SIMULATION DU FLUX DES PARASITES DANS LES CAPILLAIRES SANGUINS : MODELE ET ANIMATION DES RELATIONS HOTES-PARASITES

G. PICHON, C. MULLON, D. REMY
Laboratoire d'Informatique Appliquée
ORSTOM 70-74 route d'Aulnay, 93143 Bondy Cedex

Résumé : Nous essayons de montrer comment l'utilisation des principes de la modélisation événementielle peuvent être utilisés pour une introduction pédagogique à l'utilisation de concepts statistiques en biologie. Nous traitons du cas de la circulation des microfilaires chez l'hôte Vertébré, et de leur absorption par leurs vecteurs (Moustiques) ; mais les résultats obtenus nous permettent, à notre avis, en considérant l'hôte comme le siège d'un flux parasitaire, de donner une approche globale des caractéristiques quantitatives du parasitisme.

PROBLEMATIQUE

La partie du cycle représentant l'interface Homme-Moustique a longtemps été caractérisée par une diversité des ingestions parasitaires par le vecteur qualifiée d'imprévisible, voire d'aberrante. Or la connaissance de ce phénomène est épidémiologiquement importante car elle conditionne l'ensemble des phases de la transmission.

PICHON, PROD'HON et RIVIERE [1] ont mis expérimentalement en évidence une loi géométrique pour décrire la distribution des prises de microfilaires sanguicoles par un pool de vecteurs nourris simultanément sur un même sujet filarien. D'où peut provenir cette distribution ?

HYPOTHESE DE BASE

Le phénomène résulte de la conjonction de deux processus stochastiques (cf. annexe) :

- le dénombrement des microfilaires arrivant à l'entrée du lit capillaire suit une loi de Poisson.
- le nombre de traversées du lit capillaire par des microfilaires isolées suit une loi de Poisson.
- dans les capillaires où les microfilaires sont ingérées par leurs vecteurs, le dépassement n'est pas possible.

Les distributions de parasites observées lors des examens sont en relation étroite avec la taille des files d'attente ainsi formées.

LE MODELE PROBABILISTE

Une explication de type mathématique et reposant sur des hypothèses physiologiques est la suivante :

- dans le cas le plus simple, il y a une solution mathématique : les tailles de files d'attente suivent une loi géométrique (cf. annexe).

LE MODELE "EVENEMENTIEL"

On souhaite pouvoir modifier les hypothèses ci-dessus en décrivant différemment le comportement de microfilaires ; mais alors, dans presque tous les cas, le phénomène ne semble pas soluble mathématiquement. Une simulation informatique est donc nécessaire. Reposant sur un "modèle événementiel", le logiciel CINEFIL permet de visualiser le comportement des microfilaires et de déduire leur distribution dans un grand nombre de situations.

Un modèle événementiel est basé sur la définition d'un grand nombre d'agents (en l'occurrence les microfilaires) au comportement simple (en l'occurrence, de se déplacer dans les capillaires, dans le sens de la circulation sanguine) et qui sont en interaction (en l'occurrence, la succession dans une file d'attente)

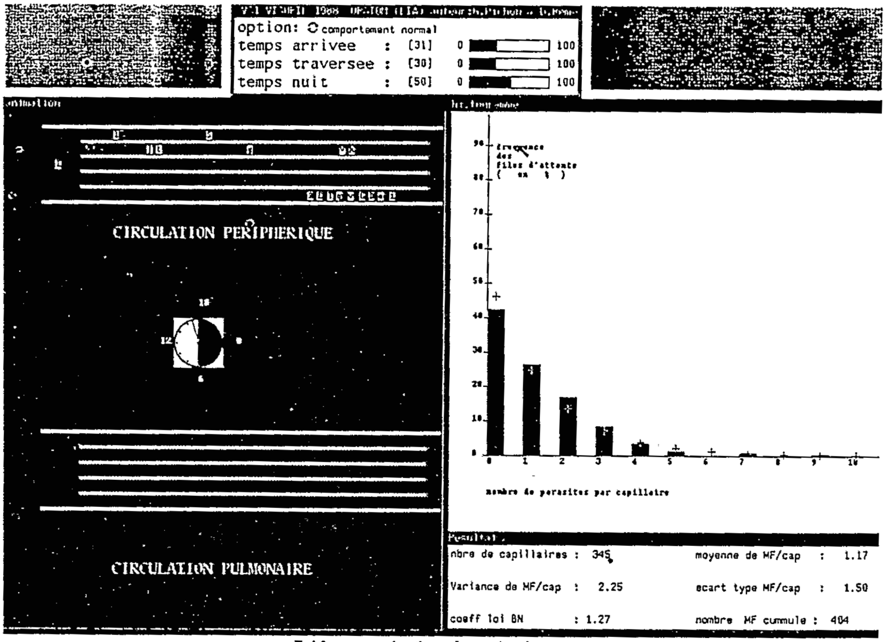

Fig. 1. L'écran de la simulation CINEFIL

On peut ainsi vérifier que l'hypothèse de départ est parasitologiquement réaliste en contrôlant que la distribution résultante ne s'éloigne pas trop d'une loi binomiale négative. On peut aussi suivre l'évolution de différents paramètres du système. Le recours à l'animation donne une impression qualitative du phénomène.

On démontre alors que les microfilaires constituent des files d'attente dont la taille suit une loi géométrique, cas particulier remarquable de la loi binomiale négative, prototype des relations hôte-parasite. En fait, la démonstration n'est valable que dans cette situation de "guichet" bien définie.

APPLICATION A DIVERSES SITUATIONS HOTES-PARASITES

Le logiciel CINEFIL, initialement conçu pour vérifier le comportement des microfilaires, est aisément transformable en outil d'exploration parasitologique. L'analogie entre un capillaire et un hôte est envisageable, dans la mesure où, comme un capillaire, *un hôte peut-être considéré comme le siège d'un flux de parasites, auxquels il impose et dont il subit certaines contraintes, et dans lequel les parasites interagissent.*

Dans CINEFIL, chaque microfilaire est dotée d'un petit nombre d'attributs qui suffit pour produire un comportement à la fois diversifié et complexe ; on peut donc l'utiliser dans un contexte plus général pour explorer les conséquences de divers comportements :

• de l'hôte : survie en fonction du fardeau parasitaire, réaction contre les parasites, hôtes de sensibilité différente...

• du parasite : rôle de l'état sexué, "over-crowding" et autres effets densité-dépendants, comportement grégaire ("togetherness" de MAY), [3] ou individualiste, sensibilité périodique à certains stimulus ou à des agents anti-parasitaires ("barrières oxygène" d'HAWKING), [2].

CONCLUSION

La modélisation événementielle permet, en faisant l'économie d'un formalisme probabiliste lourd, de donner immédiatement forme à des hypothèses simples et réalistes. Elle a un réel pouvoir explicatif qui peut être utilisé à des fins didactiques. Dans le cas de l'enseignement de la statistique en biologie, elle met l'accent sur les concepts importants des distributions rencontrées en biologie (en particulier leur dispersion). Une modélisation événementielle peut ainsi être utilisée dans ce cadre.

Références

[1] Pichon (G.), Prod'hon (J.), Rivière (F.),1980 - Hétérogénéité de l'ingestion des parasites sanguicoles par leurs vecteurs : description quantitative et interprétation. **C.R.Acad.Sc., Paris**, t.290,D, 1011-1013

[2] Hawking (F.), 1975 - Circadian and other rhythms of parasites. **Advances in Parasit.**,12 , 123-182

[3] May (R.M.), 1977 - Togetherness among schistosomes : its effects on the dynamics of the infection. **Math.Biosciences**, 35,301-343

ANNEXE

1.Loi de Poisson et loi exponentielle

Prenons l'exemple de la recherche de défauts le long d'un câble électrique. Il y a deux façons de procéder:

1- ou bien on définit arbitrairement une unité de longueur (par exemple 10 m), on dénombre pour chaque unité le nombre de défauts, et on construit l'histogramme de fréquence des unités contenant 0,1,2,... défauts.

Si l'observation d'un nouveau défaut dans une unité donnée est indépendante du nombre de défauts déjà observés, et si le nombre attendu λ de défauts par unité (estimé par le nombre moyen de défauts, i.e. le nombre total de défauts sur le nombre total d'unités examinées) est constant, la distribution théorique est décrite par une loi de Poisson. Celle-ci donne la probabilité d'observer i événements (défauts) si on connait λ (ou son estimation) :

$$P(i) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^i}{i!} \text{ pour } i = 0,1,2,...$$

On démontre en outre que cette loi est caractérisée par une propriété simple: moyenne = variance = λ

2- ou bien on mesure la distance séparant deux événements consécutifs, on la classe dans des intervalles régulièrement espacés, enfin on calcule la fréquence de ces intervalles. La courbe ajustée (continue, puisque la distance est une variable continue), correspond à une fonction exponentielle: $f(x) = \frac{1}{\sigma}\exp(-\frac{x}{\sigma})$ pour $x > 0$ qui a pour propriété principale : moyenne = écart-type = σ

Lorsqu'on désire simuler un processus stochastique (une succession d'événements qui surviennent avec une certaine probabilité, par exemple les éclairs pendant un orage) dans le temps, pour lequel on suppose que les deux hypothèses de départ (indépendance et constance) sont réunies, on utilise la loi exponentielle.

Celle-ci est très facile à modéliser par l'algorithme: soit m la moyenne et n le nombre événements;

```
t[0] = random;          (random: générateur de nombres aléatoires 0 < r < 1 )
pour i=1 à n :
        r=random;
        t[i]= t[i-1]-m Log(r) ;
```

On génère ainsi un **processus (stochastique) de Poisson.**

2.Processus de Poisson et files d'attente

Prenons l'exemple de la répartition des tailles de files d'attente à un guichet.

On suppose que les observations sont effectuées à une même période de la journée, afin que la fréquentation moyenne du guichet puisse être considérée comme constante. On suppose aussi que le temps moyen pour servir un client est constant. Il y a superposition de deux processus de Poisson, décrivant:

- l'un la distribution des intervalles de temps séparant l'arrivée de deux clients consécutifs (moyenne t_a).
- l'autre la distribution des temps de service d'un client arrivé au guichet (moyenne t_s).

Dans ces conditions, on démontre que la distribution du nombre de clients par file d'attente suit une loi géométrique: $P(i) = (1-R)\, R^i$ pour $i = 0,1,2,...$ dont la raison vaut $R= \frac{t_s}{t_a}$ $(0 < R < 1)$ et la moyenne $m = \frac{R}{1-R}$.

Pour que ce système ne soit pas engorgé, il faut que $t_a > t_s$ (les clients doivent arriver moins "vite" qu'ils ne sont servis).

La loi géométrique est l'approximation discontinue de la loi exponentielle, vue précédemment. Elle représente aussi un cas particulier remarquable de la loi binomiale négative, qui permet de modéliser nombre de situations naturelles (pour lesquelles on observe une variance très supérieure au modèle poissonnien), par exemple la distribution des hôtes en fonction de leur charge parasitaire.