

Relations mathématiques

entre le nombre des microfilaries ingérées et le nombre des parasites chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses

G. PICHON

*Entomologiste médical de l'O.R.S.T.O.M.,
Institut de Recherches Médicales « Louis Malaré »
Papeete - B.P. 30 - Tahiti - Polynésie Française.*

RÉSUMÉ.

Une étude mathématique des données publiées par divers auteurs sur différents couples parasites-vecteurs a été réalisée.

Si x est le nombre moyen de microfilaries ingérées, et y est le nombre moyen de parasites traversant l'hémocèle ou parvenant au stade infectant, l'inverse de la probabilité de réussite y/x semble varier de façon linéaire avec x .

Il s'ensuit que le nombre de parasites transformés peut être considéré comme une fonction hyperbolique du nombre de microfilaries ingérées. Les relations parasite-vecteur peuvent être numériquement évaluées grâce à deux paramètres, J et H . Les conséquences expérimentales, épidémiologiques et évolutives de ce résultat sont discutées.

ABSTRACT.

A mathematical study of data published by ROSEN (1955), BAIN (1971), BRENGUES et BAIN (1972) and PHILIPPON et BAIN (1972) shows that, for different parasite-vector couples, if x is the mean number of ingested microfilariae, and if y is the resulting mean number of hoemocel-reaching or infective-becoming parasites, the inverse of the ratio y/x seems to vary linearly with x :

$$\frac{x}{y} = \frac{1}{H}x + \frac{1}{J} \quad (I)$$

where J and H are two constants which do not depend on the number of ingested microfilariae.

It follows that:

$$y = \frac{JHx}{H + Jx} \quad (II)$$

Thus the mean number of parasites in a vector can be consider-

ed as a hyperbolic function of the ingested microfilariae mean number.

— When $H > 0$, interpretation is easy: H is the maximal number of parasites a vector can harbour on the average, whatever the number of ingested microfilariae is. There is a limitation phenomenon, represented by the horizontal asymptote to which y tends when x increases indefinitely.

These figures were found for J and H :

- *A. polynesiensis*/W. bancrofti (Tahiti) $J = 1$ $H = 20$
- *A. aegypti*/W. bancrofti (Upper-Volta) $J = 1$ $H = 10$
- *A. aegypti*/S. labiatopapillosa (Upper-Volta) $J = 1$ $H = 3,5$
- *C.p. fatigans*/W. bancrofti (Tahiti) $J = 1$ $H = 0,3$
- *S. damnosum*/O. volvulus (Upper-Volta) $J = 0,3$ $H = 2,3$

For all the studied mosquitoes, the maximal parasitic success likelihood J equals one. The higher H is, the better the reciprocal adaptation.

J seems to be a physiologic feature, only vector-dependent. Its low value in *S. damnosum* is probably due to the peritrophical membrane barrier, the efficiency of which does not depend on the number of ingested microfilariae.

— When $H < 0$, facilitation occurs. Formula II is adequate only up to $x = H \left(1 - \frac{1}{J}\right)$, when the number of parasites equals the number of ingested microfilariae.

For *A. gambiae* A./W. bancrofti (Upper-Volta), one founds $J = 0,18$ and $H = -18$ for $x \leq 84$.

Although only descriptive, this formula seems to fit satisfactorily with all the studied couples, and allows a numerical evaluation of the parasite-vector relationships.

Inferences of this finding on the experimental, epidemiological and evolutive viewpoints are discussed.

1. — INTRODUCTION.

En 1954, après une étude approfondie de la transmission de la Filariose à Tahiti, ROSEN concluait : « Il existe des facteurs qui tendent à égaliser les individus affectés de densités microfilariennes différentes comme sources d'infection ». Un de ces facteurs a été récemment mis en évidence par BRENGUES et BAIN (1972) et PHILIPPON et BAIN (1972) : il s'agit du phénomène de limitation au niveau de la paroi stomacale du passage des microfilaries dans l'hémocèle du vecteur : la proportion de microfilaries passées diminue lorsque le nombre de microfilaries ingérées augmente. Cette limitation stomacale existe pour les couples *Simulium damnosum*/*Onchocerca volvulus*; *Aedes aegypti*/*Wuchereria bancrofti* et *Aedes aegypti*/*Setaria labiatapapillosa*.

Il peut paraître illusoire de rechercher une relation mathématique simple entre la densité microfilarienne X d'un donneur et le nombre moyen \bar{y} de larves infectantes produites par des moustiques qui se sont gorgés sur lui, à cause des fortes variations que l'on observe au niveau des diverses mesures :

— La densité microfilarienne peut varier d'une heure à l'autre (phénomène de périodicité), d'un moment à l'autre et même d'une goutte à l'autre au cours du même prélèvement. Il existe aussi des variations importantes suivant le lieu du prélèvement (doigt ou oreille) ou suivant le mode de prélèvement (sang veineux ou sang capillaire).

— Chez le vecteur, la quantité exacte de sang prélevée est difficile à estimer, et la répartition des femelles en fonction du nombre de microfilaries ingérées n'est ni log-normale (PHILIPPON et BAIN, 1972), ni poissonnienne (BAIN, 1971). Il est donc difficile d'employer les méthodes statistiques habituelles, car la moyenne arithmétique ne constitue pas la valeur centrale.

Nous nous sommes heurtés à cet ensemble de difficultés

au cours d'une série d'expériences destinées à sélectionner une souche d'*Aedes polynesiensis* réfractaire à *Wuchereria bancrofti*. Il était difficile de comparer les générations successives, car le degré d'infection des moustiques pouvait varier à cause de nombreux facteurs dont nous n'étions pas maîtres, le principal étant la densité microfilarienne de notre volontaire. Pour évaluer avec le maximum de précision le degré d'infection en fonction de la densité microfilarienne, nous avons été amené à réexaminer avec soin les nombreux résultats obtenus par ROSEN (1955) sur le même couple vecteur-parasite. Une relation numérique relativement simple étant apparue, nous avons été conduits à rechercher si elle était généralisable aux autres couples parasite-vecteur pour lesquels nous disposions de données suffisantes.

2. — RELATIONS ENTRE LA DENSITÉ MICROFILARIENNE, LE NOMBRE DE MICROFILAIRES INGÉRÉES ET LE NOMBRE DE LARVES INFECTANTES.

Dans la suite de ce travail nous appellerons :

— X le nombre moyen de microfilaries dans 20 mm³ de sang capillaire d'un donneur (densité microfilarienne);

— x le nombre moyen de microfilaries ingérées par un moustique femelle sur un donneur ayant une densité microfilarienne X;

— Y le nombre médian de larves infectantes par femelle parvenue à maturité (nous appelons femelle mûre une femelle survivant jusqu'à 13 jours après le repas infectant, période qui permet la maturation des microfilaries);

— \bar{y} le nombre moyen de larves infectantes par moustique mûr.

TABLEAU 1. — Regroupement des données de ROSEN (1954) et caractéristiques de chaque groupe (G.P. : Expérience réalisée à titre comparatif)

	Numéro des sujets	Densité microfilarienne	Pourcentage de moustiques infectés	Nombre moyen de larves/moustique	Extrêmes Nombre de larves/moustique infecté	Nombre de moustiques disséqués	Densité microfilarienne X moyenne	Médiane Y larves/moustique	$\frac{X}{\bar{Y}}$	Moyenne \bar{y} larves/moustique	$\frac{X}{\bar{y}}$
I	1- 2	0,4- 0,6	5,3- 11,6	0,05- 0,1	1	107	0,53	0,084	6,30	0,084	6,30
II	3-10	2,1- 11,5	38,5- 76,5	0,8 - 2,1	1-14	437	6,24	1,1	5,67	1,39	4,50
III	11-17	12,8- 52,1	82,1- 97,0	3,5 - 6,1	1-21	362	29,9	2,8	10,7	4,43	6,77
IV	18-21	97,4-208,0	95,5- 97,2	12,7 -18,8	1-53	175	161,9	10,5	15,5	14,59	11,14
V	22-23	533,9-555,1	100 - 100	16,4 -21,7	2-60	79	548,4	15,0	37,7	20,0	27,47
G.P.	E.T.	149,6	96,5	15,9	1-49	86	149,6	10,0	15,0	14,7	10,17

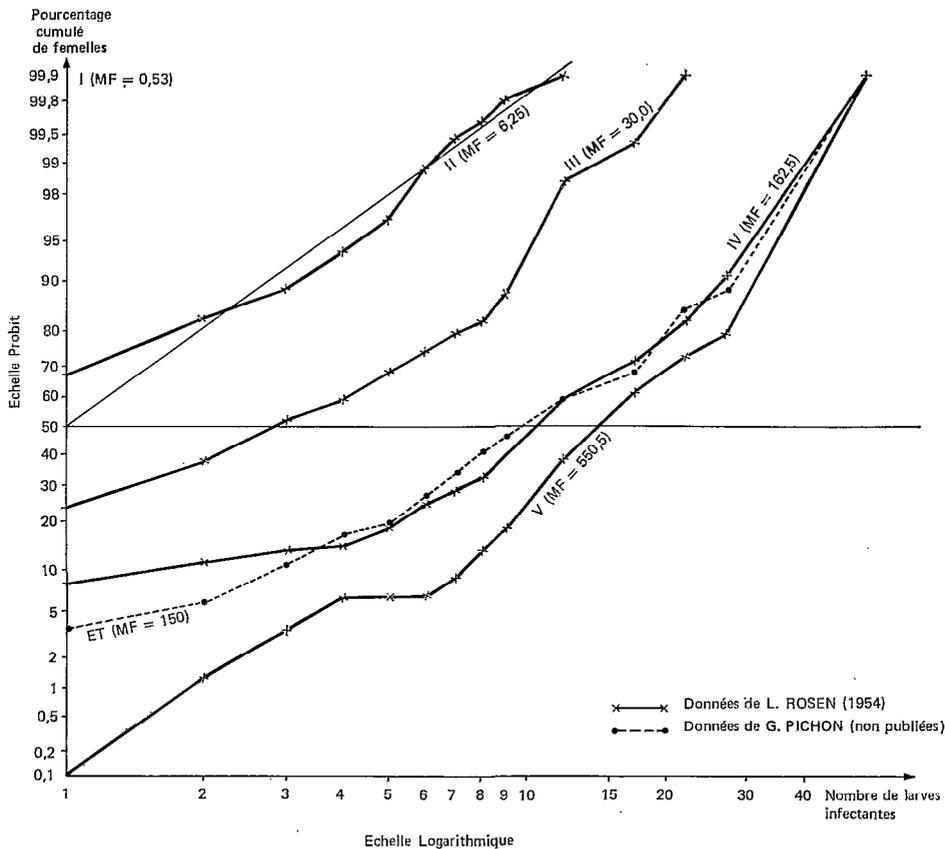


FIG. 1. — Répartition des fréquences cumulées femelles mûres d'*Aedes polynesiensis* en fonction du nombre de larves de *W. bancrofti* pour 5 groupes de densités microfilariennes moyennes différentes (d'après données de ROSEN, 1955; série E.T. : résultats non publiés).

2.1. Méthodologie générale.

Les données utilisées sont fournies par ROSEN (1955). Il s'agit du tableau n° 11 pour *Aedes polynesiensis*/*Wuchereria bancrofti* et du tableau n° 3 pour *Culex pipiens fatigans* (= *C. quinquefasciatus*)/*W. bancrofti*. Dans les deux cas, les lots de moustiques étaient nourris sur une série de volontaires de densités microfilariennes différentes. Les moustiques gorgés étaient transférés dans une nouvelle cage, et la dissection des moustiques survivants avait lieu à partir du 13^e jour, pour le dénombrement des larves infectantes.

Pour les données concernant *Ae. polynesiensis*, les calculs ont porté sur les médianes, censées représenter une meilleure estimation de la valeur centrale car peu modifiées par les données extrêmes. Le calcul sur les moyennes a été effectué à titre comparatif.

Pour les calculs sur *Culex*/*Wuchereria*, seules les moyennes arithmétiques ont été utilisées, car nous ne disposions pas de la distribution des femelles en fonction du nombre de larves infectantes. De toute façon, les valeurs

de y sont généralement faibles dans ce cas, et la moyenne arithmétique tend alors à se confondre avec la médiane. L'ajustement linéaire, lorsqu'il était utile, a été réalisé par la méthode des moindres carrés.

2.2. *Aedes polynesiensis*/*Wuchereria bancrofti*.

2.2.1. MÉTHODES.

L'expérimentation de ROSEN (1955, tabl. 11) porte sur 23 lots de moustiques qui ont été nourris sur 23 volontaires dont la densité microfilarienne au moment de l'expérience allait de 0,4 à 555,1 microfilaries par goutte de 20 mm³ de sang. En raison des fluctuations importantes subies par cette densité d'une goutte à l'autre chez le même donneur (cf. tabl. 12 de ROSEN), il nous a semblé légitime de regrouper les résultats en 5 catégories apparemment homogènes, dont la séparation était effectuée en adoptant un compromis entre la densité microfilarienne des donneurs

et le pourcentage de positivité des moustiques correspondants. Pour chacun des 5 groupes, dont les caractéristiques sont portées sur le tableau 1, la densité microfilarienne moyenne pondérée X a été calculée, de manière à accorder plus d'importance aux observations portant sur un plus grand nombre de moustiques. A l'intérieur des 5 groupes, la répartition des moustiques suivant le nombre de larves infectantes a été calculée et les pourcentages cumulés ont été portés sur papier log-probit (fig. 1). On constate que la distribution des femelles en fonction du nombre de larves n'est pas log-normale. La valeur médiane est estimée graphiquement, sauf pour le groupe I, où elle est remplacée par la moyenne arithmétique, ce qui est justifié par la petite taille des termes.

A titre comparatif, les résultats que nous avons obtenus au cours d'une expérimentation analogue (ET) sont représentés sur le tableau 1 et la figure 1. On constate que la distribution des femelles en fonction du nombre de larves infectantes se superpose presque exactement à celle obtenue avec les données de ROSEN pour une densité microfilarienne du même ordre. Une telle constance, pour des expériences réalisées à plus de 20 ans d'intervalle et dans des conditions probablement différentes, semble s'opposer aux importantes fluctuations individuelles, et justifiait la poursuite des calculs.

2.2.2. RÉSULTATS.

2.2.2.1. Relation entre la densité microfilarienne et le nombre médian de larves infectantes.

La figure 2 représente les résultats. Le nombre de larves par femelle Y augmente en même temps que la densité microfilarienne X . Il n'y a cependant pas proportionnalité, puisque la proportion de larves infectantes par rapport aux densités microfilariennes $\frac{Y}{X}$ diminue lorsque X augmente.

Les tentatives d'ajuster une fonction exponentielle $Y = X^\alpha$ (où $\alpha < 1$) ayant échoué, une fonction hyperbolique a été essayée. La courbe semblant passer par l'origine, une telle hyperbole aurait pour équation :

$$Y = \frac{nX}{pX + q}$$

qui peut encore s'écrire :

$$\frac{X}{Y} = \frac{p}{m} X + \frac{q}{m}$$

En posant :

$$\frac{p}{m} = a, \quad \frac{q}{m} = b.$$

On a $Z = \frac{X}{Y} = aX + b$ dont la courbe représentative

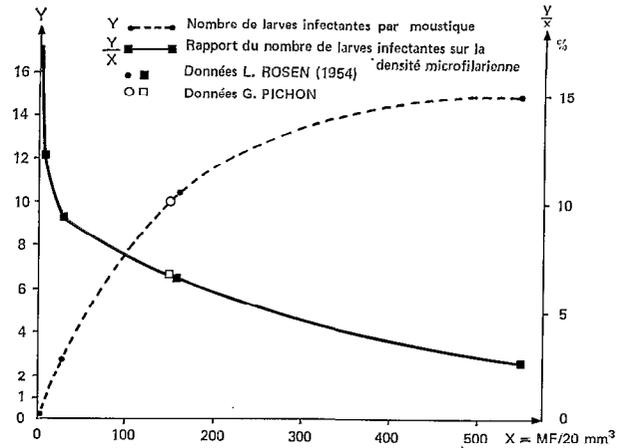


FIG. 2. — Évolution du nombre médian de larves infectantes par femelle d'*A. polynesiensis* en fonction de la microfilariémie moyenne du porteur (d'après les données de ROSEN, 1955).

est une droite. Il suffit donc de voir si Z , inverse de la proportion $\frac{Y}{X}$, est linéaire par rapport à X .

La construction graphique (fig. 3) montre qu'effectivement les points de coordonnées $\left(X, \frac{X}{Y}\right)$ semblent alignés.

La méthode des moindres carrés indique que la droite représentative la plus probable passe par le point dont les coordonnées sont respectivement la moyenne pondérée des abscisses et la moyenne pondérée des ordonnées des 5 points.

$$\bar{X}_m = 73,77 \quad \bar{Z}_m = 12,01$$

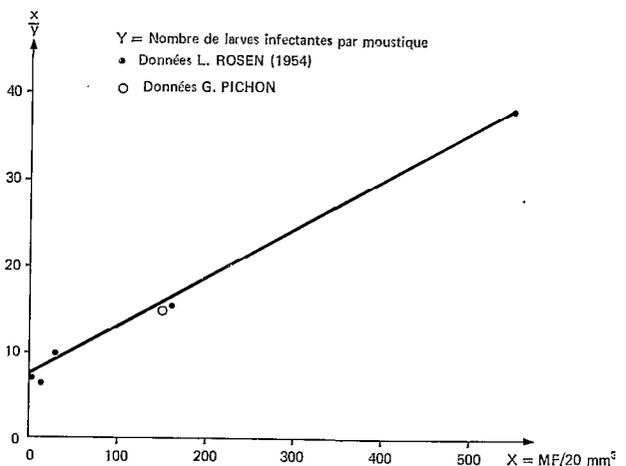


FIG. 3. — Évolution du rapport densité microfilarienne X /nombre médian de larves infectantes Y en fonction de la densité microfilarienne (d'après les données de ROSEN, 1955).

La pente de la droite de régression de Z en X est :

$$a = 0,0528.$$

L'ordonnée de la droite à l'origine est :

$$b = 12,01 - 0,0528 \times 73,77 = 8,12.$$

L'équation de la droite s'écrit donc :

$$Z = + 0,0528X + 8,12$$

$$\boxed{\frac{X}{Y} = 0,0528X + 8,12} \quad (1)$$

Le nombre médian Y de larves infectantes de moustiques mûrs qui se sont nourris sur un filarien dont la densité microfilarienne est X a pour fonction une hyperbole dont l'équation est :

$$Y = \frac{X}{0,0528 X + 8,12}$$

$$\boxed{Y = \frac{18,95X}{X + 153,79}} \quad (2)$$

Dans cette équation, on vérifie que Y tend vers 0 quand X tend vers zéro.

On a :

$$Y = \frac{18,95}{1 + \frac{153,79}{X}}$$

Quand X tend vers l'infini, Y tend vers 18,95.

Y = 18,95 représente l'asymptote horizontale de Y.

Quelle que soit la densité microfilarienne d'un filarien, le nombre médian de larves infectantes chez les femelles qui l'ont piqué ne peut dépasser 18,95.

Étant donné la concordance de nos observations avec celles de ROSEN réalisées 20 ans plus tôt, il semble que cette valeur soit une constante caractéristique de la population du vecteur et de la souche du parasite considérée.

Nous avons effectué un test de conformité en comparant les médianes observées pour les 5 groupes aux médianes théoriques obtenues par l'équation (2) (Test n° 11 de QUENOUILLE, 1964). Au risque 5 %, il y a conformité sauf pour le groupe II, qui est significativement supérieur à la médiane théorique. Cette exception sera abordée dans la discussion.

2.2.2.2. Estimation du volume moyen de sang absorbé par une femelle d'Aedes polynesiensis.

La figure 2 montre que la probabilité que les microfilaires absorbées donnent des larves infectantes augmente lorsque leur nombre diminue.

Admettons que, lorsque le nombre moyen de micro-

filaires ingérées x tend vers 0 (ce qui se produit quand X tend vers 0), la proportion $\frac{Y}{x}$ soit maximale, c'est-à-dire tende vers 1.

On observe qu'alors $\frac{X_0}{Y_0} = 8,12$ $\frac{x_0}{Y_0} = 1$.

Si l'on admet que le nombre x de microfilaires ingérées est proportionnel à la quantité de sang absorbée v par une femelle :

$$\frac{x_0}{X_0} = \frac{v}{20} = \frac{1}{8,12}$$

On en déduit que $v = \frac{20}{8,12} = 2,464 \text{ mm}^3$, ce qui représente, la densité du sang étant de 1,055 :

$$1,464 \times 1,055 = 2,60 \text{ mg}$$

Cette estimation ne diffère pas significativement de la valeur calculée directement par JACHOWSKI (1954) de $2,1 \pm 0,4 \text{ mg}$ (0,4 représente l'écart-type) chez *Aedes polynesiensis* aux Samoa.

2.2.2.3. Relation entre le nombre de larves ingérées et le nombre de larves infectantes.

Cette bonne concordance paraît justifier les hypothèses de départ qui ont conduit à ce calcul, à savoir que :

- le nombre de microfilaires ingérées par un moustique est proportionnel au nombre de microfilaires présentes chez le donneur;
- la probabilité de réussite des microfilaires absorbées, c'est-à-dire de devenir infectantes, tend vers 1 quand leur nombre tend vers 0;
- la mesure de microfilariémie par prélèvement au doigt constitue une bonne estimation de la fréquence des microfilaires sur le bras du volontaire filarien.

On a vu que :

$$\frac{x}{X} = \frac{1}{8,12} \quad \boxed{X = 8,12x} \quad (3)$$

L'équation (1) devient :

$$\frac{8,12x}{Y} = 0,0528 \times 8,12x + 8,12$$

$$\boxed{\frac{x}{Y} = 0,0528x + 1} \quad (4)$$

On a donc :

$$Y = \frac{x}{0,0528x + 1} = \frac{18,95x}{x + 18,95}$$

$$\boxed{Y = \frac{18,95x}{x + 18,95}} \quad (5)$$

qui peut encore s'écrire, en faisant apparaître les asymptotes :

$$(x + 18,95)(Y - 18,95) = -18,95^2 \quad (6)$$

Le nombre médian Y de larves infectantes tend toujours vers zéro quand x tend vers zéro, et la tangente à l'origine est la première bissectrice (cf. équation 4). Y est une fonction régulièrement croissante de x. Elle tend vers 18,95 quand x tend vers l'infini.

EN RÉSUMÉ :

- chez une femelle mûre d'*Ae. polynesiensis*, le nombre médian de larves infectantes Y et le nombre x de microfilaries dont elles sont issues semblent varier de telle sorte que :

$$(x + H)(Y - H) = -H^2 \quad (7)$$

ou encore

$$Y = \frac{Hx}{x + H} \quad (8)$$

- lorsque le nombre de microfilaries absorbées est faible, leur probabilité de parvenir au stade infectant augmente et tend vers 1 quand x tend vers 0,
- lorsque le nombre de microfilaries absorbées est élevé, le nombre médian de larves infectantes par moustiques ne peut dépasser une valeur limite H. Il y a non seulement limitation, mais véritable *saturation* du moustique quant aux nombres de larves qu'il peut héberger et transmettre,
- H semble être une constante caractéristique du couple vecteur-parasite. Nous la nommons constante de réceptivité,
- le nombre de microfilaries ingérées semble être proportionnel à la densité microfilarienne du donneur. On a

$$X = Vx$$

où V est le rapport volumique entre 20 mm³ et le volume moyen de sang absorbé par une femelle. On a donc

$$Y = \frac{HX}{X + VH} \quad (8')$$

2.2.2.4. Calculs à partir des moyennes.

Afin de comparer les résultats précédents à ceux obtenus par d'autres auteurs, qui utilisent le plus souvent la moyenne arithmétique, il est nécessaire de voir si l'on trouve des résultats analogues en utilisant ce paramètre.

Le tableau 1 indique les valeurs du rapport $\frac{X}{y}$. L'ajustement à une droite semble possible. En utilisant la méthode des moindres carrés, elle aurait pour équation :

$$\frac{X}{y} = 0,0407X + 4,94. \quad (9)$$

L'équation du nombre moyen de larves infectantes par moustique mûr en fonction de la densité microfilarienne est alors :

$$y = \frac{24,6X}{X + 121,4}. \quad (10)$$

Mais on constate que le χ^2 de conformité est très significatif. Sa valeur élevée est principalement due à l'écart du point représentatif du groupe II (densité microfilarienne moyenne : 6,24). Effectivement si l'on excepte le groupe II; la méthode des moindres carrés donne pour les quatre autres groupes une droite d'équation :

$$\frac{X}{y} = 0,0396X + 5,64. \quad (11)$$

Le test de conformité pour :

$$y = \frac{25,25X}{X + 142,4} \quad (12)$$

n'est alors pas significatif ($\alpha = 0,4$).

En faisant abstraction de cette anomalie, recherchons à partir de la nouvelle droite obtenue :

$$\frac{X}{y} = 0,0396X + 5,64$$

le nombre moyen de larves infectantes par moustique mûr en fonction du nombre de larves ingérées. La répartition des moustiques en fonction du nombre de larves infectantes n'étant pas gaussienne, la moyenne arithmétique est modifiée par les valeurs les plus élevées de y, et fournit donc une surestimation de la valeur la plus probable. Il résulte de cette surestimation de larves infectantes une surestimation de la quantité de sang moyenne ingérée par une femelle d'*Ae. polynesiensis*, qui serait dans ce cas de $\frac{20}{5,64} = 3,62$ mm³ au lieu de 2,46 mm³.

Si l'on admet que cette dernière valeur est plus vraisemblable, il faut appliquer à $\frac{X}{y}$ un facteur correctif de

$$\frac{3,62}{2,46} = 1,44$$

$$\frac{X}{y \text{ corrigé}} = 0,0396 \cdot 1,44X + 1,44 \cdot 5,6$$

$$\frac{X}{yc} = 0,057X + 8,12$$

$$\frac{x}{yc} = 0,057x + 1$$

d'où

$$y = \frac{17,3x}{x + 17,3} \quad (13)$$

Cette équation n'est pas sensiblement différente de celle obtenue en utilisant les médianes (équation 5).

2.2.2.5. Discussion sur la conformité à la courbe théorique.

Lorsque l'on compare les moyennes observées par ROSEN pour ses 23 expériences aux moyennes théoriques correspondantes obtenues par l'équation n° 12, on trouve un χ^2 global très hautement significatif. Avant de conclure que l'ajustement à une hyperbole n'est pas justifié il convient de s'interroger sur le sens de ce résultat.

En effet, il est certain que même si le phénomène suspecté est bien réel, plusieurs facteurs d'hétérogénéité peuvent élever la valeur du χ^2 de conformité à un seuil très significatif : les 23 expériences n'ont certainement pas été réalisées simultanément, la température a une influence sur le taux de positivité des moustiques (BRUNHES, 1969) et l'on ne sait rien de l'homogénéité génétique des 23 populations de moustiques qui ont servi à ces infections expérimentales, en particulier s'ils proviennent de moustiques parentaux sauvages ou de souches de laboratoire plus ou moins sélectionnées involontairement. Enfin, il convient de rappeler les fluctuations élevées de la densité microfilarienne des donneurs, qui peuvent fortement influencer la moyenne X obtenue à partir de 6 ou 8 gouttes (ROSEN, tabl. 12). HAIRSTON et JACHOWSKI ont noté que la variance de ces prélèvements était nettement plus élevée que dans le cas d'une distribution de Poisson. C'est pour tenter de pallier ces facteurs d'hétérogénéité qu'il a été procédé à des regroupements. Si l'on considère les résultats individuels, il nous semble qu'il convient d'accorder plus d'importance aux concordances qu'aux discordances, sauf si ces discordances paraissent provenir d'un facteur systématique.

Lorsque l'on compare les 23 effectifs observés aux théoriques (annexe I), on compte 8 concordances, 5 discordances significatives pour α compris entre 0,05 et 0,01 et 10 discordances significatives pour α inférieur à 0,01.

Parmi les 15 discordances, celles qui se produisent lorsque X est supérieur à 10 ne semblent pas avoir une origine systématique, puisque les effectifs observés sont inférieurs aux effectifs calculés 4 fois, et supérieurs 6 fois. Ces écarts sont probablement dus à un manque d'homogénéité des conditions expérimentales, et n'affectent donc pas la validité de notre ajustement.

Par contre, les 5 autres discordances, qui sont regroupées pour les densités microfilariennes allant de 2,1 à 3,5 (ce qui rend compte de la significativité du groupe II, qui les incluait toutes) correspondent toutes à un excès de larves infectantes par rapport aux valeurs théoriques. Dans ce cas, il semble possible de suspecter un facteur systématique, correspondant à une « concentration » des microfilaires par les moustiques pour les faibles densités microfilariennes. Ce phénomène est sujet à controverse, et ROSEN concluait d'ailleurs à son inexistence. Cependant, BRYAN et SOUTHGATE (1973) ont trouvé aux Samoa que des *Aedes polynesiensis* nourris sur un volontaire à faible

densité microfilarienne montraient environ 12 fois le nombre attendu de larves. Dans le cadre des expérimentations de ROSEN, la plus forte « concentration » a lieu pour $X = 3,1$ microfilaires par 20 mm³ de sang. Le nombre de larves infectantes observé est alors environ 2,5 fois plus élevé que le nombre attendu dans le cadre de notre hypothèse. Ce phénomène ne semble pas jouer pour les très faibles densités microfilariennes.

Nous pouvons donc conclure que, à part pour un intervalle très limité de faibles densités microfilariennes, notre ajustement est justifié. Il conviendrait dans des études ultérieures de rechercher l'influence de différents facteurs sur la constante H , et d'évaluer le phénomène de concentration des microfilaires qui semble intervenir pour les faibles microfilariémies. Par contre, nous admettons que la relation liant les larves infectantes aux microfilaires ingérées est valable même si un phénomène de concentration intervient, puisque le nombre de larves infectantes ne saurait de toute manière être supérieur au nombre de microfilaires dont elles proviennent.

Définir si les formules utilisées correspondent à la réalité ou si elles ne sont que des approximations demandera des expérimentations adaptées, de manière à réduire au minimum les causes d'hétérogénéité.

2.3. *Culex pipiens fatigans*/Wuchereria bancrofti.

C.p. fatigans (= *C. quinquefasciatus*) étant le principal vecteur de filariose dans d'autres régions, ROSEN a effectué sur cette espèce des infections expérimentales en utilisant la souche tahitienne de *W. bancrofti*. L'expérimentation a été menée de manière analogue à celle effectuée avec *Ae. polynesiensis*. Elle porte sur 17 densités microfilariennes différentes, allant de 2,0 à 488,5.

Pour chaque densité microfilarienne X , le nombre moyen de larves infectantes y a été calculé, ainsi que le rapport $\frac{X}{y}$. Le nombre de larves par moustique étant faible (il varie de 1 à 7), ce rapport $\frac{X}{y}$ est susceptible de subir d'importantes fluctuations, surtout s'il porte sur de petits effectifs. On constate que les points obtenus avec les plus grands effectifs sont disposés linéairement.

La droite passe par le point moyen de coordonnées (96; 314,2). La pente, calculée par la méthode des moindres carrés, est de 3,195. On en déduit l'ordonnée à l'origine :

$$314,16 - 3,195 \times 96 = 7,44$$

$$\frac{X}{y} = 3,195X + 7,44 \quad (14)$$

Dans ce cas, il ne semble pas nécessaire de faire de correction, l'emploi de la moyenne arithmétique semblant justifié par la petite taille des valeurs de y .

On obtient donc une relation entre y et x analogue à celle obtenue par les médianes (équation 5).

On peut estimer le volume moyen de sang absorbé par une femelle de *Culex* à :

$$v = \frac{20}{7,44} = 2,69 \text{ mm}^3$$

La relation qui relie le nombre moyen de larves infectantes par moustique à la densité microfilarienne du donneur de microfilaries s'écrit :

$$y = \frac{X}{3,195X + 7,44} \quad \boxed{y = \frac{0,31X}{X + 2,33}} \quad (15)$$

Quelle que soit la microfilariémie du volontaire, le nombre moyen de larves infectantes par femelle mûre ne peut dépasser la valeur limite de 0,31. Il y aura donc au minimum : $e^{-0,31} = 0,7334$ (loi de POISSON pour $P(K=0)$), soit 73,3 % des femelles mûres qui seront négatives. Ce résultat concorde avec les observations de ROSEN, qui trouve des pourcentages de positivité maximaux de l'ordre de 30 %, aucun n'étant significativement différent du seuil théorique de 26,66 %. Si l'on admet qu'une femelle de *Culex* absorbe en moyenne 2,69 mm³ au cours d'un repas de sang, on a, en fonction du nombre de microfilaries ingérées x tel que :

$$X = 7,44x$$

$$\boxed{y = \frac{0,31x}{x + 0,31}} \quad (16)$$

ou encore

$$\boxed{(x + 0,31)(y - 0,31) = -0,31^2} \quad (17)$$

La constante de réceptivité est plus de 50 fois plus faible chez *Culex fatigans* (0,31) que chez *Aedes polyne-siensis* (18,95) pour une même souche du parasite *W. bancrofti*, ce qui rend compte du rôle pratiquement négligeable que jouait cette première espèce dans la transmission de la filariose en Polynésie.

2.4. Discussion et conclusion. Propriétés de H.

Grâce au réexamen des données publiées par ROSEN (1955) sur la transmission de la filariose à Tahiti, il a été mis en évidence une relation mathématique relativement simple entre la densité microfilarienne X d'un porteur, le nombre de microfilaries moyen x de microfilaries absorbées par un moustique, et le nombre y de larves infectantes qui en résulte chez le moustique mûr.

Pour un bon vecteur comme pour un mauvais vecteur, la relation qui relie le nombre de microfilaries ingérées x

au nombre moyen de larves infectantes y est de la forme :

$$\boxed{y = \frac{Hx}{H + x}} \quad (18)$$

y est une fonction croissante de x , dont la pente et aussi la proportion de larves en fonction du nombre de microfilaries décroît régulièrement. Cette proportion est maximale et tend vers 1 quand le nombre de microfilaries tend vers zéro. Quand le nombre de microfilaries augmente, y tend vers une limite, : il y a véritable saturation. La limite de saturation H est indépendante du nombre de microfilaries ingérées et semble être une caractéristique du couple vecteur-parasite, et représente un paramètre mesurant l'adaptation réciproque vecteur-parasite : elle est respectivement de 18,95 et de 0,31 pour *Aedes polyne-siensis* et *Culex pipiens fatigans* vis-à-vis de la souche polynésienne de *Wuchereria bancrofti*.

PROPRIÉTÉS DE H.

La saturation en larves infectantes étant théoriquement atteinte pour une microfilariémie infinie, il peut être intéressant de définir arbitrairement une densité microfilarienne permettant de réaliser une proportion α de la saturation en larves infectantes, que nous nommerons X_α (densité microfilarienne permettant αH) et le nombre de microfilaries ingérées correspondantes x_α (nombre de microfilaries ingérées permettant αH), de manière à avoir une idée de la « vitesse » avec laquelle la saturation est atteinte :

$$y = \frac{Hx}{x + H} \quad x = \frac{Hy}{H - y}$$

Pour $y = \alpha H$ on aura :

$$x_\alpha = \frac{\alpha H^2}{H - \alpha H}$$

$$\boxed{x_\alpha = \frac{\alpha}{1 - \alpha} H} \quad (18)$$

$$\boxed{0 < \alpha < 1}$$

Pour $\alpha = 0,5$ on trouve :

$$\boxed{x_{0,5} = H} \quad (19)$$

Propriété 1:

— La constante de réceptivité H représente donc également le nombre de microfilaries moyen que doit ingérer une femelle pour atteindre la moitié de la saturation en larves infectantes.

D'autre part, on a :

$$\text{Pour } x = x_{0,5} = H \quad Y_{0,5} = \frac{H^2}{H + H} = \frac{H}{2}$$

$$\boxed{\text{Pour } x = H \quad Y = \frac{x}{2}} \quad (20)$$

Propriété 2 :

— Lorsque le nombre de microfilaries ingérées égale la constante de réceptivité, le nombre de larves infectantes qui en résulte est égal à la moitié de leur nombre.

$$\boxed{x_{0,5} = 2Y_{0,5} = H} \quad (21)$$

Propriété 2' :

— Ceci peut encore s'énoncer : lorsque le nombre des microfilaries ingérées est égal à H, leur probabilité de se transformer en larves infectantes est de $\frac{1}{2}$.

— Réciproquement, lorsque l'on observe un nombre moyen de larves infectantes égal à la moitié des microfilaries ingérées, le nombre de microfilaries ingérées est égal à la constante de réceptivité H.

Calculons la densité microfilarienne nécessaire pour réaliser $(1/2) H$:

$$X_{0,5} = 7,44x_{0,5} = 7,44 \times 0,31 = 2,3 \text{ mf}/20 \text{ mm}^3 \quad \text{pour } Culex$$

$$X_{0,5} = 8,12x_{0,5} = 8,12 \times 18,95 = 153,9 \text{ mf}/20 \text{ mm}^3 \quad \text{pour } Aedes.$$

On peut en conclure que, dans les conditions naturelles, la saturation d'*Aedes polynesiensis* en larves infectantes était rarement atteinte à Tahiti, puisque seulement 9,1 % des habitants avaient plus de 100 microfilaries (KESSEL, 1957).

Si l'on développe l'expression $(x + H)(y - H) = H^2$

$$xy + Hy - Hx - H^2 = -H^2$$

$$xy - Hx + Hy = 0$$

$$\boxed{H = \frac{xy}{x - y}} \quad (22)$$

Propriété 3 :

— Étant donné un nombre moyen x de microfilaries ingérées et le nombre moyen y de larves infectantes correspondantes, le rapport du produit de ces nombres sur leur différence est constant et égal à H.

Cette propriété est sans doute la plus utile, car elle permet d'effectuer une mesure de H en n'utilisant qu'un seul volontaire filarien, (puisque le résultat obtenu pour H ne dépendra pas de sa densité microfilarienne) et donc de reconnaître l'influence de différents facteurs pour une population de moustiques et pour une souche de parasites donnée. Elle permet également de déterminer où et quand

la limitation a lieu au cours du cycle du parasite chez le moustique.

En effet, il suffit de nourrir un ou plusieurs lots de moustiques sur un volontaire, et de déterminer par dissection pour une période donnée, le nombre x_n de parasites du n^{ème} stade et le nombre x_{n+1} de parasites du stade $n + 1$ pour chaque moustique. On calcule alors la variable :

$$h = \frac{(x_n + x_{n+1}) \cdot x_{n+1}}{x_n + x_{n+1} - x_{n+1}} = \frac{(x_n + x_{n+1}) \cdot x_{n+1}}{x_n}$$

On obtiendra la valeur et la précision de H_n/n_{n+1} en calculant par les méthodes statistiques habituelles la moyenne et l'intervalle de confiance des valeurs de h obtenues pour chaque moustique.

Lorsqu'on ne peut pas connaître directement le nombre x de microfilaries ingérées par chaque femelle, on peut en avoir une estimation moyenne soit d'après la densité microfilarienne du donneur au moment du gorgement des moustiques et la quantité moyenne de sang ingéré par moustique, soit en prenant un certain nombre de femelles au hasard et en examinant leur contenu stomacal peu de temps après. Il est alors possible d'évaluer l'efficacité d'une sélection génétique pour isoler une souche de moustiques réfractaires à la transmission d'un parasite en calculant si H diminue significativement au cours des générations successives.

L'existence d'une relation simple, qui n'est déterminée que par un seul paramètre, peut permettre une comparaison objective dans une zone où plusieurs espèces de vecteurs suspects sont en présence, ou entre deux zones pour mesurer le degré d'adaptation d'un vecteur à son parasite.

Il est clair que les données dont nous disposons ne peuvent permettre qu'une estimation approximative de H, car nos calculs portent sur des moyennes globales alors que l'estimation précise devrait porter sur des individus. Elle permettrait alors peut-être de distinguer dans une population étudiée divers génotypes de capacité vectrice différente (histogrammes bi ou plurimodaux) et de voir s'il n'y a pas concentration de microfilaries par le moustique aux faibles densités microfilariennes.

L'analogie des résultats obtenus nous a incités à les comparer à ceux qui concernent d'autres vecteurs, naturels ou expérimentaux, de filarioses.

3. — RELATION ENTRE LE NOMBRE DE MICROFILAIRES INGÉRÉES ET LE NOMBRE DE MICROFILAIRES PASSANT DANS L'HÉMOCÈLE.

Pour *Aedes polynesiensis* / *Wuchereria bancrofti*, ROSEN (1954) pensait que certaines microfilaries provenant de personnes à densité microfilarienne élevée ne pouvaient accomplir leur développement en raison d'un « crowding effect ».

BRENGUES et BAIN (1972) et PHILIPPON et BAIN (1972)

ont étudié quantitativement le devenir des microfilaries, au moment de leur passage à travers la paroi stomatale chez divers couples vecteurs-parasites, *Anopheles gambiae* / *W. bancrofti* (B.B.), *Simulium damnosum* / *Onchocerca volvulus* (P.B.), *Ae. aegypti* / *W. bancrofti* et *Ae. aegypti* / *Setaria labiatopapillosa* (B.B.). Dans tous les cas sauf pour *Anopheles gambiae* A., il y a limitation au niveau de la traversée stomacale. Nous avons recherché si les formules mises en évidence pour les larves parvenues au stade infectant chez *Ae. polynesiensis* et *C.p. fatigans* étaient généralisables, ou tout au moins compatibles avec les résultats obtenus par ces auteurs.

3.1. Méthodologie générale.

BRENGUES et BAIN (1972) ont nourri des lots d'*Anopheles gambiae* et d'*Ae. aegypti* sur un filarien parasité par une souche africaine de *W. bancrofti*, et des lots d'*Ae. aegypti* sur un bovin parasité par *S. labiatopapillosa*. Les moustiques étaient disséqués à différentes périodes après le repas de sang, et les dissections cessaient lorsque la plupart des microfilaries encore présentes dans le tube digestif avaient perdu leur mobilité. Ces auteurs présentent en particulier l'évolution de la proportion des femelles présentes dans l'hémocèle en fonction du nombre de microfilaries ingérées.

Nous avons nommé x le nombre moyen de microfilaries ingérées et t le nombre moyen correspondant de microfilaries qui avaient traversé la paroi stomacale. Pour les trois expérimentations, les rapports $\frac{t}{x}$ ont été calculés et la disposition des points $\left(x, \frac{x}{t}\right)$ a été étudiée sur papier

millimétré. Il a été procédé uniquement à un ajustement graphique, pour *Ae. aegypti*, et à la méthode des moindres carrées pour *S. damnosum* et *A. gambiae*.

3.2. Résultats.

La figure 4 illustre les résultats. Dans tous les cas, il semble que l'ajustement linéaire soit justifié. Le nombre moyen des microfilaries qui ont traversé la paroi stomacale peut donc être exprimé en fonction du nombre moyen des microfilaries ingérées par une équation hyperbolique.

3.2.1. LIMITATION.

Pour *Ae. aegypti* / *W. bancrofti*, *Ae. aegypti* / *S. labiatopapillosa* et *S. damnosum* / *O. volvulus*, $\frac{x}{t}$ est croissant quand x croît. La courbe représentative des microfilaries passées en fonction des microfilaries ingérées est donc une hyperbole du même type que celle observée pour les larves infectantes chez *Ae. polynesiensis* et *C.p. fatigans*. En particulier, on peut dès lors affirmer qu'il y a non seulement limitation, mais saturation à une certaine valeur de t . Cette saturation au niveau de la traversée des microfilaries pourrait rendre compte de celle que l'on observe pour les larves infectantes de *W. bancrofti* chez ces deux espèces. Mais il n'est pas impossible qu'une deuxième limitation intervienne au cours du développement des larves. C'est pourquoi nous désignerons la constante de saturation au niveau du passage dans l'hémocèle par l'expression H_p , qui sera nécessairement supérieur ou égal à H , puisque $t \geq y$ $H_p \geq H$.

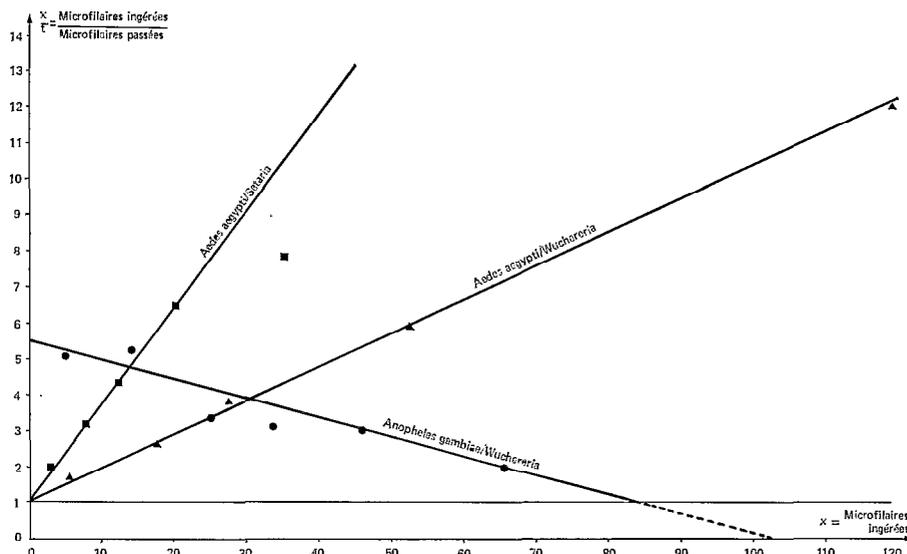


FIG. 4. — Évolution du rapport microfilaries ingérées x / microfilaries passées t en fonction du nombre de microfilaries ingérées pour les couples *A. aegypti* / *W. bancrofti*, *A. aegypti* / *S. labiatopapillosa* et *A. gambiae* A / *W. bancrofti* (d'après les données de BRENGUES et BAIN, 1972).

3.2.1.1. *Aedes aegypti* / *Wuchereria bancrofti*.

On observe un excellent alignement des points représentatifs de $\frac{x}{t}$ en fonction de x . La droite dessinée semble couper l'axe des ordonnées pour $\frac{x}{t} = 1$.

La proportion des microfilaries qui peuvent traverser tend donc vers 1 quand le nombre de microfilaries ingérées diminue. Cette observation constitue une confirmation *a posteriori* de notre estimation indirecte de la quantité de sang absorbée par *Ae. polynesiensis*.

La pente de la droite, estimée graphiquement, est de 0,0942.

L'équation de la droite s'écrit :

$$\frac{x}{t} = 0,0942x + 1 \quad (23)$$

Exprimons t en fonction de x :

$$t = \frac{x}{0,0942x + 1} \quad t = \frac{10,62x}{x + 10,62} \quad (24)$$

$$(x + 10,62)(t - 10,62) = -10,62^2 \quad (25)$$

On retrouve une expression de la même forme que pour le nombre moyen des larves infectantes chez *Ae. polynesiensis* ou *C.p. fatigans* en fonction du nombre moyen de microfilaries ingérées.

Le nombre moyen de microfilaries qui traversent l'hémocèle et *a fortiori* le nombre moyen de larves infectantes ne peut donc dépasser la valeur

$$Hp = 10,62 \text{ larves par femelle}$$

Cette limite est inférieure de moitié à celle observée pour le nombre moyen maximal de larves infectantes de la souche polynésienne de *W. bancrofti* chez *Ae. polynesiensis*, mais elle est cependant élevée. Il conviendrait de rechercher si d'autres facteurs limitatifs du nombre de larves infectantes ne surviendraient pas après le passage dans l'hémocèle des microfilaries, ce qui rendrait compte du faible pouvoir vecteur que semble jouer *Ae. aegypti* dans la nature.

3.2.1.2. *Aedes aegypti* / *Setaria labiatopapillosa*.

Les quatre premiers points sont remarquablement alignés avec le point d'ordonnée 1 à l'origine. Par contre, le point le plus éloigné est situé nettement en-dessous de la droite qui relie les quatre autres. On peut se demander si cette anomalie n'est pas due à des traversées massives de microfilaries, remarqués par BRENGUES et BAIN. Ces passages aberrants s'observent en effet principalement chez des moustiques ayant absorbé un grand nombre de microfilaries. Il en résulte que quand x est grand, t est surestimé

et $\frac{x}{t}$ sous-estimé. Malgré tout, le test de conformité (annexe II) n'est pas significatif et l'ajustement est justifié.

La droite d'ajustement a pour pente approximative :

$$a = 0,27 \quad Hp = \frac{1}{a} = 3,70$$

La relation entre le nombre moyen de microfilaries passées t et le nombre de microfilaries ingérées peut s'écrire

$$t = \frac{3,7x}{x + 3,7} \quad (26)$$

ou

$$(x + 3,7)(t - 3,7) = -3,7^2 \quad (27)$$

La probabilité de passage des microfilaries semble tendre vers 1 quand leur nombre est faible. Quand leur nombre est élevé, il y a saturation de passage pour

$$Hp = 3,7 \text{ larves par femelle}$$

3.2.1.3. *Simulium damnosum* / *Onchocerca volvulus*.

Nous avons utilisé les données publiées par BAIN (1971), et recueillies en collaboration avec PHILIPPON. Leur exploitation est plus difficile, car nous ne connaissons pas la valeur centrale pour les nombres élevés de microfilaries ingérées, que nous avons donc estimé par la moyenne arithmétique des limites de classes. Les effectifs de chaque classe étant faibles, ils ont été regroupés en cinq catégories logarithmiquement espacées (1 à 3, 4 à 9, 10 à 30, 30 à 100, 100 à 300). Pour chacun $\frac{x}{t}$ a été calculé.

Compte tenu des restrictions qui viennent d'être exposées, 4 des 5 points semblent être répartis linéairement (fig. 5). Le point correspondant à une moyenne de 6,06

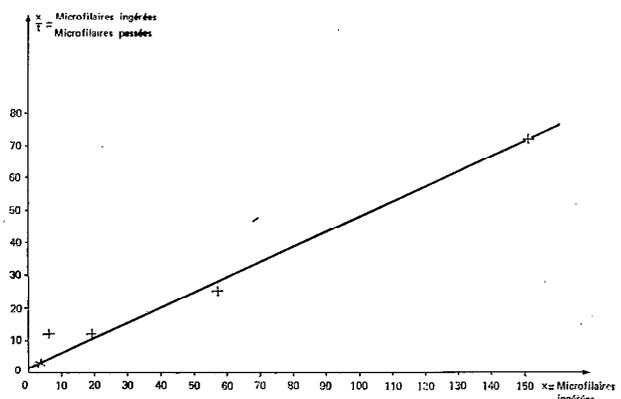


FIG. 5. — Évolution du rapport Microfilaries ingérées x / microfilaries passées t en fonction du nombre de microfilaries ingérées pour le couple *S. damnosum* / *O. volvulus* (d'après les données de BAIN, 1971).

(4 à 9) microfilières ingérées est situé par contre nettement au-dessus de la droite. D'autre part, l'ordonnée à l'origine semble être dans ce cas supérieure à 1.

La méthode des moindres carrés indique que la ligne de régression de $\frac{x}{t}$ en x a pour équation :

$$\frac{x}{t} = 0,442x + 3,67 \quad (28)$$

D'après cette équation, il semblerait que, quand x tend vers zéro, la probabilité de passage des microfilières augmente, comme chez tous les couples moustiques-parasites étudiés jusqu'ici, mais que cette probabilité ne puisse pas atteindre 1, et qu'elle soit de l'ordre de $\frac{1}{3,67}$ au maximum. Ce fait semble confirmé par la répartition des points correspondants aux nombres de microfilières ingérées inférieures à 10, mais demanderait à être vérifié sur des effectifs plus importants, car il est clair que t étant faible, ses fluctuations se répercutent d'autant plus fortement sur $\frac{x}{t}$ lorsque x est faible. S'il s'avérait que cette particularité n'est pas due au hasard, on pourrait alors suspecter le rôle de barrière de la membrane péritrophique, dont LEWIS (1953, 1960) a montré l'importance chez *S. damnosum*.

La constante de saturation de passage, estimée par l'inverse de la droite ajustée à $\frac{x}{t}$ est

$$Hp = 2,26 \text{ larves par femelle}$$

3.2.1.4. Discussion.

Le phénomène de limitation mis en évidence par BRENGUES et BAIN semble régi par une loi mathématique analogue à celle qui détermine les nombres moyens de larves infectantes chez *Ae. polynesiensis/W. bancrofti* et *C.p. fatigans/W. bancrofti*. L'analyse des résultats indique qu'il y a non seulement limitation, mais véritable saturation, le degré de saturation semblant une caractéristique des souches de vecteur et de parasite en présence, et constituant ainsi une mesure de leur compatibilité réciproque. Il est particulièrement intéressant de noter la faible adaptation qu'il indique entre *Simulium damnosum* et *Onchocerca volvulus* dans la zone considérée. Contrairement aux conclusions de BAIN (1971) il ne semble pas qu'il existe un seuil de limitation précis correspondant à une brutale diminution des microfilières passées lorsque le nombre de microfilières ingérées dépasse une certaine valeur. Le phénomène de limitation semble être continu, mais d'autant plus apparent que le nombre de microfilières ingérées est plus élevé.

Les tableaux présentés par BAIN permettent en particulier de vérifier la propriété 2'' de la constante H : lorsque la proportion de microfilières passées est égale à 1/2, le nombre de microfilières ingérées est égal à Hp.

— Pour *Ae. aegypti/W. bancrofti*, % M.P. + 52,9 pour 9 M.I. (H = 10,6).

— Pour *Ae. aegypti/Setaria*, % M.P. = 59-38 pour 3-4 M.I. (H = 3,7).

En résumé, lorsqu'il y a limitation au cours du cycle de développement des microfilières chez le moustique, le nombre moyen x_{n+1} de parasites restants après que la limitation ait affecté x_n est tel que

$$x_{n+1} = \frac{Hx_n}{H + x_n} \quad (29)$$

Il s'agit d'une famille d'hyperboles équilatères, caractérisée par les propriétés suivantes :

1° elles passent par l'origine,

2° elles admettent pour asymptote une droite horizontale d'ordonnée H,

3° leur tangente à l'origine est la première bissectrice.

Il découle de ces propriétés que toutes ces courbes passent par le point remarquable d'abscisse H et d'ordonnée $\frac{H}{2}$.

En fait, ceci provient du fait que l'inverse de la proportion $\frac{x_{n+1}}{x_n}$ peut être considéré comme une fonction linéaire de x_n , et on a :

$$\frac{x_n}{x_{n+1}} = \frac{1}{H} x_n + 1 \quad (30)$$

Dans le cas du couple *Simulium/Onchocerca*, il y a également linéarité de $\frac{x_n}{x_{n+1}}$, mais il semble que l'on ait

$$\frac{x_n}{x_{n+1}} = \frac{1}{H} x_n + \frac{1}{J} \quad (I)$$

où J est un second paramètre. $\frac{1}{J}$ est l'ordonnée de la droite d'ajustement à l'origine. C'est la limite de la valeur $\frac{x_n}{x_{n+1}}$ quand x_n tend vers zéro.

J constitue donc la limite de la proportion $\frac{x_{n+1}}{x_n}$ lorsque le nombre de microfilières ingérées x_n tend vers zéro. Du point de vue géométrique, J est la pente de la tangente à l'origine de l'hyperbole représentative. Puisque $x_{n+1} \leq x_n$, on aura toujours

$$1 \leq J \leq 0 \quad (31)$$

Dans le cas des moustiques avec limitation, nous avons toujours J = 1.

Par contre, pour le couple *Simulium/Onchocerca*, il semble que l'on ait

$$J = \frac{1}{3,67} = 0,27$$

J représente, lorsqu'il y a limitation, la probabilité maximum de transformation d'une catégorie dans l'autre, tandis que H représente le nombre maximum d'éléments transformés.

En tenant compte de ces deux paramètres, il est possible d'écrire une formule générale dans le cas de la limitation à partir de l'équation (31) :

$$x_{n+1} = \frac{JHx_n}{H + Jx_n} \quad (II)$$

Cette famille d'hyperboles inclut celle précédemment décrite. Il s'agit de courbes passant par l'origine et admettant pour asymptote une droite horizontale $x_{n+1} = H$, mais dont la tangente à l'origine est un nombre J, compris inclusivement entre 1 et 0. D'autre part, il est aisé de calculer qu'un point caractéristique de ces courbes a pour abscisse $\frac{H}{J}$ et pour ordonnée $\frac{H}{2}$.

3.2.2. FACILITATION : *Anopheles gambiae/Wuchereria bancrofti*.

En utilisant la même souche de parasite (*W. bancrofti*), BRENGUES et BAIN (1972) ont mis en évidence chez *A. gambiae* un phénomène qui diffère fondamentalement de celui qu'ils observaient chez *Ae. aegypti*.

Lorsque le nombre de microfilaries ingérées augmente, la proportion de microfilaries passées à travers l'hémocèle, qui diminuait chez *Ae. aegypti*, augmente chez *A. gambiae*. Dans ce cas, la probabilité du passage des microfilaries augmente avec leur nombre. B. et B. ont appelé ce phénomène facilitation.

Lorsque nous faisons le rapport $\frac{x}{t}$ en fonction de x on constate que les points représentatifs $(x, \frac{x}{t})$ sont alignés, mais la pente de la ligne de régression est dans ce cas négative (fig. 4).

La méthode des moindres carrés montre que la droite la plus probable passe par le point (21,15; 4,35) et a pour pente - 0,054. Son équation s'écrit :

$$\frac{x}{t} = -0,054x + 5,51 \quad (32)$$

Les équations générales (I) et (II) sont toujours applicables, à condition de considérer H comme un nombre algébrique, qui serait négatif dans le cas de la facilitation.

Les deux paramètres caractéristiques du couple *A. gambiae/Wuchereria* sont donc :

$$\begin{aligned} H &= \frac{-1}{0,054} = -18,5 \\ J &= \frac{1}{5,51} = 0,18 \end{aligned}$$

Alors que, dans le cas de la limitation, J était la probabilité maximale de réussite, lorsqu'il y a facilitation, il correspond à la probabilité minimale.

Il n'y a pas d'asymptote horizontale dans le cadran positif. Mais le nombre de microfilaries passées ne pouvant être supérieur au nombre de microfilaries ingérées, les équations (I) et (II) ne sont valables que jusqu'à ce que t soit égal à x :

$$t_M = x_M \quad x_M = \frac{JHx_M}{H + Jx_M}$$

$$x_M = H \left(1 - \frac{1}{J}\right) \quad (33)$$

On trouve $x_M = 84$ pour *A. gambiae/W. bancrofti*. Il conviendrait de faire de nouvelles expérimentations pour savoir ce qui se produit au-delà de cette valeur.

Il semblerait donc que la facilitation ne soit qu'un cas particulier d'une règle générale.

Dans tous les cas étudiés, le nombre moyen x_{n+1} de parasites transformés chez des vecteurs ayant absorbé un nombre moyen x_n de microfilaries, semble varier de telle sorte que :

$$x_{n+1} = \frac{JHx_n}{H + Jx_n} \quad (II)$$

Quand $H > 0$ il y a limitation, et quand $H < 0$, il y a facilitation.

Il convient de modifier la formule générale de H. En effet, l'équation (22) n'est valable que si $J = 1$.

On trouve que :

$$H = \frac{Jx_n \cdot x_{n+1}}{Jx_n - x_{n+1}} \quad (III)$$

En posant :

$$X = Jx_n \text{ et } Y = x_{n+1}$$

on retrouve l'ancienne formule de H :

$$H = \frac{XY}{X - Y} \quad (22)$$

Tout se passe comme si l'on avait affecté la variable X d'un changement d'unité. Les courbes représentatives des équations pour lesquelles $J < 1$ se déduisent des courbes

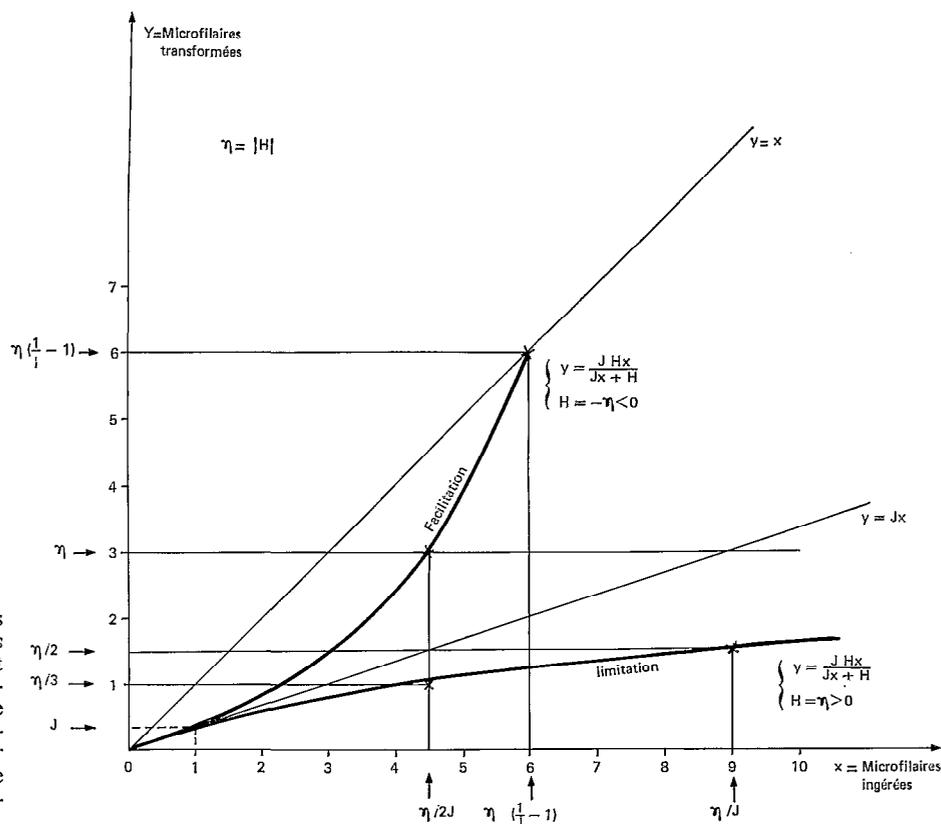


FIG. 6. — Points caractéristiques de deux courbes théoriques correspondant respectivement à la limitation et à la facilitation pour une même valeur de la probabilité de réussite à l'origine J et pour une même valeur absolue η de la constante de réceptivité H (on a fixé arbitrairement $J = 1/3$ et $\eta = 3$).

pour lesquelles $J = 1$ par une transformation simple qui est une affinité horizontale de module $1/J$ à partir de l'axe vertical.

La figure 6 représente les caractéristiques de deux courbes théoriques correspondant respectivement à la limitation et à la facilitation pour une même valeur de la probabilité de réussite à l'origine J et pour une même valeur absolue de la constante de réceptivité H .

3.3. Discussion générale.

Si BAIN et BRENGUES (1972) ont pu trouver des images histologiques rendant compte du phénomène de facilitation, l'interprétation histologique de la limitation n'a donné aucun résultat. Cette analyse est avant tout à visée descriptive plutôt qu'explicative. Toutefois, tout se passe dans le phénomène de limitation au niveau du passage dans l'hémocèle comme si l'estomac du vecteur n'avait qu'un nombre limité de « points de passage » pour les microfilaries, ce nombre étant caractéristique de l'espèce de vecteur, et comme si les microfilaries ne pouvaient qu'en franchir un certain pourcentage, dont la valeur serait caractéristique de la souche de parasite (taille, mobilité des microfilaries, etc.).

Pour *A. gambiae*, il serait donc important de savoir s'il se produit une limitation pour les valeurs plus élevées de microfilaries ingérées, ou à une phase ultérieure et à quel niveau. Il conviendrait également d'évaluer J et H pour les différentes espèces qui constituent le complexe *A. gambiae*, dont la réceptivité à *W. bancrofti* est à première vue identique (BRENGUES et COZ, 1972). L'existence d'un phénomène de facilitation qui intervient au début du cycle du parasite chez le vecteur, revêt une grande importance pratique. En effet, la probabilité de réussite des microfilaries diminuant quand leur nombre diminue, il est permis d'espérer que dans ce cas la seule distribution massive de microfilicide pourrait permettre d'enrayer définitivement la transmission, puisque la probabilité de réussite des microfilaries chez le moustique ne pourrait alors dépasser 0,18, soit environ 1 chance sur 6. En quelque sorte, le phénomène de facilitation synergisera l'action du microfilicide sur la transmission.

Par contre, dans les cas où intervient le phénomène de limitation, l'abaissement de la densité microfilarienne moyenne entraînera une probabilité de réussite des microfilaries ingérées tendant vers 1 chez le vecteur. Le phénomène de limitation jouera donc un rôle antagoniste de celui du microfilicide, et il sera indispensable de prendre simultanément des mesures contre le vecteur. Il en sera

a fortiori de même si un phénomène de « concentration » des microfilaries intervient aux faibles densités microfilariennes.

Chez *Simulium damnosum*, une détermination plus précise de la probabilité de passage des microfilaries lorsque leur nombre tend vers zéro nous semble revêtir une grande importance pour le choix des méthodes à employer dans la lutte contre l'onchocercose.

4. — CONCLUSION ET RÉSUMÉ.

L'étude mathématique des données publiées par ROSEN (1955), BRENGUES et BAIN (1972), PHILIPPON et BAIN (1972) révèle que, dans tous les cas, si x est le nombre moyen de microfilaries ingérées, et y le nombre moyen de parasites qui ont réussi à pénétrer dans l'hémocèle ou à parvenir au stade infectant, l'inverse de la proportion y/x peut être considéré comme une fonction linéaire de x :

$$\frac{x}{y} = \frac{1}{H}x + \frac{1}{J} \quad (I)$$

où J et H sont deux constantes * indépendantes du nombre de microfilaries ingérées.

Il en résulte que :

$$y = \frac{JHx}{H + Jx} \quad (II)$$

Le nombre moyen de parasites chez un vecteur peut donc être représenté par une fonction hyperbolique du nombre moyen de microfilaries ingérées.

— Lorsque $H > 0$, l'interprétation est très simple : H représente alors le nombre maximal de parasites que peut héberger en moyenne un vecteur, quel que soit le nombre de microfilaries ingérées. Il existe une limitation que représente l'asymptote horizontale vers laquelle tend y lorsque x augmente indéfiniment.

Voici les ordres de grandeur obtenus pour J et H :

- *A. polynesiensis* / *W. bancrofti* (Tahiti) $J = 1$ $H = 20$
- *A. aegypti* / *W. bancrofti* (Haute-Volta) $J = 1$ $H = 10$
- *A. aegypti* / *S. labiatopapillosa* (Haute-Volta) $J = 1$ $H = 3,5$
- *C.p. fatigans* / *W. bancrofti* (Tahiti) $J = 1$ $H = 0,3$
- *C.p. fatigans* / *W. bancrofti* (Tahiti) $J = 1$ $H = 0,3$
- *S. damnosum* / *O. volvulus* (Haute-Volta), $J = 0,3$ $H = 2,3$

On remarque que chez tous les moustiques étudiés, les probabilités maximales de réussite sont égales entre

* Nous avons le plaisir de dédier ces deux constantes à notre maître, collègue et ami Jacques HAMON.

elles et égales à 1. L'adaptation réciproque est d'autant meilleure que H est plus élevé.

J semble être une caractéristique physiologique ne dépendant que du vecteur. Sa faible valeur pour *S. damnosum* rend probablement compte du rôle de barrière joué par la membrane péritrophique chez cette espèce, dont l'efficacité est indépendante du nombre de microfilaries ingérées.

— Lorsque $H < 0$, il y a facilitation. La relation II n'est applicable que jusqu'à ce que $x = H \left(1 - \frac{1}{J}\right)$, valeur pour laquelle le nombre de parasites égale le nombre de microfilaries ingérées.

Pour *A. gambiae* A. / *W. bancrofti* (Haute-Volta), on a $J = 0,18$ $H = -18$, pour $x < 84$.

Quand il y a limitation, la saturation sera d'autant plus rapidement atteinte que J sera plus élevé. Le nombre moyen de microfilaries absorbées ne dépassant pas une certaine limite dans les conditions naturelles, une valeur faible de J chez une espèce vectrice donnée ne permettrait donc pas à un parasite de s'adapter au-delà d'une certaine valeur de H . Chez les simulies, il est possible que la sélection naturelle ait prise sur J (qui dépend de la vitesse de croissance de la péritrophique) et sur H . Par contre, chez les moustiques, J semble être un caractère immuable, et la sélection naturelle ne pourrait porter que sur H . Il n'est d'ailleurs pas rare d'observer, lorsque H est faible, et que le nombre de microfilaries ingérées est élevé, des franchissements massifs du seuil de saturation, probablement létaux pour le moustique. On peut alors se demander si le phénomène de facilitation observé chez les Anophèles ne constituerait pas une adaptation permettant au parasite de se maintenir malgré une faible valeur de J . D'ores et déjà, la mise au point d'un modèle mathématique satisfaisant paraît réalisable, qui permettra en particulier de mieux comprendre les caractéristiques épidémiologiques de la filariose de Bancroft dans différentes régions du monde et de définir une stratégie et des objectifs précis pour la combattre plus efficacement.

Manuscrit reçu le 3 Mai 1974.

REMERCIEMENTS.

Les connaissances mathématiques de M^{me} D. LEMAITRE, Professeur agrégé de Mathématiques au Lycée Paul Gauguin, et de M. B. CLAVERIE, Physicien contractuel à l'Institut de Recherches médicales Louis Malardé, nous ont été d'un grand secours et nous leur exprimons notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier M. le Docteur J. LAIGRET, Directeur de l'Institut de Recherches médicales, et M. Y. LEMAITRE, Directeur du Centre O.R.S.T.O.M. de Papeete, qui ont bien voulu relire et critiquer notre manuscrit.

Cette étude est entièrement redevable à la qualité des résultats obtenus et publiés par différents chercheurs à qui nous exprimons notre amicale reconnaissance : L. ROSEN (Pacific Research Section à Hawaï), O. BAIN (Museum National d'Histoire naturelle, Paris), J. BRENGUES et B. PHILIPPON (O.R.S.T.O.M., Bobo-Dioulasso).

BIBLIOGRAPHIE

- BAIN (O.), 1971. — Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaires ingérés vers l'hémocèle du vecteur, interprétation. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 46 (5) : 613-631.
- BAIN (O.) et BRENGUES (J.), 1972. — Transmission de la Wuchereriose et de la Setariose bovine : étude histologique de la traversée de la paroi stomacale d'*Anopheles gambiae* A et d'*Aedes aegypti* par les microfilaires. *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 47 (3) : 399-412.
- BRENGUES (J.) et BAIN (O.), 1972. — Passage des microfilaires de l'estomac vers l'hémocèle du vecteur, dans les couples *Wuchereria bancrofti*-*Anopheles gambiae* A, *W. bancrofti*-*Aedes aegypti* et *Setaria labiatopapillosa*-*A. aegypti*. *Cah. O.R.S.T.O.M., Sér. Ent. méd. et Parasitol.*, 10 (3) : 235-250.
- BRENGUES (J.) et Coz (J.), 1972. — Réceptivité comparée des trois espèces du complexe *Anopheles gambiae* Giles présentes en Afrique de l'Ouest, vis-à-vis de *Wuchereria bancrofti* Cobbold. *Cah. O.R.S.T.O.M., Sér. Ent. méd. et parasit.*, 10 (3) : 207-216.
- BRYAN (J. H.) et SOUTHGATE (B. A.), 1973. — Enquête sur le potentiel de transmission de porteurs à très faible taux de microfilaires de *Wuchereria bancrofti* après traitement par la diethylcarbazine. *Multigr., Org. Mond. Santé*, WHO/FIL/73.116, 13 p.
- BRUNHES (J.), 1969. — Nouvelles données sur les vecteurs de *Wuchereria bancrofti* à Madagascar. Influence de la température sur la vitesse de développement du parasite et sur le taux d'infestation du moustique. *Bull. Org. Mond. Santé*, 40 : 763-769.
- HAIRSTON (N. G.) and JACHOWSKI (L. A.), 1968. — Analysis of the *Wuchereria bancrofti* population in the people of American Samoa. *Bull. Org. Mond. Santé*, 38 : 29-59.
- JACHOWSKI (L. A.), 1954. — Filariasis in American Samoa. V. Bionomics of the principal vector, *Aedes polyne-siensis* Marks. *Amer. J. Hyg.*, 60 (2) : 186-203.
- KESSEL (J. F.), 1957. — An effective programme for the control of filariasis in Tahiti. *Bull. Org. Mond. Santé*, 16 : 633-664.
- LEWIS (D. J.), 1960. — Observations on *Simulium damnosum* in the Southern Cameroons and Liberia. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 54 : 208-223.
- PHILIPPON (B.) et BAIN (O.), 1972. — Transmission de l'onchocercose humaine en zone de savane d'Afrique occidentale. Passage des microfilaires d'*Onchocerca volvulus* Leuck. dans l'hémocèle de la femelle de *Simulium damnosum* Th. *Cah. O.R.S.T.O.M., Sér. Ent. Méd. et Parasit.*, 10 (3), : 251-262.
- QUENOUILLE (M. H.), 1964. — *Méthodes de calcul statistiques rapides*. Dunod édit., Paris, p. 22.
- ROSEN (L.), 1955. — Observations on the epidemiology of human filariasis in French Oceania. *Am. J. Hyg.*, 61 : 219-248.

RELATIONS MATHÉMATIQUES CHEZ DIFFÉRENTS VECTEURS DE FILARIOSE

ANNEXE I. — Conformité des résultats observés par ROSEN (1954) à la courbe théorique :

$$y = \frac{25,25X}{\bar{X} + 142,4}$$

Densité microfilarienne	Nombre de moustiques disséqués N	Y _c théorique	Y ₀ observé	Effectifs		$\frac{(Ny_e - Ny_0)^2}{Ny_e} = \chi^2$
				N _y	N _{y_e}	
0,4	38	0,07	0,05	2,7 =	1,9	0,23 NS
0,6	69	0,1	0,1	6,9 =	6,9	0,0 NS
2,1	36	0,36	0,8	13,0 <	28,8	19,2 TS
3,1	70	0,53	1,3	37,1 <	91	78,5 TS
3,3	49	0,57	1,1	27,9 <	53,9	24,1 TS
3,5	96	0,60	0,8	57,6 <	76,8	6,2 S
4,8	13	0,82	0,8	10,7 =	10,4	0,0 NS
5,1	18	0,87	1,1	15,6 =	19,8	1,13 NS
11,4	17	1,86	2,1	31,6 =	35,7	0,53 NS
11,5	138	1,88	2,1	259,4 =	298,8	3,6 NS
12,8	66	2,08	3,5	137,3 <	231	63,9 TS
27,0	66	4,02	3,5	265,0 >	231	4,4 S
28,4	33	4,19	6,1	138,3 <	201,3	28,8 TS
31,9	67	4,62	4,5	309,5 =	301,5	0,20 NS
31,9	28	4,62	5,6	129,3 <	156,8	5,84 S
38,0	76	5,33	4,6	405,1 >	349,6	7,57 S
52,1	26	6,76	5,1	175,8 >	132,6	10,5 TS
97,4	43	10,24	12,7	440,3 <	546,1	25,5 TS
167,0	74	13,64	13,4	1 009,4 =	991,6	0,28 NS
195,6	22	14,61	18,8	321,4 <	413,6	26,4 TS
208,0	36	15,00	16,7	540,0 <	601,2	6,9 S
533,9	25	19,94	16,4	498,5 >	410,0	19,3 S
555,1	54	20,10	21,7	1 085,4 <	1 171,8	6,8 S

ANNEXE II. — Tests de conformité des données de BRENGUES et BAIN (1972) à la formule :

$$y = \frac{JHx}{Jx + H}$$

La constante de réceptivité H est calculée en faisant la moyennes de valeurs $h = \frac{xy}{Jx - \frac{y}{J}}$ pour les différentes classes.

1° *Ae. aegypti* / *W. bancrofti*

J = 1, on trouve H = 9,51

Microfilaries ingérées x	5,5	17,7	27,8	52,3	111,8
Nombre de moustiques n	19	9	10	10	8
Nombre de larves théorique. ny	66,2	55,7	70,9	80,5	70,4
Nombre de larves observé. L ₀	61	59	73	89	79
$\chi^2 = \frac{(ny - L_0)^2}{ny}$	0,41	0,20	0,06	0,90	1,05

χ^2 global = 2,61 ddl = 5-1-2 = 2 $\chi^2_{0,05} = 5,99$

2° *Ae. aegypti*/*S. labiatopapillosa*

$J = 1$, on trouve $H = 3,63$

Microfilaires ingérées x	3,1	7,9	12,7	17,4	35,0
Nombre de moustiques n	63	56	105,8	102	0,14
Nombre de larves théorique. ny	105,8	139,8	65,0	45,2	32,9
Nombre de larves observé. L_0	102	140	70	42	45
$\chi^2 = \frac{ny(-L_0)^2}{ny}$	0,14	0,00	0,38	0,23	4,45

χ^2 global = 5,20 $\chi^2_{0,05} = 5,99$

3° *Anopheles gambiae*/*W. bancrofti*

$J = 0,414$ on trouve $H = -16,1$

Le χ^2 global observé est alors égal à 12,89 alors que le χ^2 théorique pour $\alpha = 0,05$ et 3 d.d.l. est de 7,82. On constate que sa taille est principalement due à la classe de moyenne $x = 25,2$ dont le χ^2 partiel est 8,08. Si l'on considère ce point comme aberrant et si on n'en tient pas compte pour le calcul de H, on trouve $H_0 = -17,0$.

Microfilaires ingérées. x	5,2	14,2	25,2	33,6	46,4	65,3
Nombre de moustiques n	44	33	17	14	8	11
Nombre de larves théorique . . . ny	41,4	93,8	98,5	122,1	119,8	361,2
Nombre de larves observé L_0	45	90	129	114	125	373
$\chi^2 = \frac{(ny - L_0)^2}{ny}$	0,31	0,15	(9,44)	0,53	0,22	0,32

χ^2 global = 1,56 $\chi^2_{0,05} = 5,99$