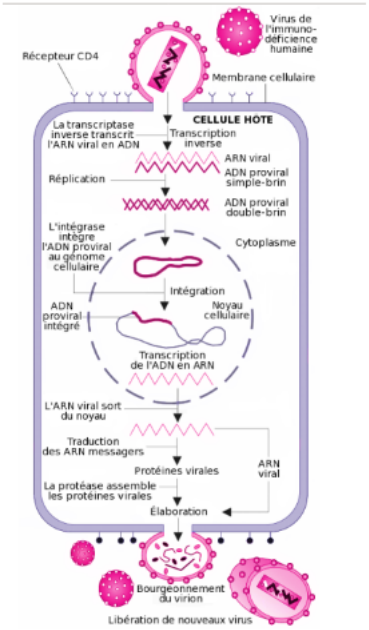


Figure 2.2: Cycle de réplication du VIH[12]

1 ^{o} La phase dattachement. Le virus, grâce à la protéine gp 120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.

2 ^{o} La phase de fusion et de pénétration. La protéine gp 41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (lARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.

3 ^{o} La phase de transcription inverse de lARN viral. Cet ARN viral est rétro transcrit en ADN viral grâce laction dune enzyme : la transcriptase inverse.

4 ^{o} La phase dintégration de lADN viral. LADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce laction dune enzyme : lintégrase. Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.

5 ^{o} La phase de traduction. Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.

6 ^{o} La phase de clivage et dassemblage des protéines virales. Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions. Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme : la protéase.

7 ^{o} La phase de libération des nouveaux virions. Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant dêtre libérés dans lorganisme pour un nouveau cycle viral.

Les cellules T CD4 ne sont pas les seules cibles du virus. Les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, les macrophages et même certaines cellules cérébrales sont aussi des cibles et peuvent constituer des réservoirs potentiels de virus. Ces cellules portent sur leurs membranes la protéine CD4. Le VIH, de par ce mode de réplication, est responsable de la lyse des cellules CD4. Ceci conduit le malade vers une immuno-dépression sévère (due à la baisse du taux de CD4), puis vers la phase sidatique qui se caractérise par lapparition des maladies opportunistes.

2.4 Evolution du VIH

2.4.1 Introduction

On distingue 3 phases lors dune infection par le virus du SIDA :

1 ^{o} La primo-infection : juste après la contamination par le VIH, le nombre de virus présents (= charge virale) augmente fortement, puis diminue rapidement, du fait de la réponse du système immunitaire ;

2 ^{o} La phase asymptomatique : lindividu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie, et le nombre de virus naugmente que très légèrement ; mais le nombre de variants augmente fortement... Malgré le contrôle de la maladie par le système immunitaire,les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus ;

3 ^{o} Le SIDA : le système immunitaire est débordé ; le nombre de virus augmente fortement (mais le nombre de variants se limite aux plus efficaces) ; les symptômes apparaissent.

Parallèlement à lévolution de linfection, un certain nombre de paramètres varie : la quantité de CD4 (correspondant au nombre de lymphocytes elle diminue donc pendant la phase asymptomatique), la quantité dARN viral (correspondant au nombre de virus), et les anticorps anti-VIH. Ces derniers montrent la réaction du système immunitaire face à linfection par le VIH. Ils apparaissent lors de la primo-infection (qui dure de 3 à 8 semaines).

2.4.2 Évolution de la charge virale et du système immunitaire au cours de l'infection par le VIH.

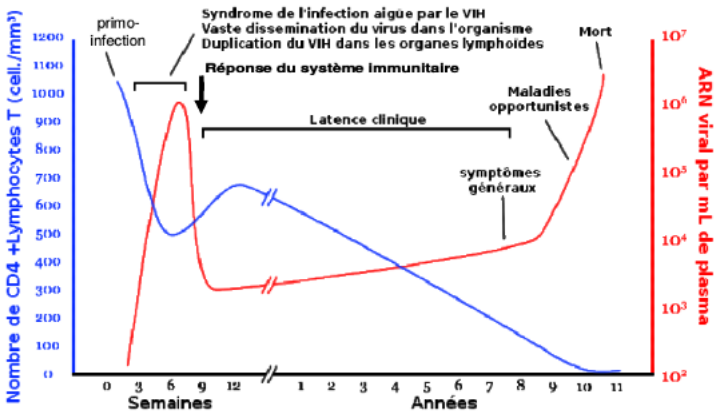


Figure 2.3: Évolution de la charge virale et du système immunitaire au cours de l'infection par le VIH.[13]

Chez un patient séropositif, l'évolution chronologique du nombre de lymphocytes T CD4+ (courbe bleue) et de la charge virale (courbe rouge) montre qu'il existe plusieurs phases au cours de l'infection. Le virus se multiplie rapidement dans les premières semaines (phase clinique aiguë), puis la réponse du système immunitaire contient l'infection et marque le début d'une phase de latence pouvant durer plusieurs années. Cependant, le nombre de lymphocytes T CD4+ continue à décroître, et en dessous d'un certain seuil, la phase SIDA se déclare. La déplétion du système immunitaire permet à des maladies opportunistes de survenir, celles-ci pouvant conduire au décès du patient. Les principales infections opportunistes liées au VIH sont : la toxoplasmose, la pneumocystose, la cryptococcose, l'infection à CMV (cytomégalovirus), le sarcome de Kaposi, l'infection à mycobactéries certaines mycoses. L'apparition d'une maladie opportuniste marque l'entrée dans le stade sida[14].

2.5 Les thérapies antirétrovirales

Les inhibiteurs existant permettent de bloquer la transcriptase inverse, la protéase, lintégrase ainsi que dempêcher le mécanisme de fusion permettant au virus dentrer dans les cellules cibles.

Les différentes classes dARV (antirétroviraux) utilisées contre le VIH agissent aux différents stades du cycle de vie du virus. Les antirétroviraux les plus répandus sont principalement [15].

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse.

Les inhibiteurs de protéase.

Les inhibiteurs de l'intégrase.

2.5.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (RTI)

Ces inhibiteurs agissent au stade 3 du cycle de vie du virus en bloquant lactivité de la transcriptase inverse . Il existe deux classes dinhibiteurs de la transcriptase inverse selon leur mode daction dans lorganisme :

les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI),

les inhibiteurs non-nucléosidiques (INNTI).

De manière générale, on adoptera la nomenclature anglaise nRTI (Reverse Transcriptase Inhibitor) pour désigner les inhibiteurs nucléosidiques et nnRTI pour les inhibiteurs non-nucléosidiques. La notation RTI sera utilisée pour désigner ces deux classes dinhibiteurs[16].

Tableau 2.1: Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Abbréviation	Nom international	Nom commercial	Sous-type
AZT	Zidovudine	Rétrovir	nRTI
ddI	Didanosine	Videx	nRTI
ddC	Zalcitabine	Hivid	nRTI
d4T	Staduvine	Zerit	nRTI
3TC	Lamivudine	Epivir	nRTI
ABC	Abacavir	Ziagen	nRTI
TDF	Tenofovir	Viread	nRTI
NVP	Nevirapine	Viramune	nnRTI
EFV	Efavirenz	Sustiva	nnRTI

2.5.2 Les inhibiteurs de l'intégrase

Lintégrase est lune des trois enzymes, avec la protéase et la transcriptase inverse, nécessaire à la réplication du VIH dans lorganisme. En bloquant cette enzyme, les inhibiteurs de lintégrase perturbent l'intégration de lADN du VIH dans lADN des lymphocytes CD4. Le raltégravir (ISENTRESS) et le dolutégravir (TIVICAY) sont les deux représentants de ce type de substance antivirale[17]. Ils sont utilisés en association avec dautres antirétroviraux.

2.5.3 Les inhibiteurs de la protéase (PI)

Les inhibiteurs de la protéase agissent au stade 6 du cycle de vie du virus en perturbant le processus de maturation des nouveaux virions. Les nouveaux virions ainsi formés sont donc défectueux et incapables dinfecter de nouvelles cellules. Une liste (non exhaustive) des PI les plus répandus est présentée dans la Table[20]

Tableau 2.2: Les inhibiteurs de la protéase

Abbréviation	Nom international	Nom commercial
APV	Amprénavir	Agenerase
TPV	Indinavir	Crixivan
RTV	Ritonavir	Norvir
ATZ	Atazanvir	Reyataz
NFV	Nelfavir	Viracept
SQV	Saquinavir	Invirase
LPV	Lopinavir+Ritonavir	Kaletra

2.6 Prophylaxie pré-exposition (PrEp: Pre-Exposition Prevention)

2.6.1 Introduction

Il sagit dune méthode de prévention du VIH par la combinaison de deux médicaments chez une personne séronégative mais qui a des comportements à risque de contracter le VIH. La prise des médicaments antirétroviraux permet de réduire ce risque de transmission du VIH. Les deux médicaments antirétroviraux utilisés en association sont le ténofovir (TDF) et lemtricitabine (FTC)[21].

Tableau 2.3: Prophylaxie pré-exposition [22]

	Prophylaxie Post Exposition	
	Schèma préférentiel	Schèma alternatif
adultes et adolescents	TDF + 3TC + DTG	TDF + 3TC +LPV/r (ou ATV/r ou RAL)
Enfants de 10 ans	AZT + 3TC + DTG	ABC + 3TC ou TDF + 3TC (ou FTC) +LPV/r(ATV/r ou RAL)

2.6.2 La charge virale

Le traitement ARV permet de stopper lévolution de linfection du VIH vers le SIDA-maladie. Une évaluation clinique minutieuse doit être faite à la recherche des infections ou affections liées au VIH. Cette évaluation permet entre autres de classer le patient en stade clinique. En particulier, il est utile avant ou en début du traitement d'évaluer l'état immunitaire du patient au moins une fois après contrôle de linfection, une année ou deux après le début du traitement pour évaluer le niveau ou la qualité de récupération immunologique sous traitement.

Chez les personnes sous ARV, un test de mesure de la charge virale reste lapproche privilégiée pour évaluer lefficacité du TAR et le diagnostic précoce de léchec thérapeutique, en plus du suivi clinique. La charge virale est la quantité de virus présent dans le sang circulant. Mesurer la charge virale permet d'évaluer la sévérité de l'infection et l'efficacité des traitements contre le VIH.Lorsqu'une personne vivant avec le VIH suit une thérapie antirétrovirale efficace, sa charge virale baisse tellement qu'elle devient indétectable (moins de 50 copies par millilitre de sang). Dans le cas contraire la charge virale est détectable.

Pour bien contrôler l'infection du VIH et le traitement thérapeutique, il est très important de suivre scientifiquement les consignes cliniques. C'est dans cette perspective que la modélisation mathématique en épidémiologie joue un rôle crucial dans le but de prédire et de prévenir l'infection du VIH.

2.7 Modélisation de l'évolution des dynamiques de l'infection du VIH

Le VIH infecte les cellules qui portent la protéine de surface cellulaire CD4 ainsi que d'autres récepteurs appelés corécepteurs. Les cellules qui sont sensibles à l'infection par le VIH sont appelées cellules cibles. La fonction immunitaire est mesurée par le nombre de cellules T CD4+, qui sont les plus abondantes dans les globules blancs du système immunitaire. Pour une personne normale, le nombre de cellules T CD4+ est compris entre 800 et $1200 mm^3$ [17]. Lorsque ce nombre de cellules atteint 200 mm^3 ou moins chez un patient infecté par le VIH, alors la personne est classée comme ayant le SIDA , qui

est le stade le plus avancé de l'infection par le VIH. La modélisation mathématique des processus biologiques et biomédicaux a pour but de mieux comprendre les phénomènes complexes et souvent mal compris de ces bio-processus.

Plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour comprendre les comportements dynamiques du VIH et des cellules T CD4+, progression de la maladie et effet du traitement antirétroviral. Les aspects biologiques et biomédicaux de linfection VIH développés ci-haut nous permettront de mieux appréhender la modélisation mathématique de linfection du VIH et les lymphocytes CD4.

Bien que les résultats obtenus ne constituent pas une solution définitive au problème, ils contribuent théoriquement à sa compréhension, à sa description, aux directives du traitement thérapeutique d'un patient infecté. Par conséquent,l'analyse de stabilité du modèle permet de conclure des conditions sur les paramètres qui garantissent la réduction de la charge virale à des niveaux indétectables, réduisant fondamentalement la valeur de numéro de reproduction de base R_0 . Cette réduction peut être obtenue avec un traitement antirétroviral adéquat.

2.8 Formulation du problème

Dans plusieurs sociétés humaines, on observe des imperfections liées à la manque de compétences suffisantes pour lutter contre les maladies infectieuses en particulier le VIH/SIDA. L'entretien social, thérapeutique et le contrôle médical de l'évolution de l'infection des corps infectés pour certains patients infectés du VIH nécessitent une certaine amélioration. Notre approche consistera alors à modéliser lévolution des dynamiques de linfection (essentiellement la dynamique de la charge virale, du taux de cellules CD4+) dans le but de prédire son évolution chez le malade. Cela nous conduit à réaliser la description du système immunitaire, son interaction avec le VIH et le déclin des cellules T CD4+ via la prise en charge thérapeutique des antirétroviraux pour un malade. Tout cela sera conceptualisé à l'aide d'une formulation d'un modèle mathématique.

2.8.1 Présentation du modèle mathématique

La formulation de ce modèle est basée sur la dynamique prédateur-proie, tout en supposant qu'une augmentation de la charge virale dépend du nombre de cellules T infectées qui meurent plus tard. C'est une considération légitime en raison du taux de réplication élevé du virus. On suppose que les cellules infectées sont instantanément activées et produisent des particules virales.
Elle consiste à construire un modèle d'un système réel et à conduire des expériences

sur ce modèle afin de comprendre le comportement de ce système et d'en améliorer les performances[18]. Le meilleur modèle est celui qui est à la fois simple et cohérent avec l'objectif.

Le modèle que nous allons introduire identifie l'évolution de la dynamique du VIH et des lymphocytes T CD4+ comporte principalement trois variables. Ces derniers sont: T(t) les cellules T CD4+ non infectées, $T^*(t)$ les lymphocytes T CD4+ infectées et V(t) la charge virale. Il sera également constitué par d'autres paramètres pour mieux concrétiser le sens du phénomène. ces paramètres peuvent être: s est le taux de production naturelle des lymphocytes T CD4+, d est le taux de mortalité naturelle des lymphocytes T CD4+ non infectées, k est la vitesse à laquelle ils s'infectent, δ est le taux de mortalité des lymphocytes T CD4+ infectés, p est la charge virale produite à partir de cellules infectées à un taux, c est la charge virale qui meurt au rythme. Sachant que les lymphocytes CD4+ T sont créées à un taux s à partir de la source comme précurseurs dans le thymus et la moelle osseuse.

2.8.2 Le modèle mathématique de base

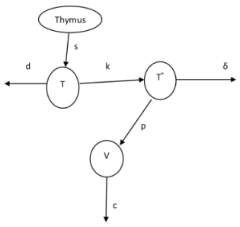


Figure 2.4: Le modèle mathématique de base

Tableau 2.4: les variables et les paramètres et leurs significations biologiques ou biomédicales

Variables d'état et paramètres	significations biologiques ou biomédicales
T	Concentration de lymphocytes T CD4 non infectés
T^*	Concentration de lymphocytes T CD4+ infectés
V	Charge virale
s	le taux de production naturel des lymphocytes T CD4+
d	le taux de mortalité naturelle des lymphocytes T CD4+ non infectées
k	la vitesse à laquelle ils s'infectent
δ	Taux de mortalité naturelle des lymphocytes T CD4 infectées
p	la charge virale produite à partir de cellules infectées à un taux
c	la charge virale qui meurt au rythme

A partir de ce modèle, on pourrait en déduire les équations différentielles suivantes.

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - dT - kVT \\ \frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \\ \frac{dV}{dt} = pT^* - cV \end{cases} \tag{2.1}$$

En l'absence d'infection par le VIH, la dynamique des cellules T CD4+ saines est regie par l'équation

$$\frac{dT}{dt} = s - dT + rT\left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right),$$

Ainsi, la stabilité à un niveau T_0 est donnée par l'équation

$$\frac{dT}{dt} = s + rT_0\left(1 - \frac{T_0}{T_{max}}\right) - dT_0 = 0$$

en résolvant cette équation, on a

$$T_0 = T_{max}\left[(r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4sr}{T_{max}}}\ \right]$$

On ne considère qu'une valeur de T_0 car l'autre est négative. Ainsi, lorsqu'il n'y a pas d'infection par le VIH, les personnes en bonne santé, leur concentration en lymphocytes

T devient stable à un niveau T_0 qui est donné par

$$T_0 = T_{max}\left[(r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4sr}{T_{max}}}\ \right]$$

2.9 Positivité des solutions

Lemme 2.1 *Les solutions exactes $(T(t), T^*(t), V(t))$ du système (2.1) avec les conditions initiales $T(0) > 0, T^*(0) > 0$ et $V(0) > 0$ sont positifs pour tout $t > 0$.*

Preuve 2.1 *Avec les conditions initiales données, nous devons prouver que les solutions du système sont positives, si non, on suppose qu'il y a une contradiction :*

- *Il existe un premier temps t_1 tel que*

$$T(t_1) = 0, T^{'}(t) < 0, T^*(t) \geq 0, V(t) \geq 0, o < t < t_1$$

- *Il existe un second temps t_2 tel que*

$$T^*(t) = 0, T^{*'}(t_2) < 0, T(t) \geq 0, V(t) \geq 0, 0 < t < t_2$$

- *Il existe un troisième temps t_3 tel que*

$$V(t_3) = 0, V^{'}(t_3 < 0, T(t) \geq 0, T^*(t) \geq 0, 0 < t < t_3$$

Dans le premier cas, de l'équation (2.1) du système, on a

$$T^{'}(t) = s + bT^*(t_1) > 0,$$

ce qui est une contradiction, on a T(t)>0 pour tout t>0.
Dans le second cas de l'équation (2.2) du système , nous avons $T^{*'}(t_2) = kT(t_2)T(t_2)$ geqslant0, ce qui est une contradiction, donc on a T (t)> 0 pour tout $t > 0$. De même on peut montrer que V(t) > 0 pour tout $t > 0$. Ainsi, les solutions $T(t), T^*(t), V(t)$ du système sont positives pour tout $t > 0$.

Maintenant, nous pouvons calculer le nombre de reproduction de base du modèle en utilisant la méthode matricielle de nouvelle génération. Biologiquement, pour notre cas, le nombre de reproduction de base indique le nombre de cellules T CD4+ nouvellement infectées qui apparaissent à partir de n'importe quelle cellule infectée alors que presque toutes les cellules ne sont pas infectées.

2.10 Calcul du nombre de reproduction de base(R_O)

Soit $X = (T^*, V, T)$, alors le système (2.1)(2.3) peut s'écrire sous la forme

$$\frac{dX}{dt} = F(X) - V(X)$$

où F(X) est le taux d'apparition de nouvelles infections, V(X) est le taux de transfert des individus

$$F(X) = \begin{pmatrix} kVT \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} et \;\; V(X) = \begin{pmatrix} (b+\delta)T^* \\ (cVT - N\delta T^* \\ kVT + dT - bT^* - s - rT + \frac{rT^2}{T_{max}} \end{pmatrix}$$

Les matrices jacobiennes de F(X) et V(X) à l'équilibre sans infection E_0 sont respectivement,

$$DF(E_0) = \begin{pmatrix} f_{2\times 2} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} et \quad DV(X) = \begin{pmatrix} 0 & v_{2\times 2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ -b & kT_0 & d - r + \frac{rT_0}{T_{max}} \end{pmatrix} \tag{2.2}$$

où $f_{2\times 2} = \begin{pmatrix} 0 & kT_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$ et $v_{2\times 2} = \begin{pmatrix} b+\delta & 0 \\ -N\delta & c \end{pmatrix}$

Pour cela, fv^{-1} est la matrice de la nouvelle génération du système (2.1) et le nombre de reproduction de base est donné par son rayon spectral.
Ainsi,

$$fv^{-1} = \frac{1}{c(d+\delta)} \begin{pmatrix} kN\delta T_0 & kT^0(b+\delta \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \tag{2.3}$$

et il s'ensuit que le rayon spectral est

$$\rho(fv^{-1}) = \frac{kN\delta T_0}{c(b+\delta)}. \tag{2.4}$$

Par conséquent, le nombre de reproduction de base du modèle (2.1)-(2.3) est:

$$R_0 = \frac{kN\delta T_0}{c(b+\delta)}. \tag{2.5}$$

Le R_0 dépend principalement de trois facteurs :

- ▷ la durée de la contagiosité après infection ;
- ▷ la probabilité dune infection après un contact entre une personne infectée et une personne susceptible ;

▷ la fréquence des contacts humains.

Si celui-ci reste inférieur à 1, lagent pathogène infectera moins dune personne en moyenne par cas, et finira par disparaître. En revanche, si le R_0 est supérieur à 1, cela signifie que le pathogène réussira à infecter davantage dhôtes, provoquant une épidémie. De plus,

- Si $R_0 > 1$, la croissance sera exponentielle, et l'épidémie va se propager. En général, plus la valeur de R_0 est grande, plus il est difficile de maîtriser l'épidémie ;

- Si $R_0 < 1$, la décroissance sera exponentielle et l'épidémie va s'éteindre.

Théorème 2.1 *Le point d'équilibre sans infection E_0 est localement asymptotiquement stable si $R_0 < 1$, localement stable si $R_0 = 1$ et instable si $R_0 > 1$.*

Preuve 2.2 *La matrice Jacobienne du système (2.1) à E_0 est*

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -d + r\left(1 - \frac{T_0}{T_{max}}\right) - \frac{rT_0}{T_{max}} & b & -kT_0 \\ 0 & -(b+\delta) & kT_0 \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix} \tag{2.6}$$

L'équation caractéristique de $J(E_0)$ est donnée par

$$(\lambda - a_1)(\lambda^2 + a_2\lambda + a_3) = 0 \tag{2.7}$$

où $a_1 = -d + r\left(1 - \frac{T_0}{T_{max}}\right) - \frac{rT_0}{T_{max}}, a_2 = b + \delta + c$ *et* $a_3 = (b+\delta)c - N\delta kT_0$
Une valeur propre de $J(E_0)$ est

$$-d + r\left(1 - \frac{T_0}{T_{max}}\right) - \frac{rT_0}{T_{max}} = -\frac{s}{T_0} - \frac{rT_0}{T_{max}} < 0, \tag{2.8}$$

en utilisant la première équation du système. Les parties réelles des deux autres valeurs propres ont un signe négatif si et seulement si

$$a_3 = (b+\delta)c - N\delta kT_0 > 0,$$

implique $\frac{N\delta kT_0}{(b+\delta)c} < 0$, *c'est à dire , $R_0 < 1$.*
Ainsi si $R_0 < 1$, alors toutes les valeurs propres sont négatives, donc E_0 est asymptotiquement stable. Si $R_0 = 1$, une valeur propre est 0 et donc E_0 est localement stable. Si $R_0 > 1$, une valeur propre de $J(E_0)$ est positive, donc E_0 est instable.

La pharmacothérapie correspond à l'utilisation optimale des médicaments qui sont reconnus comme efficaces dans le traitement ou la prévention de ladite maladie.

La thérapie antirétrovirale (ART) pour les patients infectés par le VIH entraîne une numération des lymphocytes T CD4, une reconstitution , une réduction de la charge

virale , charge réduite des infections opportunistes et une survie prolongée[19]. Lorsque les traitements avec des médicaments antirétroviraux puissants c'est à dire une combinaison des inhibiteurs, on observe chez les patients infectés par le VIH une baisse de la charge virale . Cette observation a permis de quantifier la dynamique de la production et de l'élimination du virus. En effet, le traitement médicamenteux représente une perturbation de l'équilibre en arrêtant la production de nouveau virus.Pour maintenir une réponse à long terme, les modèles prédisent, et l'expérience le confirme, qu'une thérapie combinée est nécessaire. Étant donné que les inhibiteurs de la RT, de l'intégrase et de la protéase sont tous disponibles, la plupart des thérapies combinées utilisent les trois types d'inhibiteurs afin de bloquer le cycle de vie viral à deux points indépendants. Une différence entre le modèle des cellules à longue durée de vie et le modèle des virions piégés est que les virions libérés par les tissus seraient des virions piégés avant le début de la thérapie et devraient donc être infectieux plutôt que non infectieux.

Pour mieux appréhender lefficacité de ces résultats théoriques détaillés ci-haut, il convient de faire une certaine analyse biomédicale Pour y accéder , nous devons collecter les données cliniques des personnes déjà infectées qui sont sous traitement thérapeutique des ARV et les traiter numériquement à laide des logiciels Excel, Phyton afin de trouver les résultats expérimentaux avec des preuves cliniques.

Chapitre 3

SIMULATION NUMERIQUE ET DISCUSSIONS DES RESULTATS

La simulation numérique est une représentation de phénomènes physiques complexes rendue possible grâce à une série de calculs et un modèle mathématique comportant des équations différentielles. L'objectif de la simulation des procédés est de prédire comment un procédé défini se comporterait réellement dans un ensemble donné de conditions de fonctionnement, et ainsi de trouver les conditions optimales pour un procédé examiné. Les simulations numériques scientifiques reposent sur la mise en uvre de modèles théoriques.

3.1 Description des données

Le Programme National de Lutte contre le Sida (PNLS) est chargé de faire un suivi médical, social et préventif pour l'infection du VIH. Le dépistage du VIH est la porte dentrée aux services de prévention, de traitement et de soins de linfection, ainsi que dautres services de soutien. Pour cela, les personnes testées positives seraient conseillées de regagner le traitement thérapeutique antirétroviral. C'est dans cette perspective que les patients infectés sont traités dans certains Hôpitaux, Centres Médicaux, etc. Chaque patient infecté admis dans l'un de ces derniers doit avoir un dossier médical et un registre d'hospitalisation. Par conséquent, chaque patient sous TAR doit faire un test chaque année pour reconnaître l'évolution de la charge virale afin de savoir que la charge virale est détectable ou indétectable. Pour réaliser notre étude , nous avons établi une fiche d'identification du suivi médical d'un patient infecté au sein d'Association Burundaise des malades vivants avec le VIH. Nous avons collecté les données qui indiquent principalement l'évolution de la charge virale depuis 2017 à 2020 pour chaque patient.

3.2 Traitement des données

3.2.1 Introduction

Le traitement de données ou traitement électronique des données renvoie à une série de processus qui permettent d'extraire de l'information ou de produire du savoir à partir de données brutes. Pour bien appréhender nos données, nous allons exprimer une variable en fonction de l'autre selon la catégorie considérée:

3.2.2 Répartition moyenne de l'évolution de la charge virale des patients sous traitement des ARV en fonction d'âges

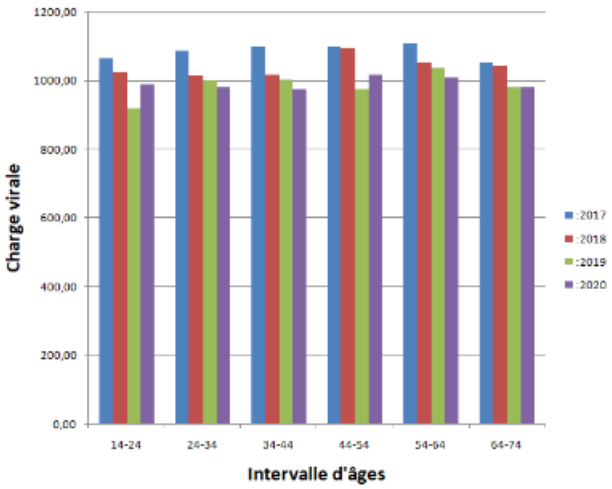


Figure 3.1: Evolution de la charge virale en fonction d'âges de 202 patients infectés sous traitement des ARV de 2017 à 2020

3.3 Ajustement du modèle mathématique

3.3.1 Introduction

Le tableau ci-dessous contient des paramètres et des valeurs de ces paramètres pour détecter la simulation. Ces dernières sont conçues de la littérature ou des estimations objectives. Pour notre cas, nous allons utiliser le langage de programmation en python pour bien appréhender les simulations et les approximations ses solutions. Par conséquent, les valeurs initiales proposées comme conditions initiales des états sont : $T_0 = 1000$, $T_0^* = 1600$,$V_0 = 2400$

Tableau 3.1: les variables et les paramètres et leurs significations biologiques ou biomédicales

Paramètres	valeurs des paramètres
s	le taux de production naturel des lymphocytes T CD4+ est 5.24
d	le taux de mortalité naturelle des lymphocytes T CD4+ non infectées est 0.181
k	la vitesse à laquelle ils s'infectent est 0.14
δ	Taux de mortalité naturelle des lymphocytes T CD4 infectées est 0.012
p	la charge virale produite à partir de cellules infectées à un taux est 0.8
c	le taux de la charge virale qui meurt au rythme est 0.3

3.3.2 Ajustement du modèle aux données cliniques du VIH aux patients infectés sous traitement des ARV.

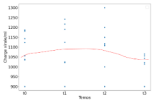


Figure 3.2: Ajustement du modèle aux données cliniques du VIH aux patients infectés sous traitement des ARV.

Discussion des résultats

Pour la figure 3.1 : En analysant ce graphique, nous constatons que la tranche dâge où la charge virale est plus détectable dans notre série en 2017 est la tranche dadulte jeune de 24 à 34 ans, de 14 à 24 ans, de 24 à 34 ans mais aussi de 44 à 54 ans. Ce constant nous renseigne que les jeunes ignorent souvent leur statut sérologique. Pour cela, ils peuvent prendre des ARV tout en faisant des travaux fatiguant ou en faisant d'autres abus surtout l'ivresse, le sexe et le tabagisme . Cela pourrait perturber la prise régulière thérapeutique des ARV. C'est dans cette perspective que la charge virale augmente et devient détectable.

En 2018 , la charge virale détectable très élevée s'observe dans les intervalles de 54 à 64 ans et 44 à 54 ans. La cause de cette croissance de la charge virale est probablement due au non respect de de la prise des ARV selon les indications suggérées par le médecin. Une autre raison valable est que limmunité de ces personne de cet intervalle commence à s'affaiblir.

La figure 3.2 montre que le système tend vers léquilibre sans maladie selon l'approximation de la solution.

En effet, les études épidémiologiques soulignent que les facteurs socio économiques et physiologiques mal contrôlés sont à la base de la mauvaise utilisation des ARV. D'où alors l'évolution de la charge virale qui devient de plus en plus détectable, cela entraîne la faiblesse du système immunitaire. Pour bien appréhender la gestion de l'infection du VIH et du système immunitaire , il faut suivre le modèle épidémiologique et des prescriptions médicales.

CONCLUSION

Notre étude a pu montrer comment la modélisation épidémiologique a eu un impact sur notre compréhension de la pathogenèse du VIH. Avant que la modélisation ne soit appliquée de manière sérieuse, le SIDA était considéré comme une maladie lente dans laquelle le traitement pouvait être retardé jusqu'à l'apparition des symptômes, et les patients n'étaient pas surveillés de manière très agressive. Selon nos résultats théoriques, nous avons eu les opportunités de conceptualiser l'évolution de l'infection du VIH analytiquement. Cela nous a conduit d'expérimenter les données cliniques avec les logiciels(Excel, Python) afin de trouver les résultats numériques. Ces derniers ont permis de mieux appréhender l'évolution de la charge virale et des lymphocytes T CD4 chez un patient infecté. Des simulations numériques indiquent que le développement du VIH dans le corps peut être significativement inhibé si le traitement ARV est administré pendant une période plus courte. Pour cela, les résultats obtenus montrent que les méthodes épidémiologiques offrent une approche alternative pour analyser la dynamique du processus d'infection par le VIH.

Bibliographie

[1] D. Adama Ouattara, *Modélisation de linfection par le VIH, identification et aide au diagnostic, École Centrale de Nantes, 2006.*

[2] A. Atangana, *Computational Analysis of the Model Describing HIV Infection of CD4 + T Cells, University of the Free State, 2014.*

[3] J. Bukulu Sempa, *The effects of longitudinal HIV viral load exposure on Immune outcomes, Mortality, and Opportunistic infections in people on ART in sub- Saharan Africa,Stellenbosch University, 2017.*

[4] H. Dario Tora-Zapatra, *Mathematical model describing HIV infection with time-delayed CD4 T-cell activation , University of Pretoria, 2020.*

[5] K. Dehingia, *A study on an HIV pathogenesis model with different growth rates of uninfected and Infected CD4+T cells, Gauhati University, 2020.*

[6] P. DELOBEL, Prise en charge thérapeutique de linfection VIH, Université Catholique de Bruxelle, 2010.

[7] A. M. Elaiw, *Mathematical modeling of HIV/HTLV co-infection with CTL-mediated immunity, King Abdulaziz University, 2020.*

[8] T. Hraba, *A mathematical model of HIV infection: The role of CD4+ lymphocytes, Academy of Sciences of the Czech Republic, 1990.*

[9] B. Jyoti Nath, *Analysis of the dynamics of a mathematical model for HIV infection,Gauhati University,2021.*

[10] K. Kasim, *Basic Concepts of Modern Epidemiology: Epidemiology and Research, Al-Azhar University, 2012.*

[11] P. Kumar Roy,*Long term dynamics in a mathematical model of HIV-1 infection with delay in different variants of the basic drug therapy model ,Nonlinear Analysis, Hassan II University , 2013.*

[12] C. LAOUENAN, *Modélisation des maladies émergentes et infectieuses, Université de Bamako, 2018.*

[13] K. Morehead, An introduction to epidemiology, University School of Medicine, 2014.

[14] H. Moog, *Mathematical modeling of HIV dynamics after antiretroviral therapy initiation, Argentina, 2014.*

[15] M. Mrabet, *Introduction à lépidémiologie,Université de Toulouse, 2012.*

[16] T. NDIKUMANA, *Plan stratégique national de lutte contre le SIDA au Burundi Bujumbura, 2016.*

[17] T. NDIKUMANA, *Directives nationales pour la prévention et le traitement du VIH au Burundi, Bujumbura, 2020.*

[18] W. Nelson, *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in Vivo, JSTOR, 2014.*

[19] L. RONG ,*Mathematical analysis of age-structured HIV-1 dynamics with combination antiretroviral therapy ,Society for Industrial mathematical and Applied Mathematics, 2007.*

[20] M. Santoro , *Mathematical modelling of HIV-1 dynamics in vivo, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, 2009.*

[21] J. Schoenbach , *Understanding the fundamentals of epidemiology an evolving, University of North Carolina at Chapel Hill, 2000.*

[22] N. E. Tarfulea, *A mathematical model for CTL effect on a latently,infected cell inclusive HIV dynamics and treatment, Purdue University Northwest, 2017.*

ANNEXES

Tableau 3.2: Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV

	Age	Sexe	Matr	Stade	ARV	det017	ind017	det018	ind018	det019	ind019	det 020	ind 020
1	14	F	MARIE	2	TLD	1085		1035		900	<1000	1065	
2	14	F	MARIE	4	TLD	1182		1217		900	<1000	1024	
3	14	F	MARIE	3	TLD	1243		1242		900	<1000	1143	
4	15	M	CELIB	2	TDF	1056		1125		900	<1000	900	<1000
5	16	F	VEUVE	2	TLD	1104		1221		900	<1000	1032	
6	17	M	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1058		1256	
7	17	F	MARIE	2	TLD	1114		900	<1000	900	<1000	900	<1000
8	17	F	CELIB	1	TLD	1043		900	<1000	900	<1000	900	<1000
9	17	F	CELIB	2	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
10	18	M	CELIB	2	TLD	1201		900	<1000	900	<1000	900	<1000
11	18	F	MARIE	2	TLD	1156		900	<1000	900	<1000	900	
12	19	M	CELIB	1	TLD	1011		900	<1000	900	<1000	900	<1000
13	19	F	CELIB	3	TLD	1265		1165		900	<1000	900	<1000
14	20	M	MARIE	3	TLD	1123		1123		900	<1000	900	<1000
15	20	F	MARIE	4	TLD	1014		1082		900	<1000	1123	
16	21	M	MARIE	3	TDF	900	<1000	1200		900	<1000	1203	
17	21	M	MARIE	2	TLD	1035		900	<1000	900	<1000	900	<1000
18	22	M	MARIE	1	TLD	1204		900	<1000	1124		900	<1000
19	23	M	CELIB	2	TLD	900	<1000	1123		900	<1000	1131	
20	23	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
21	24	F	VEUVE	3	TLD	1121		1212		1145		900	<1000
22	25	M	MARIE	3	TLD	1025		900	<1000	900	<1000	900	<1000
23	25	F	CELIB	2	TLD	1169		1225		900	<1000	1069	
24	25	F	CELIB	2	TDF	1201		900	<1000	900	<1000	900	<1000
25	25	F	CELIB	2	TLD	1254		1221		900	<1000	900	<1000
26	26	M	VEUF	2	TLD	1101		900	<1000	1032		900	<1000
27	26	F	CELIB	2	TLD	1232		900	<1000	900	<1000	900	<1000
28	26	M	CELIB	2	TLD	1162		900	<1000	1017		1123	
29	27	F	CELIB	2	TLD	900	<1000	1201		1043		900	<1000
30	27	F	MARIE	3	TLD	1223		900	<1000	900	<1000	900	<1000
31	27	M	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1165		900	<1000
32	28	M	CELIB	3	TLD	1245		1165		900	<1000	900	<1000
33	28	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	1084		900	<1000	900	<1000
34	28	M	CELIB	2	TLD	1124		1124		900	<1000	1125	
35	29	M	MARIE	3	TDF	1011		1035		1132		1223	
36	29	F	CELIB	1	TLD	1022		900	<1000	1042		900	<1000
37	29	M	MARIE	2	TLD	1249		900	<1000	1108		900	<1000
38	29	F	CELIB	1	TLD	900	<1000	1265		1023		900	<1000
39	30	M	MARIE	1	TLD	1252		900	<1000	1232		900	<1000
40	31	M	MARIE	1	TLD	1114		900	<1000	900	<1000	1234	
41	31	M	MARIE	3	TLD	900	<1000	900	<1000	1034		1246	
42	32	F	MARIE	2	TLD	1089		1080		1107		900	<1000
43	32	M	CELIB	1	TLD	1098		1025		900	<1000	900	<1000
44	32	M	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1025		1265	
45	34	M	MARIE	2	TLD	1134		1240		900	<1000	1013	
46	34	F	VEUVE	3	TLD	1180		1149		1075		1063	
47	34	M	MARIE	2	TLD	1243		1213		900	<1000	900	<1000
48	35	M	CELIB	3	TDL	900	<1000	1023		1023		1028	
49	35	M	MARIE	1	TLD	1248		900	<1000	1124		900	<1000
50	35	M	CELIB	1	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
51	36	F	DIVORCE	2	TLD	1102		900	<1000	1021		900	<1000
52	36	M	MARIE	2	TLD	1201		1076		900	<1000	1048	
53	36	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
54	37	F	CELIB	2	TLD	1208		1114		1031		900	<1000
55	37	F	VEUVE	1	TLD	1012		900	<1000	1024		900	<1000
56	37	M	MARIE	1	TLD	1152		1025		900	<1000	900	<1000
57	37	F	CELIB	2	TDF	900	<1000	900	<1000	1123		900	<1000
58	38	M	MARIE	3	TLD	1235		900	<1000		<1000	1102	
59	38	M	MARIE	3	TLD	1210		1012		900	<1000	900	<1000
60	38	F	CELIB	2	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
61	38	F	CELIB	2	TLD	1021		900	<1000	1132		900	<1000
62	38	F	VEUVE	1	TLD	1014		900	<1000	1049		900	<1000
63	38	M	MARIE	1	TLD	1021		1047	<1000	1047		900	<1000
64	39	M	MARIE	3	TLD	1232		1231		900	<1000	1034	
65	39	F	VEUVE	2	TLD	1243		900	<1000	1123		900	<1000
66	39	M	MARIE	3	TDF	1124		1148		900	<1000	1043	
67	39	F	CELIB	1	TLD	1165		900	<1000	900	<1000	900	<1000
68	39	F	MARIE	1	TLD	1143		900	<1000	900	<1000	900	<1000
69	39	M	MARIE	3	TLD	1275		1242		1074		1143	
70	40	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1053		900	<1000
71	41	F	VEUVE	4	TDF	1123		1043		1175		1063	
72	41	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1202		1223	
73	41	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	1124		900	<1000	900	<1000
74	41	F	VEUVE	1	TLD	1022		900	<1000	900	<1000	900	<1000

Tableau 3.3: Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV

75	41	F	UNION LIBRE	3	TLD	1242		900	<1000	1248		1214	
76	41	F	CELIB	3	TLD	1112		1124		900	<1000	1027	
77	42	F	MARIE	3	TDF	1243		900	<1000	1024		1245	
78	42	F	MARIE	1	TLD	1104		900	<1000	900	<1000	1201	
79	42	F	MARIE	2	TDF	900	<1000	1215		1124		900	<1000
80	42	F	VEUVE	1	TD	1198		900	<1000	1321		900	<1000
81	42	F	MARIE	2	TLD	1031		1254		900	<1000	900	<1000
82	42	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	1165		900	<1000	900	<1000
83	42	M	CELIB	1	TLD	1214		900	<1000	1124		900	<1000
84	42	M	CELIB	2	TLD	1207		1072		900	<1000	1034	
85	42	M	CELIB	3	TLD	1243		1143		900	<1000	1234	
86	42	F	MARIE	1	TLD	1034		900	<1000	1012		900	<1000
87	43	F	CELIB	2	TLD	900	<1000	1124		1013		900	<1000
88	43	F	MARIE	2	TLD	1234		1112		1024		900	<1000
89	43	M	MARIE	2	TDF	1203		1135		900	<1000	1023	
90	43	F	VEUVE	2	TLD	1023		900	<1000	1232		900	<1000
91	43	F	MARIE	3	TLD	1235		900	<1000	1015		900	<1000
92	43	F	MARIE	2	TLD	1221		1221		900	<1000	1148	
93	44	M	MARIE	2	TLD	1184		900	<1000	900	<1000	1214	
94	44	M	MARIE	3	TLD	1248		1203		1186		900	<1000
95	44	M	MARIE	1	TLD	1021		1214		900	<1000	1174	
96	45	F	VEUVE	2	TLD	1243		900	<1000	1232		900	<1000
97	45	F	CELIB	1	TLD	900	<1000	1214		900	<1000	900	<1000
98	45	F	VEUVE	3	TLD	1272		1221	<1000	900	<1000	900	<1000
99	45	F	MARIE	2	TLD	1124		900	<1000	1134		900	<1000
100	46	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	1141		900	<1000	1128	
101	46	F	UNION LIBRE	2	TLD	900	<1000	1012		900	<1000	1038	
102	46	F	UNION LIBRE	1	TLD	900	<1000	1124		900	<1000	900	<1000
103	46	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	1056		900	<1000	900	<1000
104	46	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	1182		900	<1000	900	<1000
105	46	F	MARIE	3	TLD	1043		900	<1000	900	<1000	900	<1000
106	46	F	MARIE	2	TLD	1182		1172		900	<1000	1242	
107	47	F	MARIE	1	TLD	1102		900	<1000	1124		900	<1000
108	47	F	VEUVE	3	TLD	1234		1134		900	<1000	1242	
109	47	M	MARIE	1	TLD	1114		1234		900	<1000	900	<1000
110	47	F	CELIB	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1023		900	<1000
111	47	M	CELIB	1	TLD	900	<1000	1021		900	<1000	1214	
112	47	F	VEUVE	2	TLD	1221		900	<1000	1142		900	<1000
113	47	M	MARIE	2	TLD	1134		1205		1185		900	<1000
114	48	M	MARIE	1	TLD	900	<1000	1112		900	<1000	900	<1000
115	48	M	CELIB	2	TLD	1212		2284		900	<1000	900	<1000
116	48	M	CELIB	2	TDF	1142		1234		900	<1000	1172	
117	48	F	VEUVE	3	TDF	1085		900	<1000	1212		900	<1000
118	48	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1230		900	<1000
119	48	F	MARIE	2	TLD	1125		1279		900	<1000	900	<1000
120	48	M	UNION LIBRE	2	TLD	1174		1202		900	<1000	1118	
121	48	F	CELIB	2	TLD	1011		900	<1000	900	<1000	900	<1000
122	49	M	MARIE	3	TLD	1243		1232		1132		1032	
123	49	F	MARIE	2	TLD	1321		900	<1000	900	<1000	1129	
124	49	M	CELIB	2	TLD	1211		1274		900	<1000	1184	
125	49	F	MARIE	2	TLD	1147		1215		900	<1000	1134	
126	49	F	MARIE	1	TLD	1045		900	<1000	1114		900	<1000
127	50	M	CELIB	2	TDF	900	<1000	1234		900	<1000	900	<1000
128	50	M	MARIE	3	TLD	1062		900	<1000	900	<1000	900	<1000
129	50	F	CELIB	1	TLD	1121		900	<1000	900	<1000	900	<1000
130	50	M	MARIE	2	TLD	1243		1124		900	<1000	900	<1000
131	50	F	VEUVE	1	TLD	900	<1000	1238		1129		900	<1000
132	51	M	VEUF	3	TLD	1115		1215		900	<1000	1212	
133	51	F	MARIE	1	TLD	1214		900	<1000	1037		1248	
134	52	F	SEPARE	3	TLD	1189		1104		900	<1000	1123	
135	52	F	MARIE	3	TLD	1228		1221		1123		900	<1000
136	52	F	VEUVE	3	TDF	1218		900	<1000	1143		1222	
137	52	F	VEUVE	3	TLD	900	<1000	900	<1000	1025		1209	
138	52	F	MARIE	3	TLD	1224		900	<1000	900	<1000	1056	
139	52	M	MARIE	3	TLD	1232		1243		900	<1000	1179	
140	52	M	CELIB	3	TLD	1152		1253		900	<1000	900	<1000
141	52	F	VEUVE	1	TLD	1242		900	<1000	1113		1112	
142	53	M	CELIB	3	TLD	1125		1046		900	<1000	900	<1000
143	53	M	CELIB	2	TLD	1148		1248		900	<1000	1241	
144	53	F	MARIE	2	TLD	1121		1047		900	<1000	1242	
145	54	F	VEUVE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1034		900	<1000
146	54	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	1123		900	<1000	900	<1000
147	54	M	CELIB	3	TLD	1132		900	<1000	900	<1000	900	<1000
148	54	F	MARIE	3	TLD	1249		1013		900	<1000	1143	
149	54	F	MARIE	2	TLD	1275		1211		900	<1000	900	<1000
150	54	M	MARIE	1	TLD	1103		900	<1000	900	<1000	1024	

Tableau 3.4: Données cliniques du VIH des patients infectés sous traitement des ARV

151	55	F	CELIB	1	TLD	900	<1000	1225		1141		1142	
152	55	M	MARIE	2	TLD	900	<1000	1142		1015		1021	
153	55	F	CELIB	2	TLD	1224		1109		900	<1000	900	<1000
154	55	F	MARIE	1	TLD	1124		900	<1000	900	<1000	900	<1000
155	56	F	MARIE	2	TLD	900	<1000	900	<1000	1023		900	<1000
156	56	M	MARIE	2	TLD	1242		1123		900	<1000	1157	
157	56	M	MARIE	1	TLD	1243		900	<1000	1221		900	<1000
158	56	M	MARIE	2	TDF	1221		1243		900	<1000	1156	
159	57	F	VEUVE	3	TLD	1210		1204		1145		900	<1000
160	57	F	VEUVE	3	TDF	1125		1023		900	<1000	900	<1000
161	57	M	CELIB	2	TLD	900	<1000	1232		1214		1135	
162	57	F	CELIB	1	TDF	900	<1000	900	<1000	1254		900	<1000
163	57	F	MARIE	4	TLD	1232		900	<1000	1197		1138	
164	57	F	MARIE	2	TLD	1184		1134		900	<1000	1144	
165	57	F	VEUVE	2	TLD	1243		1245		900	<1000	1148	
166	57	F	VEUVE	1	TLD	1024		900	<1000	1184		1047	
167	58	M	DIVORCE	2	TLD	1225		1184		1084		900	<1000
168	58	M	CELIB	2	TLD	900	<1000	1022		1068		1158	
169	58	M	MARIE	3	TLD	1251		1224		900	<1000	900	<1000
170	59	M	MARIE	1	TLD	1134		900	<1000	1182		1114	
171	60	M	MARIE	3	TLD	1235		1123		1234		900	<1000
172	60	F	MARIE	4	TLD	1208		1221		1142		1147	
173	60	F	SEPARE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1012		900	<1000
174	60	M	MARIE	1	TLD	1243		900	<1000	900	<1000	900	<1000
175	60	F	MARIE	2	TLD	1032		900	<1000	1121		1082	
176	60	F	MARIE	1	TLD	1123		900	<1000	1122		900	<1000
177	61	M	MARIE	3	TLD	1056		1084		1143		900	<1000
178	61	M	MARIE	3	TLD	1232		1045		1124		900	<1000
179	61	M	CELIB	4	TLD	1184		1227		900	<1000	1243	
180	61	F	MARIE	2	TLD	1142		1241		900	<1000	1214	
181	62	F	MARIE	3	TLD	1034		900	<1000	1123		900	<1000
182	62	M	MARIE	2	TLD	1241		900	<1000	1132		1214	
183	62	M	MARIE	1	TLD	1219		1172		900	<1000	900	<1000
184	62	M	DIVORCE	1	TLD	1087		900	<1000	1034		900	<1000
185	63	M	MARIE	2	TDF	900	<1000	1148		1134		900	<1000
186	63	F	MARIE	1	TLD	1205		1224		1148		1269	
187	64	F	CELIB	1	TDF	1234		900	<1000	1043		900	<1000
188	64	F	CELIB	1	TLD	1145		900	<1000	900	<1000	1242	
189	64	F	CELIB	3	TLD	1232		1235		900	<1000	900	<1000
190	65	F	MARIE	3	TLD	1134		1214		900	<1000	1142	
191	65	M	MARIE	1	TLD	1021		1123		900	<1000	1143	
192	66	M	MARIE	2	TLD	1149		1242		1034		900	<1000
193	67	F	VEUVE	2	TLD	900	<1000	1208		1202		900	<1000
194	67	F	VEUVE	3	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	900	<1000
195	67	F	DIVORCE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1032		900	<1000
196	68	M	CELIB	1	TLD	1124		900	<1000	1134		900	<1000
197	69	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	1123		900	<1000		<1000
198	69	F	MARIE	2	TLD	1132		1061		900	<1000	1021	
199	69	F	VEUVE	3	TLD	1234		900	<1000	1235		900	<1000
200	70	M	CELIB	1	TLD	900	<1000	900	<1000	900	<1000	1252	
201	71	M	MARIE	1	TLD	900	<1000	1212		900	<1000	900	<1000
202	71	F	MARIE	1	TLD	900	<1000	900	<1000	1025		900	<1000
203	72	M	SEPARE	2	TLD	1212		1134		900	<1000	900	<1000