

INTRODUCTION.

La loi binomiale négative (BN) est considérée comme le modèle fondamental du parasitisme (CROFTON, 1971). Ceci s'est avéré exact en particulier pour décrire quantitativement les relations vecteur-parasite ou hôte-parasite pour diverses filarioses (PICHON et al., 1980). Il était donc logique de tenter de l'appliquer au paludisme: la BN s'ajuste-elle également de manière satisfaisante à la distribution de fréquence des charges parasitaires chez les habitants d'une même localité.

1.- METHODOLOGIE.

1.1. A titre d'exemple, voici la distribution observée pour un échantillon de $n = 87$ personnes, dans le village lagunaire d'Agbalilamé (R.P.B.), en Juillet 1984, mois où la transmission est la plus élevée. AGBA1 = charges dans 10 champs (fréquences):
0 (10), 1 (17), 2 (17), 3 (10), 4 (15), 5 (5), 6 (3), 7 (4), 9, 15, ..., 20, 23, 52, 99/-

La BN est définie par deux paramètres=

- l'espérance mathématique \bar{x} , évaluée par la moyenne arithmétique
- un exposant k , qui mesure le degré d'aggrégation, de surdispersion (pour une distribution "homogène", poissonienne, k tend vers l'infini; pour une distribution très surdispersée, k tend vers 0).

D'une façon générale en parasitologie, les valeurs respectives de \bar{x} et de k sont telles que la seule méthode fiable pour évaluer k est celle du maximum de vraisemblance (BLISS & FISHER, 1953), dont il existe des programmes pour ordinateur de poche (PICHON, 1982a).

Si on applique cette méthode à la distribution dans son ensemble, on trouve:

$$\bar{x} = 4,94253$$

$$k = 0,7553 \pm 0,12456.$$

Deux tests de BLISS et FISHER, respectivement T et U, portant sur les moments d'ordre supérieur, permettent d'évaluer s'il n'y a pas de valeurs élevées aberrantes, c'est-à-dire si la "queue" de la distribution observée n'est pas trop importante (ce que ne pourrait détecter le test de X^2 , les effectifs aux hautes charges parasitaires étant très faibles).

On trouve:

$$T = 2502 \pm 207 \text{ H.S.}$$

$$U = 123 \pm 8,5 \text{ H.S.}$$

Globalement, la BN n'est donc pas applicable à cet échantillon. Cependant, on constate qu'il y a un hiatus assez net dans la distribution observée, entre les dénombrements 15 et 20.

Si l'on excepte les 4 numérations les plus hautes, la même procédure donne:

$$\bar{x} = 2,84337$$

$$k = 3,24118 \pm 1,123$$

$$T = 7,6 \pm 5,1 \text{ N.S.}$$

$$U = 0,84 \pm 1,04 \text{ N.S.}$$

Dans ce cas l'ajustement paraît donc satisfaisant.

Ceci est confirmé par la comparaison des fréquences consécutives observées aux fréquences théoriques escomptées d'après un modèle BN (cf Annexe, 1ère colonne).

Le choix de 15 comme valeur limite étant quelque peu arbitraire, nous avons refait les calculs en incluant la valeur immédiatement supérieure, 20. Dans ce cas les tests s'avèrent significatifs:

$$T = 32,8 \pm 9,2 \text{ T.H.S.}$$

$$U = 3,26 \pm 1,4 \text{ H.S.}$$

Pour "affiner" la détermination de la valeur qui permet de discriminer les "normalement parasités" des "hyperparasités, nous avons repris les calculs en nous basant sur la distribution obtenue sur une lecture de 20 champs (cf. Annexe, 2ème colonne).

On trouve que la valeur 36 est éliminatoire:

$$T = 161,2 \pm 57,0 \quad 0 \quad HS$$

$$U = 10,697 \pm 6,375 \quad 0 \quad S$$

tandis que la valeur immédiatement inférieure, 24, est admissible. En revenant à 10 champs comme surface exploratoire de référence, on conclut que la charge parasitaire maximale pour les "normalement parasités" est probablement au moins égale à 15 et inférieure à $\frac{36}{2} = 18$.

Cette observation sera confirmée pour les deux autres cas étudiés.

1.2. La classe "0"

Dans les conditions naturelles, il convient de se méfier de la classe des individus négatifs, car il s'agit souvent d'une classe composite: elle peut comprendre des sujets faiblement positifs, qui auraient été dépistés si l'on avait, par exemple, examiné un nombre de champs plus important (faux négatifs) et des sujets qui, pour toutes sortes de raison, sont réellement négatifs.

Pour distinguer ces deux éventualités, il convient de procéder à l'ajustement de la BN sans tenir compte de la classe nulle, ce qui permettra de calculer par extrapolation la fréquence théorique n'o de "faux négatifs". D'après les travaux de SAMPFORD (1955), BRASS (1958) et PICHON (1980) sur la BN tronquée (BNT), des programmes ont été adaptés aux ordinateurs de poche (PICHON, 1982b).

Appliqué à notre exemple (10 champs) on trouve:

$$k = 2,76 \pm 1,40$$

$$M = 2,754 \text{ (moyenne de la population normalement parasitée)}$$

$$n'o = 12,7.$$

L'effectif théorique de sujets faux négatifs ne diffère pas significativement de l'effectif observé de négatifs (10). On peut donc conclure qu'à cette période, la quasi-totalité de la population est impaludée.

1.3. Autre intérêt de la BN.

Le modèle BN permet de calculer, en fonction du nombre de champs examinés, la fréquence attendue de faux négatifs pour un nombre donné de champs, par la formule

$$n'o = N / \left(1 + \frac{M}{k}\right)^k$$

Dans notre exemple (10 champs), où il est préférable de se baser sur les résultats de BN complète: $N = 87 - 4 = 83$

$$k = 3,24$$

$$M_{10} = 2,843$$

$$\text{On trouve } n'o = 10,78.$$

Si l'on se base sur 1 champ seulement, la moyenne attendue sera 10 fois plus faible:

$$M_1 = 0,2843 / 1 \text{ champ.}$$

mais le coefficient k n'est pas modifié (propriétés de la B.N.). On peut escompter alors un effectif théorique de faux négatifs:

$$n'o = 63,20 / 1 \text{ champ}$$

$$\text{Pour 200 champs, } M_{200} = M_1 \times 200 = 56,86$$

$$\text{On trouve } n'o = 0,01$$

Cette méthode permet donc de décider, en fonction du taux de détection désiré et des possibilités du laboratoire, du nombre de champs optimal qu'il convient de lire pour réaliser une enquête.

2.- RESULTATS.

Avec la méthodologie qui vient d'être décrite, nous avons analysé deux autres distributions de densités parasitaires.

2.1. La première concerne le même village-pilote d'Agbalilamè. 148 personnes ont été prélevées en Novembre, en fin de petite saison des pluies période de transmission moyenne. Chaque sujet fait l'objet de la lecture de 10 champs.

AGBA2 : charges (fréquences):

0 (34), 1 (24), 2 (27), 3 (30), 4 (8), 5 (7), 6 (1), 7 (5), 8 (5), 9, 12, 14, ..., 29, 32, 162, 343/.

Pour cette distribution, on observe également un hiatus aux alentours de 15 parasites/10 champs. Si on ne tient compte ni des "hyper-parasités", ni de la classe nulle, on trouve:

$$\begin{aligned} k &= 2,34 \pm 0,934 \\ M &= 2,65 \\ n'o &= 22,5 \end{aligned}$$

A cause d'une fréquence aberrante, l'adéquation est médiocre (cf. Annexe, 3ème colonne). Cette fois, on observe que la fréquence théorique de la classe nulle (22,5), est significativement ($P=0,015$) inférieure à la fréquence observée (34). On peut donc considérer qu'il y a $34 - 22,5 = 11,5$ vrais négatifs, soit 7,8% alors qu'on n'en observait pas en Juillet.

A cette différence près, on constate une stabilité remarquable de la distribution des sujets "normalement parasités", puisque les deux paramètres de la BN sont pratiquement inchangés entre Juillet et Novembre.

2.2. La seconde distribution analysée provient d'un échantillon de 249 personnes à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Il s'agit donc d'un faciès éco-épidémiologique complètement différent, puisqu'on se trouve en situation urbaine dans une zone de Savane.

D'autre part, les dénombrements ne portent pas sur 10, mais sur 200 champs. BOBO: charges (fréquences)

0 (205), 1 (5), 2 (3), 3 (2), 4, (6, 10 (3), 11, 15, 20, 24, 25, 30, 36, 40, 60 (4), 65, 80, 110, 130, 150 (2), 170, 210 (2), 230 (2), 250, 260, ..., 720 (2), 1500, 1920/.

Ici encore, on observe une discontinuité aux alentours de 300, valeur qui correspond à notre estimation, 15, pour un nombre de champs 20 fois inférieur.

L'ajustement à une BNT des charges parasitaires "normales" donne:

$$\begin{aligned} k &= 0,24 \pm 0,156 \\ M &= 50,257 \\ n'o &= 14,6 \end{aligned}$$

La concordance est excellente (cf. Annexe, 4ème colonne). La surdispersion, mesurée par k , est dix fois plus élevée que précédemment. Ceci pourrait résulter de la situation urbaine, qui entraîne une exposition à la transmission très hétérogène.

Bien que chaque sujet fasse l'objet de l'examen de 200 champs, il demeure une proportion non négligeable de faux négatifs: $14,6/205 = 7,1\%$ des négatifs observés.

La stabilité de la charge parasitaire moyenne, chez les "normalement" parasités est remarquable; si on se rapporte à 10 champs, on trouve:

$$M = 2,513,$$

valeur très proche de celles obtenues en situation d'endémie lagunaire.

3.- DISCUSSION.

Le tableau résume les résultats obtenus.

Le choix du modèle BN entraîne l'identification de trois groupes dans une population exposée au paludisme à P.falciparum =

- une population non parasitée
- une population "normalement" parasitée, ajustable par une BN, et dont la charge parasitaire n'excède pas 1,5 à 1,7 globules rouges parasités/champ. Une fraction calculable de ce groupe est composée de "faux négatifs", qui seraient détectées si on augmentait la taille de l'échantillon sanguin examiné.
- une population hyperparasitée, dont la charge parasitaire dépasse généralement 2 globules rouges parasités/champ.

Dans les trois cas étudiés, ce dernier groupe représente une faible proportion (3 à 7%) de la population examinée,

Le groupe "normalement" parasité peut être décrit d'une manière satisfaisante par une loi BN, ce qui permet en particulier d'évaluer le taux de détection d'une enquête parasitologique.

La charge parasitaire moyenne est remarquablement stable: respectivement 0,27, 0,26 et 0,25 globules rouges parasités par champ, soit environ 1 globule rouge parasité pour 4 champs ou 800 globules rouges. Le fait d'avoir éliminé les charges excessives n'explique que partiellement cette constance. D'autres études du même genre devraient indiquer s'il s'agit d'une coïncidence, ou si au contraire on se trouve devant une caractéristique propre au couple Homme/P.falciparum.

TABLEAU RESUMANT LES CARACTERISTIQUES DE DIFFERENTS
ECHANTILLONS ETUDIES

LOCALITE	AGBA. 1	AGBA. 2	BOBO	
Nb. de champs	10	10	200	10*
Sujets examinés	87(100,0)	148 (100,0)	249 (100,0)	249 (100,0)
Total négatifs	10 (11,5)	34 (23,0)	205 (82,3)	220,4 (88,5)
Vrais "	0 (0,0)	11,5 (7,8)	190,4 (76,5)	190,4 (76,5)
Faux "	10 (11,5)	22,5 (17,2)	14,6 (5,9)	30,0 (12,0)
Normal ^t parasités (y compris faux négatifs)	83 (95,4)	132,5 (89,5)	54,6 (21,9)	54,6 (21,9)
Charge moyenne	2,754	2,648	50,257	2,513
Surdispersion (k)	2,76 ± 1,4	2,34 ± 0,9	0,25 ± 0,13	0,25 ± 0,13
Hyperparasités	4, (4,6)	4 (2,7)	4 (1,6)	4 (1,6)
Charge moyenne	48,5	141,5	1215	60,75
Ch. moyenne générale	4,94	6,20	30,5	1,53

* Colonne obtenue par extrapolation.

La surdispersion de ce groupe, mesurée par le paramètre k , ne semble pas varier significativement d'une période à l'autre dans le même village, même si la transmission varie. Ceci est une observation assez générale en parasitologie. Il résulte de la constance de la moyenne que, si les trois composantes de la population peuvent varier en proportion au cours du temps, la structure du groupe "normalement" parasite reste stable.

La surdispersion à Bobo-Dioulasso est dix fois plus grande qu'à Agbalilamè. Il conviendrait de rechercher si cette différence est imputable au fait que les conditions d'exposition sont plus hétérogènes en situation urbaine qu'au niveau d'un village.

La surdispersion supérieure à Bobo-Dioulasso a pour conséquence une imprécision plus grande de la valeur supérieure limite. Pour $k = 2,5$, la probabilité pour un sujet "normalement" parasité de dépasser 17/10 champs est de l'ordre de 2 pour 10.000, alors que pour $k = 0,25$, la probabilité de dépasser 300/200 champs n'est pas négligeable: 3,3 pour cent. Elle descend à 0,3 pour cent au niveau 700/200 champs.

Il importe de compléter ce genre d'étude par des recherches cliniques et séro-immunologiques, en particulier pour tenter de connaître la signification des hyperparasités, dont les effectifs sont trop faibles pour qu'on puisse les caractériser statistiquement.

Enfin, cette étude confirme a posteriori que dans des situations d'endémie comparables à celle rencontrée à Agbalilamè, il n'est pas nécessaire d'examiner plus de 20 champs pour obtenir un indice plasmodique suffisamment précis, puisque celui-ci peut être corrigé en tenant compte des faux négatifs.

4.- RESUME.

L'ajustement de la distribution des charges parasitaires plasmodiales dans une population humaine au modèle binomial négatif n'est possible qu'à condition d'éliminer des calculs les sujets considérés comme "hyperparasités" qui représentent 5 pour cent environ de l'échantillon, et dont la charge parasitaire dépasse 2 globules rouges parasités par champ. En dessous de cette valeur discriminative, l'adéquation à la loi binomiale négative est satisfaisante pour les trois cas étudiés, permettant d'évaluer la proportion de faux négatifs et de réajuster le taux de détection d'une enquête par un choix rationnel du nombre de champs à examiner. La remarquable constance de la charge parasitaire moyenne à des périodes et pour des foyers différents demande à être confirmée sur un plus grand nombre d'observations.

ABSTRACT.

Negative Binomial (NB) was tested to describe the distribution of parasitic densities in two malarial areas: the first, a coastal village, was studied at two different seasons; the second is a **town** located in the savannah area.

In all instances, NB can only be fitted correctly if one neglects the "over-parasitized" subjects, which represent approximately 5 percent of the sample, and whose parasitic load exceeds 2 parasitized red blood-cell per microscopic field. Below this discriminative threshold, the fit is satisfactory, allowing to calculate the proportion of false negative individuals, and, for a given number of microscopic fields, to estimate the expected detection rate of a survey. The constancy of the average parasitic density observed for the three studied samples should be confirmed on a greater number of observations.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. les Infirmiers de l'O.C.C.G.E., Jean OLYMPIO et Michel ABIKOU, qui ont effectué les prélèvements et examiné les frottis recueillis à Agbalilamè.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BLISS (C.I.) & FISHER (R.A.), 1953.- Fitting the negative binomial distribution to biological data. Biometrics, 9, 176-200.

BRASS (W.), 1958.- Simplified methods of fitting the Truncated Negative Binomial distribution. Biometrika, 45, 59-68.

CROFTON (H.D.), 1971.- A quantitative approach to parasitism. Parasitology, 63, 343-364.

PICHON (G.), 1982a.- Fitting the Negative Binomial distribution. H-P Users' Program Library Europe, N° 12224.

PICHON (G.), 1982b.- Fitting the truncated Negative Binomial distribution. H-P Users' Program Library Europe, N° 12337.

PICHON (G.) et al., 1980.- Etude de la distribution des numérations micro-filariennes dans les foyers de filariose lymphatique. Tropen.Med. Parasit., 31 (2), 165-180.

SAMPFORD (M.R.), 1955.- The truncated negative binomial distribution. Biometrika, 42, 58-69.

ANNEXE: ADEQUATION DES DISTRIBUTIONS OBSERVEES A DES B.N.

AGBA. 1			AGBA. 2			BOBO								
10 champs			20 champs			10 champs			200 champs					
x	n	n'	x	n	n'	x	n	n'	x	n	n'	x	n	n'
0	10	10,78	0	3	3,06	0	34	(22,53)	0	205	(14,58)	210	2	2,01
1	17	16,32	1	3	6,04	1	24	28,01	1	5	3,60	230	2	
2	17	16,18	2	7	8,01	2	27	24,84	2	3	2,24	250	1	
3	10	13,21	3	13	8,90	3	30	*19,08	3	2	1,67	<u>260</u>	1	+3,47
4	15	9,63	4	12	8,92	4	8	13,52	4	1	1,35	720	2	<u><u>40,00</u></u>
5	5	6,52	5	10	8,36	5	7	9,10	6	1	2,13	1500	1	
6	3	4,18	6	7	7,48	6	1	5,91	10	3	3,07	<u>1920</u>	<u>1</u>	
7	4	2,58	7	4	6,45	7	5	3,74	11	1		249		
9	1	2,45	8	7	5,42	8	5	2,32	15	1	2,73			
<u>15</u>	1	+1,16	9	3	4,46	9	1	1,41	20	1				
20	1	<u><u>83,00</u></u>	10	3	3,60	12	1	1,66	24	1				
23	1		11	3	2,86	<u>14</u>	1	+0,41	25	1	3,77			
52	1		12	1	2,25	29	1	<u><u>110,00</u></u>	30	1				
99	<u>1</u>		13	1	1,75	32	1		36					
	87		15	2	1,35	162	1		40		3,72			
			18	1	1,03	<u>343</u>	<u>1</u>		60	4	3,30			
			21	2	0,78		148		65	1				
			<u>24</u>	1	+2,28				80	1	2,31			
			36	1	<u><u>83,00</u></u>				110	1				
			43	1					130	1				
			108	1					150	2	4,63			
			184	<u>1</u>					170	1				
				87										
x^2	4,59		7,18			11,96			2,82					
d.l.5			10			4			9					
P (X^2)	0,5		0,7			0,02			0,9					