

TRANSMISSION DES FILARIOSES : DU MODELE DESCRIPTIF AU MODELE HEURISTIQUE

Gaston PICHON

Les Filaires adultes sexuées parasitent des hôtes vertébrés. Au cours de leur vie (de l'ordre de dix ans), les femelles pondent des millions d'embryons, ou microfilaries, qui doivent être absorbées par des Arthropodes hématophages (Acariens, Tiques, Simulies, Moustiques...). Au cours de leur développement chez le vecteur (environ deux semaines), les microfilaries ont à affronter différents obstacles suivant le type de celui-ci : dents pharyngiennes, coagulation du sang, membrane péritrophique, paroi stomacale, ... etc, et d'autres réactions de l'hôte (lyse ou encapsulation), y compris la mort du vecteur par hyper-parasitisme (qui équivaut à un suicide collectif).

Une approche quantitative, d'abord globale, a été menée (Pichon, 1974) sur le système *Aedes polynesiensis* *Wuchereria bancrofti*, responsable de l'endémie filarienne en Polynésie. Elle a consisté à nourrir des cages de moustiques sur des volontaires présentant différents niveaux de microfilarémie, et à comparer le nombre moyen de microfilaries absorbées $X = E(x)$ au nombre moyen de larves infectantes $Y = E(y)$, à l'issue de la période intrinsèque de développement du parasite.

On observe que les points (X, Y) paraissent suivre une hyperbole, d'équation :

$$Y = \frac{j \cdot h \cdot X}{j \cdot X + h} \quad (1)$$

Ce modèle présente plusieurs avantages :

a) sa simplicité.

b) des paramètres aisément interprétables en termes parasitologiques :

- h, asymptote de la courbe, représente le nombre moyen maximum de larves infectantes qu'un vecteur peut héberger.

- j est la probabilité de réussite des parasites quand leur nombre moyen tend vers zéro.

Grâce à ces deux paramètres, on peut donc mesurer et comparer objectivement la compatibilité réciproque de différents systèmes vecteur-parasite.

c) la nature homographique de l'équation de l'hyperbole: si X est une fonction (1) de V, et si V est une fonction (1) de W...etc, la courbe représentative de Y en fonction de V, W...etc demeure une hyperbole. Ce modèle "gigogne" pourrait donc s'appliquer à un parasite qui subirait différents barrages (comme ceux déjà cités) au cours de son développement chez son vecteur.

C'est effectivement ce que l'on observe dans le travail de Brengues et Bain (1972), qui ont limité leur champ d'étude au franchissement de la paroi stomacale pour différents couples parasite-vecteur.

Cependant, un tel modèle demeurerait purement descriptif, et difficilement interprétable, donc inexploitable épidémiologiquement : il permettait peut-être de prévoir l'évolution de la transmission du parasite pour un individu complètement isolé, entouré d'une population stable de vecteurs, mais l'extrapolation à l'échelle d'un village exigeait de comprendre les mécanismes susceptibles d'engendrer ce premier résultat.

Il convenait d'explorer :

- la distribution de fréquences des moustiques ingérant différents nombres de microfilaries.
- la probabilité pour un parasite de traverser la paroi stomacale d'un moustique.
- la pathogénicité parasitaire pour l'hôte.

Les essais préliminaires montrant une importante hétérogénéité, il fallait, contrairement à ce qui avait été pratiqué par nos prédécesseurs, mettre en oeuvre des effectifs importants : un travail en collaboration (avec mes collègues Jacques Prod'hon, François Rivière et tout le laboratoire d'Entomologie de l'Institut Malardé à Tahiti) a permis la dissection de plus de 3000 moustiques et le dénombrement de leurs parasites aux différents stades de leur évolution.

I MODÉLISATION DE L'INGESTION DES PARASITES.

Les travaux antérieurs sur le thème de la distribution des parasites chez les moustiques débouche sur des interprétations hétéroclites : cette distribution était qualifiée d'aberrante et de capricieuse, ou considérée comme un mélange de distributions (dont une seule serait capable d'évoluer chez l'hôte), ou -le plus souvent- comme log-normale (avec 2 ou 3 paramètres), sans autre justification que celle liée au vocable "normal" (la "norme" n'est pas forcément gaussienne, surtout pour un parasite !).

Pour chacune des huit distributions étudiées (Pichon, Prod'hon et Rivière, 1980), on constate que les fréquences successives, loin d'être imprévisibles, varient d'une façon exponentielle. On obtient un excellent ajustement de la distribution géométrique :

$$\text{Prob } \{x=i\} = (1 - R) R^i \quad (i=0, 1, 2, \dots) \quad (2)$$

$$\text{de raison } R = \frac{\mu}{\mu + 1}$$

On vérifie que cette distribution est suffisamment générale, car elle s'applique aussi aux distributions publiées pour d'autres systèmes parasite-vecteur, et qu'elle n'a aucun rapport avec l'évolution ultérieure du parasite : on l'observe aussi bien pour des couples naturels qu'expérimentaux.

C'est un cas particulier remarquable (paramètre $k = 1$) de la distribution binomiale négative (BN), considérée par Crofton (1971) comme le modèle fondamental du parasitisme. Une valeur infinie de k correspond à la distribution de Poisson, et l'inverse de ce paramètre, mesure la "surdispersion", la contagiosité, l'agrégation (clumping, togetherness) qui caractérise un système hôte-parasite donné. Au niveau d'un foyer de filariose de Bancroft, par exemple, la distribution des microfilarémies est fortement surdispersée ($k = 0.3$) et on rencontre le même indice en Polynésie, en Afrique ou dans l'Océan Indien, dans des conditions épidémiologiques extrêmement différentes (Pichon et al., 1977).

Bien que cette distribution BN soit produite par des situations aisément traduisibles en termes parasitologiques, May (1977) reconnaît que très généralement elle est employée pour des raisons purement phénoménologiques. Nous faisons exception, car la mise en évidence d'un paramètre k statistiquement indistinguable de 1 (écart-type : 0.06) autorise à envisager une interprétation théorique simple pour la distribution observée : elle pourrait résulter de la combinaison de deux processus stochastiques de Poisson, qui entraîneraient dans les capillaires des "files d'attente", dont on démontre que la taille suivrait une distribution géométrique (voir animation). Ceci est concevable, compte-tenu de la taille relative des microfilaries et des capillaires où les moustiques les absorbent. D'ailleurs la formation de "grappes" avait déjà été observée par Gordon & Lumsden (1939).

II. MODÉLISATION DE LA PERMÉABILITÉ STOMACALE.

La non-proportionnalité entre le nombre de parasites ayant réussi à franchir la paroi stomacale d'un vecteur et le nombre de parasites qu'il a ingérés peut être représentée par un modèle simple, qui s'approche de la distribution géométrique. On suppose que chaque parasite qui réussit affecte d'un facteur constant r la probabilité de réussite du suivant (Prod'homme, Pichon, Rivière, 1980).

La "perméabilité" pour le x ème parasite sera de la forme:

$$\text{perm}(x) = r \cdot \text{perm}(x-1) = p_1 \cdot r^{x-1} \quad 0 < p_1, r < 1 \quad (3)$$

où p_1 est la perméabilité élémentaire pour le premier parasite.

Une exception d'importance concerne le couple *Anopheles gambiae* - *W. bancrofti*, responsable de l'endémie en Afrique de l'Ouest (Bregues et Bain,). Dans ce cas, le rendement parasitaire, au lieu de diminuer (cas général : limitation), augmente avec le nombre de parasites ingérés (facilitation). Le modèle précédent demeure applicable, en remplaçant la probabilité de réussite par la probabilité d'échec.

Le nombre attendu de parasites passés y_L pour x microfilaires ingérées suit une régression exponentielle asymptotique (loi de Gause) :

$$y_L = \frac{pl}{1-r} (1-r)^x \quad (4)$$

Pour la facilitation, on aura :

$$y_F = x - y_L \quad (4')$$

L'adéquation de ce modèle aux données observées se montre satisfaisante.

D'autre part, nous avons calculé que la combinaison de ce modèle à une distribution BN de moyenne X et d'exposant k donne

$$Y = \frac{pl}{1-r} \left[\frac{1}{(1-r)X+k} \right]^k \quad (5)$$

Pour $k = 1$ (distribution géométrique), en écrivant $j = pl$ et $h = \frac{pl}{1-r}$, on obtient la fonction homographique initiale.

Empirique au départ, l'équation (1) acquiert donc le statut de modèle théorique. Ce résultat est également satisfaisant parce qu'il en découle pour l'ensemble des modèles une certaine cohérence.

III. MODÉLISATION DE LA MORTALITÉ VECTORIELLE DUE AU PARASITISME

Par analogie avec les modèles exponentiels de survie en fonction du temps, on peut supposer que chaque parasite supplémentaire affecte d'une manière constante la probabilité de survie du vecteur. (Pichon, Prod'hon, Rivière, 1975). Celle-ci serait donc une fonction exponentielle de la charge parasitaire x :

$$s = \frac{N'}{N} = m.t^x \quad 0 < m, t < 1 \quad (6)$$

où m est la survie naturelle pendant la période intrinsèque de développement parasitaire, et t la probabilité de survie qui découle de la présence d'un parasite.

Cette loi simple donne une description satisfaisante des mortalités observées.

D'autre part, ce modèle présente une propriété intéressante : on calcule que, si on l'applique à une distribution BN de moyenne X et de paramètre k , la distribution résultante est une BN de même paramètre k et de moyenne X' , avec à nouveau la relation homographique du type (1) :

$$X' = \frac{kX}{X(1-t) + k} \quad (7)$$

d'où l'on peut tirer t :

$$t = \frac{X'(X+k)}{X(X'+k)} \quad (8)$$

Cette relation permet d'estimer la pathogénicité d'un parasite pour son vecteur dans les conditions naturelles. Fondée jusqu'alors principalement sur des observations de laboratoire, (pour lesquelles nous trouvons effectivement un paramètre t proche de 0.95), celle-ci était généralement sous-estimée, voire niée par certains auteurs, alors que l'on calcule que l'indice t est de l'ordre de 0.7, ce qui représente une mortalité différentielle proche de 90 % pour un fardeau dépassant 5 parasites.

La survie vectorielle globale est donnée par :

$$\frac{N'}{N} = m \left[\frac{k}{X(1-t) + k} \right]^k \quad (9)$$

Par le produit : $Y \cdot \frac{N'}{N}$ des équations (5) et (9), on peut donc calculer comment évolue la transmission au niveau d'un foyer subissant une endémie stable, et élaborer une stratégie antifilarienne adaptée. (Pichon, Prod'hon, Rivière, 1980)

On constate que la facilitation et la limitation produisent des situations épidémiologiques fondamentalement différentes : dans le premier cas, il y a une forte instabilité de l'endémie, qui explique l'aspect dispersé des foyers en Afrique, et la relative facilité pour l'éradiquer (le plus souvent indirectement, grâce à la lutte antipaludique qui s'attaque au même vecteur). La limitation au contraire, est analogue à un effet de feed-back : les éradications spontanées étant improbables, les foyers ont tendance à être jointifs, et une prophylaxie de masse qui réduit la population parasitaire entraîne pour les parasites qui subsistent des chances supérieures de survie. (Pichon, et al, 1974)

IV. CONCLUSION

Cette présentation s'est voulue davantage didactique que scientifique : plutôt qu'un exposé logique, allant du plus simple au plus complexe, nous avons préféré retracer le cheminement -parfois sinueux- d'une recherche. A partir d'un modèle global empirique et difficilement interprétable a priori, mais dont les propriétés nous séduisaient et nous "interpelaient", il a paru nécessaire de disséquer (au propre comme au figuré) les mécanismes qui pouvaient l'engendrer. Il s'est avéré qu'un modèle à la fois très simple et reposant sur des hypothèses biologiquement sensées (la fonction exponentielle / géométrique) était capable de rendre compte de ces mécanismes aux différents niveaux : processus stochastiques de répartition des parasites dans les capillaires, distribution des prises de microfilaries par les vecteurs, perméabilité de la paroi stomacale, et mortalité vectorielle due au parasitisme. Il en découle pour l'ensemble une certaine cohérence, et une certaine confiance pour utiliser ces résultats dans la stratégie anti-filarienne.

V. BIBLIOGRAPHIE

- BRENGUES, J., BAIN, O. (1972) Cah.O.R.S.T.O.M., sér.Ent.méd. Parasitol., 10 : 235-50.
- CROFTON, H.D. (1971) Parasitology, 75:343-64.
- GORDON, R.M., LUMSDEN, W.H.R (1939) Ann.trop.Med.Parasit., 33 : 259-78.
- MAY, R.M. (1977) Parasitology, 75, 259-76.
- PICHON, G. (1974) Comptes Rendus Acad.Sci. (Paris), 278 : 3095-97.
- PICHON, G.et al. (1977) Tropen Med und Parasitology, 26 : 37-53.
- PICHON, G.et al. (1974) Bull. Org. mond. Santé, 51:517 - 24 .
- PICHON G., PROD'HON J., RIVIERE F. (1980) Comptes Rendus Acad. Sci. (Paris), (D) 290 : 1011-13.
- PICHON G., PROD'HON J., RIVIERE F. (1980) Comptes Rendus Acad. Sci. (Paris), (D) 290 : 1011-13.
- PICHON G., PROD'HON J., RIVIERE F. (1980) Cah. ORSTOM, série Ent. méd. Parasitol., 1:24-47
- PROD'HON J., PICHON G., RIVIERE F. (1975) multigraphié OMS/WHO/FIL/75.139, 24 p