

Modélisation Mathématique et Maladies Infectieuses

G. Sallet¹

¹INRIA
IRD
UMMISCO UGB



- 1 Introduction
- 2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross
- 3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



- 1 Introduction
- 2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross
- 3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



Introduction

- La contribution probablement la plus importante au corpus de l'épidémiologie est celle de R. Ross, qui peut-être considéré comme le fondateur de l'épidémiologie mathématique, basée sur les modèles compartimentaux.
- La modélisation dépend des connaissances scientifiques disponibles.
- Le modèle de Ross, que je vais présenter plus tard, date de 1911. C'est un modèle de transmission du paludisme.



Introduction

Dans le cas des maladies transmissibles

On travaille sur des données (épidémie : nombre de malades, temps de guérison, pourcentage de mortalité ...); autrement dit des chiffres

On modélise : convertir un problème concret, issu du monde réel, en un problème de nature mathématique.

Résoudre ce problème, c'est à dire analyser le modèle, cela peut permettre de comprendre, de prédire, d'agir ...



Introduction

Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) est le fondateur de la «méthode numérique». Il enseigne à Paris, identifie la typhoïde, décrit la phthisie après Laennec.



Math et Maladies



«le médecin n'oubliera pas que les expressions : plus, beaucoup, moins, souvent, ne signifient rien, qu'il faut **compter** en médecine pour sortir du vague, que c'est un des moyens dont on ne saurait faire abstraction dans la recherche de la vérité».

«Sans l'aide de la statistique, déclare-t-il devant l'académie de médecine, rien qui ressemble à une véritable science médicale n'est possible»



Math et Maladies

As a matter of fact all epidemiology, concerned as it is with the variation of disease from time to time or from place to place, **must** be considered mathematically, however many variables are implicated, if it is to be considered at all.

To say that a disease depends upon certain factors is not to say much, until we can also form an estimate as to how largely each factor influences the whole result. And the mathematical method of treatment is really nothing but the application of careful reasoning to the problem at issue.

Sir Ronald Ross (prix Nobel 1902)



- 1 Introduction
- 2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross
- 3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



1 Introduction

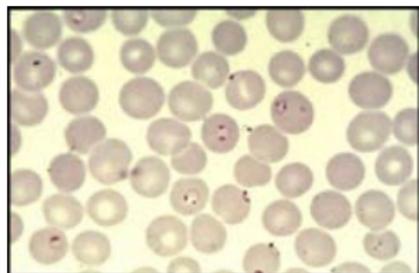
2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross

- Le contexte biologique
- Rappel historique
- Le théorème du moustique
- Modélisation du paludisme
- Le résultat de seuil

3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



Une courte introduction

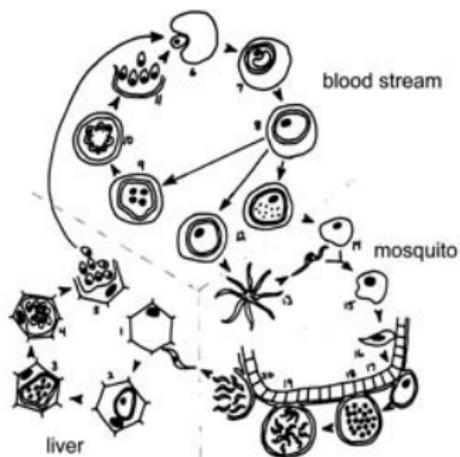


Biologie

- Le paludisme est transmis par un moustique du genre *Anopheles*.
- Le paludisme chez l'humain est dû à un parasite du genre *Plasmodium*, plus précisément *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* and *P. ovale*
- Le plus dangereux est *Plasmodium falciparum* qui est une cause importante de mortalité infantile

Une courte introduction

Cycle



Biologie

- Un sporozoïte est injecté dans le sang périphérique par un moustique infecté.
- Les parasites se développent chez l'homme, dans le cycle certains deviennent des gamétocytes en attente d'être ingéré par un moustique
- Le parasite se développe chez le moustique et envahit les glandes salivaires terminant ainsi le cycle

1 Introduction

2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross

- Le contexte biologique
- **Rappel historique**
- Le théorème du moustique
- Modélisation du paludisme
- Le résultat de seuil

3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



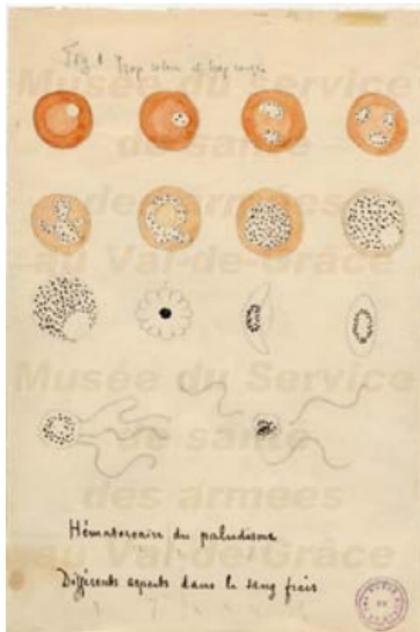
Une courte histoire



- A l'origine on pensait que le paludisme était causé par le mauvais air des marais ("malaria" en Italien). Les découvertes de Louis Pasteur montrant que la plupart des maladies étaient causées par des germes firent que l'hypothèse d'une cause d'origine microbienne pour le paludisme devint attractive
- Laveran, un médecin militaire du Service de Santé des Armées, découvrit en 1880 le protozoaire responsable de l'infection.
- Laveran reçut le prix Nobel de physiologie et médecine en 1908

Une courte histoire

Illustration par Laveran des différents stades du parasites. La dernière ligne présente un gamétocytes mâle présentant une exflagellation”



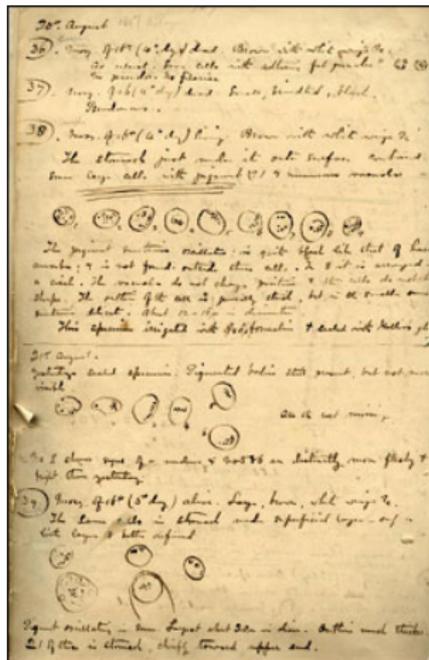
Une courte histoire



- Ross entre au service médical de l'armée des Indes en 1881
- En 1894 il décide de conduire des expériences en Indes pour prouver les hypothèses de Laveran et Manson que les moustiques sont les vecteurs du paludisme.
- En 1897 Ross réussit à mettre en évidence le cycle du parasite dans le moustique.
- R.Ross reçoit le prix Nobel de physiologie et médecine en 1902

Une courte histoire

La page du carnet de note de Ross, enregistrant sa découverte du moustique de la Malaria, 20 August 1897.



1 Introduction

2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross

- Le contexte biologique
- Rappel historique
- **Le théorème du moustique**
- Modélisation du paludisme
- Le résultat de seuil

3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



Le Modèle de Ross

Si Ronald Ross est connu comme l'inventeur de la transmission du paludisme par les moustiques, il disait lui-même :

De mon propre avis mon résultat principal a été d'établir la loi mathématique des épidémies

- Lors du début du XXème siècle, Ross s'est constamment battu pour établir l'acceptation de ce qu'il appelait son théorème du moustique
- Ce théorème disait que la réduction de la population des moustiques était un moyen de combattre le paludisme
- Cette affirmation était combattue alors sur la base qu'il était impossible de débarrasser une région de tout ses moustiques :
- Il est impossible d'éradiquer la population des moustiques (Ross l'admettait), Donc il y aura toujours des moustiques, donc la transmission du paludisme continuera, par conséquent le contrôle de la population vectorielle est une perte de temps et d'argent. (Ross était en désaccord)



Modèle de Ross

- L'erreur d'un tel raisonnement est maintenant bien clair, mais sa réfutation demande une justification quantitative (mathématique)
- C'est cette nécessité de convaincre que le contrôle des moustiques est une mesure de santé publique efficace qui a conduit Ross a son modèle .
- Personne n'était en meilleure position que Ross : médecin, mathématicien et épidémiologiste.
- Ross a bâti un modèle qui prédisait qu'en dessous d'un certain seuil critique pour la population des moustiques le paludisme disparaîtrait de lui-même.

Modèle de Ross

Pour modéliser il est nécessaire de connaître le phénomène à représenter.
Dans notre cas la transmission du paludisme par les moustiques.

“Among the many fads in the medical profession to-day...is the theory...that anopheles is the means of the distribution of the plasmodium of malaria. I shall show by statistics that malaria is a water-borne complaint. . .”

(Hurley, 1905, Pac Med J.)



Le modèle mathématique

On va faire, avec Ross, quelques hypothèses simplificatrices (i.e., négliger certains termes)

On suppose que la population humaine est constante ainsi que celle des anophèles femelles.

On admet une hypothèse d'homogénéité : à savoir que les humains et les moustiques sont également répartis. Autrement dit un moustique a une égale probabilité de piquer un humain déterminé.



Le modèle mathématique

La population des moustiques est divisée en deux compartiments fictifs : les moustiques sains, on dira susceptibles, et les moustiques infectieux. On fait de même pour la population humaine.

S_h
susceptibles

I_h
infectieux

Humains

S_v
susceptibles

I_v
infectieux

**Anophèles
femelles**

Le modèle mathématique

Ces hypothèses sont des simplifications. Sur l'épisode sur lequel on étudie la transmission on peut admettre que les populations sont approximativement constantes. De la même façon quand on écrit les équations du pendule on néglige les frottements et la résistance de l'air. On note $S_h(t)$ et $I_h(t)$ les populations respectives des humains dans le compartiment des susceptibles et des infectieux.

On va écrire le bilan des transferts entre chaque compartiments. On considère un intervalle de temps Δt , supposé petit. Dans cet intervalle de temps on va écrire les mouvements de population entre chaque compartiment. Il y a ici quelques hypothèses cachées : on néglige le temps d'incubation, on fait également l'hypothèse implicite qu'il n'y a pas surinfection.

Le modèle mathématique

On va évaluer $I_h(t + \Delta t)$.

Ce qui entre Ce sont les nouveaux infectieux.

- Pour devenir infectieux il faut avoir été piqué, soi-même par un moustique infectieux.
- Un moustique pique a humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux, après une piqûre infectante, est b_1 .
- Il y a $I_v(t)$ moustiques infectieux, ils vont induire $a b_1 I_v \Delta t$ piqûres infectantes.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain susceptible produiront un nouvel infectieux. La proportion en est $\frac{S_h}{H} = \frac{H - I_h}{H}$ où H est la population humaine constante.



Le modèle mathématique

Ce qui entre • Par conséquent le nombre de nouveaux infectieux est

$$b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t$$

Ce qui sort Ce sont les infectieux qui guérissent et regagnent le compartiment des susceptibles. On fait donc l'hypothèse qu'il n' y a pas d'immunité.

- On suppose que la vitesse moyenne pour un individu de guérison est de γ_H par unité de temps. La mortalité est supposée égale à μ_H . C'est le nombre de mort par individu par unité de temps.
- Par conséquent il disparaît $(\gamma_H + \mu_H) I_1 \Delta t$ infectieux soit par guérison, soit par décès.



Le modèle mathématique

Bilan Finalement

$$I_h(t + \Delta t) = I_h(t) + b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} \Delta t - (\gamma_H + \mu_H) I_h \Delta t$$

soit encore

$$\frac{I_h(t + \Delta t) - I_h(t)}{\Delta t} = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

Le modèle mathématique

En faisant tendre Δt vers 0

$$\frac{I_h(t + \Delta t) - I_h(t)}{\Delta t} = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

ce qui donne

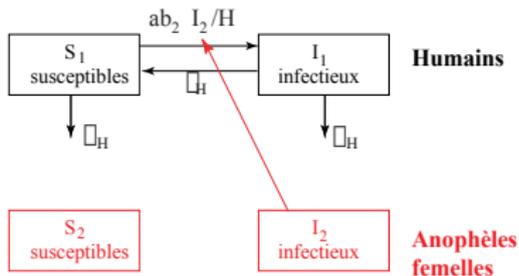
$$\frac{d}{dt} I_v = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

Le modèle mathématique

L'équation de ce qui sort du compartiment S_h est

$$\dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h$$

On dessine donc ce que l'on appelle un flow-graph



Pour obtenir ce qui sort "instantanément" (ie pendant le temps dt infiniment petit) on multiplie ce qu'il y a dans le compartiment par le poids de la flèche de sortie. Ce poids est une vitesse de sortie.

Le modèle mathématique

On va maintenant à titre d'exercice établir l'équation de I_v .

On va évaluer $I_v(t + \Delta t)$.

Ce qui entre Ce sont les nouveaux moustiques infectieux.

- Pour devenir infectieux il faut avoir piqué un humain infectieux.
- Un moustique pique a humains par unité de temps.
- On suppose que la probabilité de devenir infectieux , après une piqûre sur un infecté, est b_2 .
- Il y a $S_v = V - I_v(t)$ moustiques infectieux, ils vont induire $a b_2 (V - I_v) \Delta t$ piqûres potentiellement infectante pour eux.
- Dans toutes ces piqûres, seules celles faites sur un humain infectieux produiront un nouveau moustique infectieux. La proportion en est $\frac{I_h}{H}$.



Le modèle mathématique

Ce qui entre • Le nombre de nouveaux moustiques infectieux est

$$b_2 a (V - I_V) \frac{I_h}{H} \Delta t$$

Ce qui sort Ce sont les moustiques qui meurent. Mortalité μ_V

- Il est admis par tous les entomologistes qu'un moustique infectieux le reste toute sa vie
- Par conséquent il disparaît $\mu_V I_V \Delta t$

Le modèle mathématique

Bilan Finalement

$$I_v(t + \Delta t) = I_v(t) + b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} \Delta t - \mu_v I_v \Delta t$$

soit encore

$$\frac{I_v(t + \Delta t) - I_v(t)}{\Delta t} = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - \mu_v I_v$$

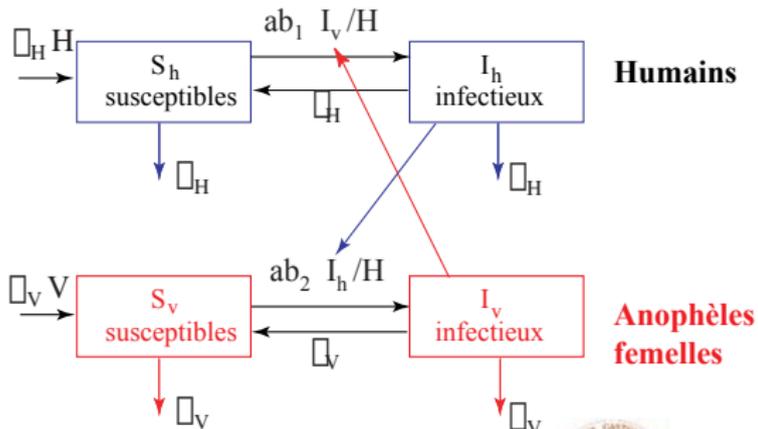
Ce qui donne l'équation différentielle

$$\dot{I}_v = b_2 a V \left(1 - \frac{I_v}{V}\right) \frac{I_h}{H} - \mu_v I_v$$

Le modèle mathématique

Finalement on a les équations qui décrivent l'évolution du système

$$\begin{cases} \dot{I}_h = b_1 a I_v \frac{H - I_h}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_h \\ \dot{I}_v = b_2 a (V - I_v) \frac{I_h}{H} - \mu_v I_v \end{cases}$$



Le modèle mathématique

On appelle prévalence d'une maladie la proportion d'infectés :

$x = \frac{I_1}{H}$ pour les humains et $y = \frac{I_2}{V}$ pour les moustiques

$$\dot{I}_1 = b_1 a I_2 \frac{H - I_1}{H} - (\gamma_H + \mu_H) I_1$$

donne

$$\dot{x} = b_1 a y (1 - x) \frac{V}{H} - (\gamma_H + \mu_H) x$$

Le modèle mathématique

Pour l'équation des moustiques infectieux, on part de

$$\dot{i}_v = b_2 a V \left(1 - \frac{i_v}{V}\right) \frac{i_h}{H} - \mu_v i_v$$

On divise par la constante V , pour avoir $\dot{y} = \frac{\dot{i}_v}{V}$

$$\dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu_v y$$

Modèle Mathématique

x désigne la prévalence chez l'homme, y la prévalence chez le moustique, on pose $m = \frac{V}{H}$

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - (\gamma_H + \mu_H) x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu_V y \end{cases}$$

Comme $\gamma_H \gg \mu_H$ on obtient

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases}$$

1 Introduction

2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross

- Le contexte biologique
- Rappel historique
- Le théorème du moustique
- Modélisation du paludisme
- Le résultat de seuil

3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



Analyse de stabilité

$$\begin{cases} \dot{x} = m a b_1 y (1 - x) - \gamma x \\ \dot{y} = b_2 a (1 - y) x - \mu y \end{cases}$$

Deux équilibres : celui sans maladie (DFE) : (0,0) et

$$\bar{x} = \frac{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} - 1}{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} + \frac{b_2 a}{\mu}} \quad \bar{y} = \frac{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} - 1}{\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} + \frac{m b_1 a}{\gamma}}$$

Cet équilibre a un sens si

$$\frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma} > 1$$

On l'appelle l'équilibre endémique.



Analyse de stabilité

On définit

$$\mathcal{R}_0 = \frac{m a^2 b_1 b_2}{\mu \gamma}$$

On l'appelle le taux de reproduction de base. Cette quantité est définie comme le nombre moyen de cas secondaires d'une maladie infectieuse, engendrés par un individu typique dans une population constituée entièrement d'individus susceptibles, durant toute sa période d'infectiosité.

Theorem (Mosquito theorem)

- 1 Si $\mathcal{R}_0 \leq 1$ le DFE est globalement stable : la maladie disparaît
- 2 Si $\mathcal{R}_0 > 1$ La maladie est endémique

Conclusions

La contribution du théorème de Ross est qu'il n'est pas nécessaire d'éradiquer les anophèles pour faire disparaître le paludisme.

A partir de ce moment là, une lutte anti-vectorielle a pu être menée, conduisant à la disparition du paludisme dans certaines régions.



Conclusions

Le plus bel exemple d'une intervention basée sur une modélisation ne provient pas du paludisme mais d'une autre maladie l'onchocercose. L'onchocercose ou cécité des rivières est une filariose humaine transmise par un mouche appelée simule. Elle était très présente en Afrique de l'Ouest.



Conclusions

Le premier programme de contrôle de l'onchocercose (OCP) a été lancé en 1974 et à son apogée a couvert 30 millions de personnes dans onze pays. Ce programme a utilisé la pulvérisation de larvicides sur les fleuves et depuis 1988, l'utilisation de l'ivermectine pour traiter les personnes infectées.

L'OCP a éliminé l'onchocercose de la liste des problèmes de santé publique.

Conclusions

Ce succès peut-être attribué pour partie à la composante modélisation du programme.

La modélisation est étroitement intégrée dans le programme.

La modélisation a démarré quand le programme était mis sérieusement en doute. Les modèles ont aidés à convaincre les décideurs financiers que le programme pouvait être un succès.

La modélisation a fait collaborer les épidémiologistes, entomologistes, économistes aussi bien que les gestionnaires des opérations sur le terrain.

Le rassemblement des données incorporé à la modélisation à prédit de façon convaincante le succès de l'opération

Ces actions ont été considérés comme des succès et sont arrivées à leur terme en 2002. La surveillance continue pour s'assurer que l'onchocercose ne peut pas réinfester la zone contrôlée par l'OCP. La modélisation a été reconnue comme un élément clé du programme



- 1 Introduction
- 2 Modélisation du Paludisme et le modèle de Ross
- 3 Un dernier exemple de modélisation en Immunologie : le VIH



Infection au HIV

- Modèles mathématiques de la dynamique HIV
- Résultats 1995-1999 (Perelson, Kirschner, Ho ...)
- Nouvelles méthodes pour mesurer de façon précise le taux de virions dans le sang. (PCR)
- Ces modèles ont modifiés la compréhension du SIDA
- Depuis 1998 tous les groupes expérimentaux collaborent avec des théoriciens

Modèle d'infection au HIV

- Perelson a pu dire :

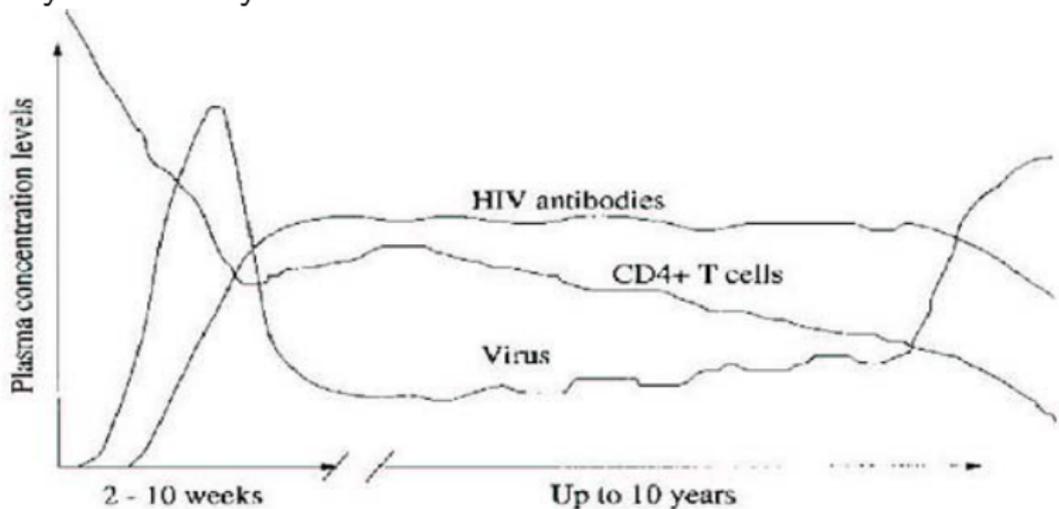
Bien que les mathématiques impliquées soient triviales, cette application des mathématiques est nouvelle et a établi ce qui a pu être décrit comme façon révolutionnaire de penser

- Papier de Ho et al (Nature 1995) est un des papiers les plus cités parmi ceux de 1995



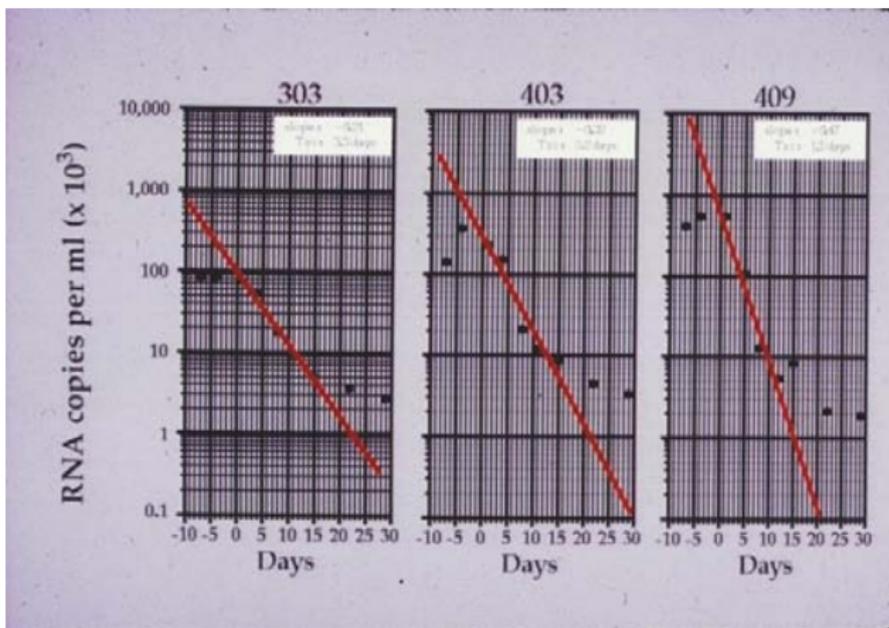
Modèle d'infection au HIV

Pendant longtemps on a cru que l'infection au HIV était une maladie dormante, à bas bruit pendant la dizaine d'année où le taux de Lymphocytes est moyen.



Modèle d'infection au HIV

En 1994 de puissants médicaments anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéase étaient développés et testés. Voici une réponse prise parmi 20 patients sur lesquels le Ritonavir était testé :



Modèle d'infection au HIV

On voit donc apparaître une décroissance exponentielle. D'où le modèle

$$\dot{V} = P - c V$$

où P est la production inconnue de virions. Elle peut être supposée constante (pendant la période asymptomatique). En administrant l'inhibiteur, $P = 0$. Le système devient

$$\dot{V} = -c V$$

Solution : $V(t) = V_0 e^{c t}$, en coordonnées semi-logarithmiques, on peut estimer c , la pente de la droite

Modèle d'infection au HIV

On voit donc apparaître une décroissance exponentielle. D'où le modèle

$$\dot{V} = P - c V$$

où P est la production inconnue de virions. Elle peut être supposée constante (pendant la période asymptomatique). En administrant l'inhibiteur, $P = 0$. Le système devient

$$\dot{V} = -c V$$

Solution : $V(t) = V_0 e^{c t}$, en coordonnées semi-logarithmiques, on peut estimer c , la pente de la droite

Modèle d'infection au HIV

Cela dit on sait que le médicament ne bloque pas instantanément la production. On mesure donc une décroissance avec une production résiduelle.

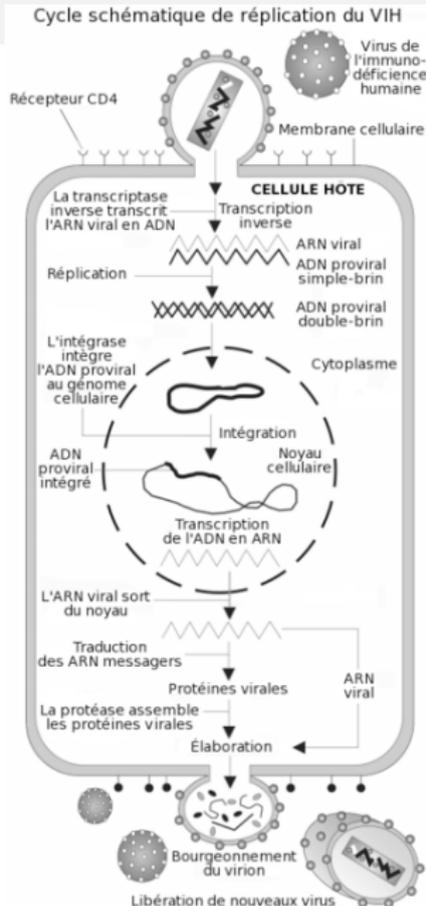
Donc la valeur de c estimée, qui est la vitesse de disparition des virions est une borne inférieure.

Modèle d'infection au HIV

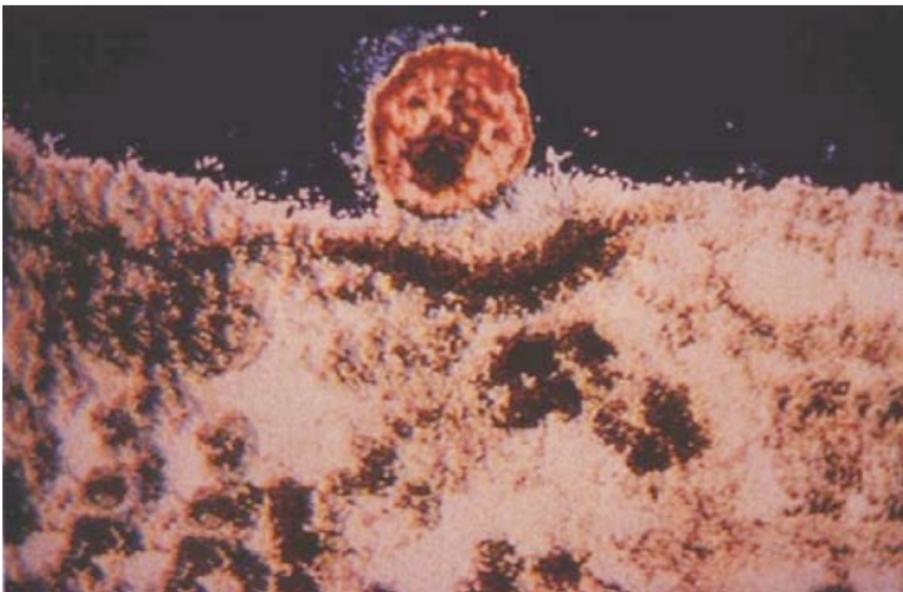
On va donc considérer un modèle plus évolué, qui va incorporer la production de $CD4^+T$



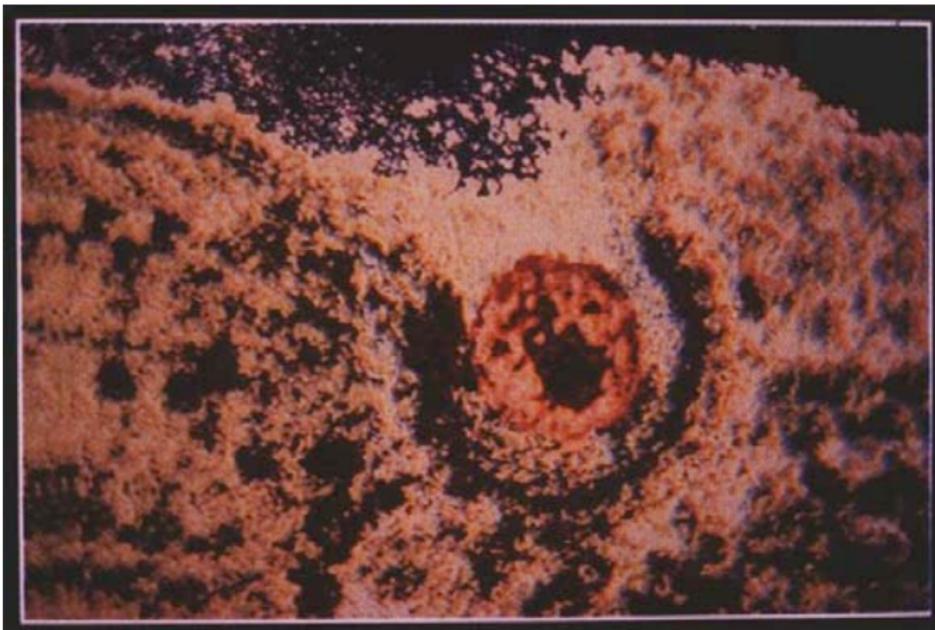
Biologie



Biologie



Biologie



Biologie

Le V.I.H.



© Hans Gelderblom, Tony Stone Images Tous droits de propriété intellectuelle et industrielle réservés
Le 29.5.2002 à 9.53



Modèle d'infection au HIV

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \mu_T T + r T \left(1 - \frac{T_{\text{tot}}}{T_{\text{max}}}\right) - k V T, \\ \dot{T}_i &= k V T - \mu_i T_i \\ \dot{V} &= N \mu_i T_i - k V T - \mu_V V. \end{cases}$$

Le terme $k V T$ dans la dernière équation peut, dans un premier temps, être négligé et la production de cellule infectée est de l'ordre de 10^{-4} de celle de T d'où

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \mu_T T + r T \left(1 - \frac{T}{T_{\text{max}}}\right) - k V T, \\ \dot{T}_i &= k V T - \mu_i T_i \\ \dot{V} &= N \mu_i T_i - \mu_V V. \end{cases}$$

Modèle d'infection au HIV

Le modèle avec traitement : Les inhibiteurs de protéase font que les cellules infectées produisent des virions non infectant. On a donc une classe V_I de virus infectants et une classe V_{NI}

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{T} = s - \mu_T T + r T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - k V_I T, \\ \dot{T}_i = k V_I T - \mu_i T_i \\ \dot{V}_I = -\mu_V V_I \\ \dot{V}_{NI} = N \mu_i T_i - \mu_V V_{NI}. \end{array} \right.$$

Modèle d'infection au HIV

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \mu_T T + r T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - k V_I T, \\ \dot{T}_i &= k V_I T - \mu_i T_i \\ \dot{V}_I &= -\mu_V V_I \\ \dot{V}_{NI} &= N \mu_i T_i - \mu_V V_{NI}. \end{cases}$$

Avant le traitement $V_{NI}(0) = 0$ et $V_I(0) = V_0$, i.e., la concentration en virions mesurée.

Après le traitement $V_I(t) = V_0 e^{-\mu_V t}$

Sur un court instant de temps, après le traitement on peut admettre $T = T_0$ constant. En introduisant ces valeurs dans l'équation de T_i , on obtient

$$T_i(t) = T_i(0) e^{-\mu_i t} + \frac{k V_0 T_0 (e^{-\mu_V t} - e^{-\mu_i t})}{\mu_i - \mu_V}$$

Modèle d'infection au HIV

$$\begin{cases} \dot{T} &= s - \mu_T T + r T \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - k V_I T, \\ \dot{T}_i &= k V_I T - \mu_i T_i \\ \dot{V}_I &= -\mu_V V_I \\ \dot{V}_{NI} &= N \mu_i T_i - \mu_V V_{NI}. \end{cases}$$

Avant le traitement T_i est constant donc $\dot{T}_i = 0$, soit $T_i(0) = \frac{k V_0 T_0}{\mu_i}$
d'où

$$T_i(t) = k V_0 T_0 \frac{\mu_i e^{-\mu_V t} - \mu_V e^{-\mu_i t}}{\mu_i (\mu_i - \mu_V)}$$

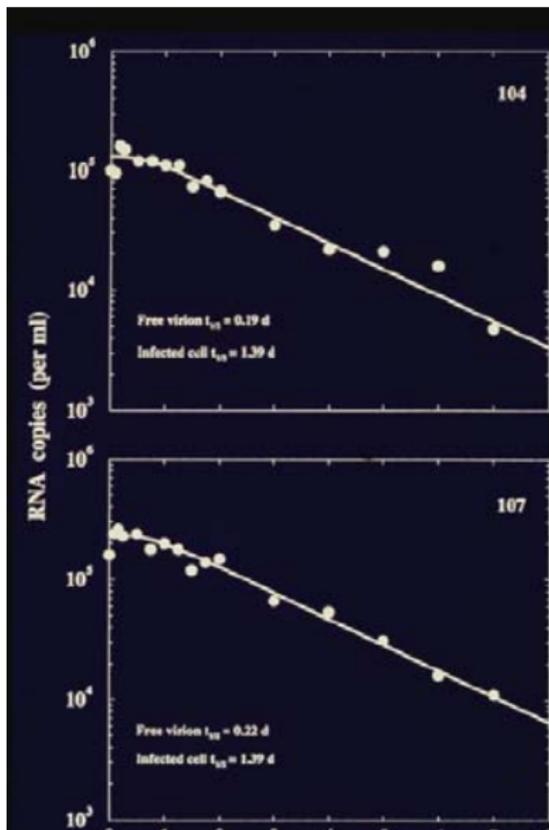
Si on remplace cette valeur dans \dot{V}_{NI} , on obtient une équation linéaire, qui se résout et finalement on obtient $V(t)$

Modèle d'infection au HIV

$$V(t) = V_0 e^{-\mu_V t} + \frac{\mu_V V_0}{\mu_V - \mu_i} \left[\frac{\mu_V}{\mu_V - \mu_i} (e^{-\mu_i t} - e^{-\mu_V t}) - \mu_i t e^{-\mu_V t} \right]$$

On peut en partant des mesures sur les patients à qui on a administré du Ritonavir, ajuster ces courbes, pour estimer μ_V et μ_i .

Modèle d'infection au HIV



Modèle d'infection au HIV

Cela donne pour

$$\mu_V \approx 3.1 \pm 0.6 \text{ jour}^{-1}$$

conséquence : production moyenne de virions $10.3 \cdot 10^9$!

Ceci a des conséquences pour la résistance aux médicaments : les virion se recopient avec des erreurs (ARN-ADN)

On peut attendre $0.22 \cdot 10^8$ mutants.

Si on utilise trois médicaments il faudra trois mutations favorables :

probabilité $7.4 \cdot 10^{-8}$

d'où les tri-thérapies

Fin

Merci de votre attention

