

Rapport de 2^e année
d'élève o.r.s.t.o.m.

Marc Lallemant

Entomologie médicale
Centre o.r.s.t.o.m. de Brazzaville

BRAZZAVILLE le 5 septembre 1981

*Ce rapport correspond au travail effectué à BRAZZAVILLE
dans le cadre de ma deuxième année d'élève O.R.S.T.O.M.*

*Je remercie tous ceux qui m'ont aidé, notamment
Madame DUFOUR qui en a assuré la dactylographie avec beaucoup
de gentillesse.*

Ma deuxième année d'élève en entomologie médicale s'est effectuée au Centre O.R.S.T.O.M. de BRAZZAVILLE.

Les six premières semaines ont été consacrées à un stage d'initiation dans le laboratoire d'Entomologie Médicale.

Dans la section "trypanosomiase", avec le concours de Messieurs FREZIL, EOUZAN et LANCIEN, je me suis familiarisé avec les étapes du diagnostic de la Maladie du Sommeil : Observation de plusieurs cas sur le terrain, recherche systématique d'adénopathies suspectes, prélèvements de sang sur papier filtre en vue du diagnostic biologique (Foyer de KOUNZOULOU). A BRAZZAVILLE : Immunofluorescence indirecte et examen des trypanosomes à l'état frais et après coloration, entretien des souches sur animal de laboratoire.

Sur le plan entomologique, j'ai participé à des enquêtes de dynamique des populations de glossines : Choix des emplacements de piègeages, relevé des pièges, détermination et dissection des mouches, analyse des résultats.

Intégré, dans la section "PALUDISME", sous la responsabilité de Monsieur CARNEVALE, j'ai pu acquérir la pratique des techniques de terrain : Captures de nuit des anophèles, inventaire de la faune résiduelle matinale, recherche des gîtes larvaires, détermination et dissection des moustiques, recherche des sporozoïtes et me suis de plus initié à l'électrophorèse de l'hémoglobine sur acétate de cellulose.

.../...

Par la suite, mon temps a été consacré à la mise en route pratique de deux programmes :

- L'enquête prospective des anomalies de l'hémoglobine décelables à la naissance, dans le cadre de la maternité de LINZOLO.

- Le projet d'implantation quasi-permanente de l'équipe bio-médicale chargée de l'étude du PALUDISME, à la station de biologie forestière de DIMONIKA.

1. - LINZOLO est situé à trente kilomètres de BRAZZAVILLE. L'enquête se déroule de la façon suivante :

Les prélèvements sanguins sont effectués au moment de l'accouchement, chez la mère et le nouveau-né. Ces derniers sont examinés et leur fiche remplie, le lendemain matin. Les prélèvements sont emmenés à BRAZZAVILLE. Une partie des analyses est effectuée sur place, à l'Hôpital Général de BRAZZAVILLE ; l'analyse de l'hémoglobine est effectuée en FRANCE, à CRETEIL. Ainsi, après 15 jours consécutifs d'enquête, les prélèvements sont groupés et expédiés, par avion, à PARIS.

Ce travail est donc réalisé, avec le concours sur place, du personnel de la maternité (Docteur H. GUILLOT du BODAN, Madame Charlotte BAHAMBOULA, sage-femme principale), du Docteur S. LALLEMANT-LE COEUR (*), responsable des prélèvements, de l'examen et du suivi des nouveaux-nés et du Docteur COPAIN, Médecin-Biologiste à l'Hôpital Général.

A PARIS, le Docteur GALACTEROS, qui effectue les isofocalisations de l'hémoglobine (Laboratoire des anomalies héréditaires du globule rouge à CRETEIL) et le Docteur FEINGOLD (Laboratoire d'Epidémiologie Génétique - INSERM U.155).

2 - A DIMONIKA, l'installation d'une antenne médicale quasi-permanente, a nécessité la refection d'un des bâtiments de la station et l'équipement d'un petit laboratoire.

La mise en oeuvre de ces travaux a nécessité de nombreuses réunions de travail avec les responsables scientifiques et techniques du projet, ainsi que deux missions de longue durée, sur place, afin de s'assurer de la bonne marche des travaux. Ces missions ont permis, également, une première approche des problèmes de santé locaux et la détermination des besoins en matériel nécessaire à une implantation permanente de l'équipe. La station a pu être pleinement opérationnelle à la fin du mois de mars 1981.

Les missions médicales se sont succédées, par la suite, en alternance, avec les Docteurs MOLEZ, TRAPE et PEELMAN.

Le planning des missions que j'ai effectuées à DIMONIKA est le suivant : (il alterne avec les phases successives de l'enquête de LINZOLO) :

- Mission DIMONIKA du 28.10.80 au 05.11.80.
- Mission DIMONIKA du 30.12.80 au 12.01.81.
- LINZOLO : 1er envoi, le 23.01.81.
- LINZOLO : 2ème envoi, le 30.1.81.
- LINZOLO : 3ème envoi, le 04.2.81.
- Mission DIMONIKA du 08.02.81 au 14.02.81.
- LINZOLO : 4ème envoi, le 28.2.81.
- LINZOLO : 5ème envoi, le 12.3.81.
- Mission DIMONIKA du 28.4.81 au 21.05.81.
- LINZOLO : 6ème envoi, le 27.4.81.
- Mission DIMONIKA du 07.07.81 au 17.07.81.

J'ai participé, par ailleurs, aux autres travaux effectués, dans le cadre du laboratoire :

- Epidémiologie du paludisme (avec P. CARNEVALE) :
 - . Etude des seuils critiques de transmission.
 - . Dépouillement informatique de l'enquête sur le Paludisme infantile, en milieu hospitalier.
 - . Etude du rythme de piqûres d'Anopheles gambiae et Anopheles funestus.

- Enquête Paludisme/Drépanocytose à la P.M.I. de LINZOLO (M.F. BOSSENO).
- Enquête Paludisme/Haptoglobine (Docteur TRAPE).
- Opération DJOUMOUNA (P. BITSINDOU et A. ZOULANI).
- Epidémiologie clinique du Paludisme à KINKALA (Docteur PEELMAN, MORAULT et MOUSSOKI).

Enfin, au cours de ces derniers mois, je me suis attachés, plus particulièrement, aux problèmes d'épidémiologie quantitative notamment, à l'élaboration d'un modèle épidémiométrique du Paludisme prenant en compte l'immunité.

Ce programme de recherche a donc compris trois axes :

- L'épidémiologie clinique et générale du paludisme en zone forestière.
- L'étude du Paludisme en tant que facteur sélectif sur les populations humaines notamment, l'étude de son inter-action avec les gènes de la drépanocytose et de l'α Thalassémie.
- Enfin, la confrontation des données entomologiques et parasitologiques, à l'aide de modèles permettant de tester diverses hypothèses sur le mode de transmission du paludisme.

Les trois chapitres qui vont suivre rendent compte de ces trois axes.

EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME EN ZONE FORESTIERE.
CARACTERISATION CLINIQUE DE L'ACCES PALUSTRE.

Les études effectuées dans les régions forestières d'AFRIQUE CENTRALE, mettent en évidence, une caractéristique essentielle du paludisme, dans ces zones : une intensité de transmission élevée, assurée par la présence quasi permanente de vecteurs, contrastant avec des prévalences parasitaires faibles (30 à 50%).

Au CONGO, cette caractéristique épidémiologique a été retrouvée autour de BRAZZAVILLE, notamment à DJOUMOUNA où cependant, la déforestation est très avancée.

C'est pourquoi, dans le cadre de l'étude intégrée du paludisme en région afro-tropicale, il a semblé intéressant de l'observer dans un biotope typiquement forestier comme la forêt du MAYOMBE.

Par ailleurs, bien que le paludisme soit actuellement la maladie la plus répandue au monde, la part de cette parasitose dans la morbidité et la mortalité comporte toujours une grande marge d'incertitude. En zone de forte imprégnation palustre, le diagnostic précis de paludisme, en particulier, est souvent délicat.

Ces deux axes de recherche : entomo-parasitologique et clinique sont donc conduits simultanément dans la station de biologie forestière de DIMONIKA.

a) LA ZONE D'ETUDE :

Le MAYOMBE est une chaîne montagneuse très accidentée, de faible altitude (300 à 600 m), bénéficiant d'une pluviométrie élevée (1400 à 1600 mm d'eau par an) concentrée pendant la saison des pluies, d'octobre à mai. Le secteur de DIMONIKA comporte des îlots de forêt primaire au sein d'une forêt secondaire dense. Les cultures bordent les villages peuplés à l'origine par les Yombé, mais les activités liées au chemin de fer CONGO-OCEAN, à l'exploitation

du bois et de l'or ont provoqué un afflux important de population étrangère.

Quatre villages sont soumis à une surveillance épidémiologique et clinique régulière :

- POUNGA : C'est un gros bourg d'un millier d'habitants, relié par le chemin de fer à POINTE-NOIRE et à BRAZZAVILLE.
- DIMONIKA : Situé à six kilomètres de POUNGA, c'est un village d'orpailleurs en même temps qu'un poste militaire. Il comprend environ deux cent personnes originaires de diverses régions du CONGO, du ZAIRE et de l'ANGOLA.
- QUILILA et MAKABA : Ces villages, beaucoup plus éloignés du chemin de fer, sont restés plus typiquement Yombé. Ils regroupent plus de cinq cent personnes vivant essentiellement de la chasse, et de la culture du manioc.

b) CONDITIONS DE L'ETUDE :

Les enquêtes sont réalisées à intervalle régulier (environ tous les mois). Elles comprennent trois volets :

1 - ENTOMOLOGIQUE :

- . Captures de nuit des anophèles sur sujets humains.
- . Evaluation de la faune résiduelle matinale dans les maisons.
- . Recensement des gîtes larvaires.

Les moustiques capturés sont déterminés puis disséqués. Les ovaires et les glandes salivaires sont extraits ; leur examen microscopique permet de déterminer le nombre de femelles pares et le pourcentage de porteurs de sporozoïtes.

2 - CLINIQUE :

Des consultations médicales hebdomadaires sont organisées dans chacun des villages. Les patients subissent un examen complet consigné sur une fiche personnelle et reçoivent sur place, les soins urgents. Les résultats des examens para-cliniques leur sont communiqués personnellement.

3 - PARASITOLOGIQUE :

Un frottis sanguin est pratiqué chez tous les consultants de moins de 15 ans, quelque soit le motif de la visite. La majorité des enfants de plus de 5 ans est vue à titre systématique dans le cadre de l'école, tandis que les plus jeunes sont prélevés à domicile.

D'autres examens de laboratoire sont pratiqués à la demande :

- parasitologie des selles
- recherche de microfilaires sanguicoles.

Enfin, un prélèvement pour électrophorèse de l'hémoglobine est systématiquement effectué sur tube capillaire hépariné.

c) RESULTATS :1) - Répartition & densité des vecteurs :

Nous avons figuré sur le graphe (page 9), les résultats des captures de nuit effectuées depuis novembre 1979.

A POUNGA, on observe 41 piqûres en moyenne par homme et par nuit, parmi lesquelles 3,7% sont potentiellement infectantes (maS moyen = 1.49).

Grâce à la présence de cours d'eau permanents, la transmission n'est pas interrompue pendant la saison sèche mais assurée en grande partie par A. nili alors qu'en période de pluie A. gambiae et A. funestus sont prédominants.

Du point de vue épidémiologique, la situation est comparable à celle de DJOUMOUNA où la transmission continue est cependant deux à trois fois plus intense.

A QUILILA, la densité moyenne des vecteurs est de 35 (ma) pendant la saison des pluies et l'incidence entomologique, du même ordre qu'à POUNGA : près de deux piqûres infectantes par homme et par nuit.

Les sondages effectués à MAKABA et DIMONIKA montrent des densités anophéliennes beaucoup plus faibles (ma = 10 à MAKABA).

.../...

Dans ces trois derniers villages, les enquêtes effectuées entre juillet et octobre sont peu nombreuses.

A la fin de l'actuelle saison sèche, nous aurons de meilleurs renseignements sur la continuité de la transmission.

Les vecteurs sont dans ces trois derniers villages A. gambiae et A. funestus. A. nili n'a été trouvé qu'à POUNGA où il dispose de gîtes larvaires favorables en saison sèche (la rivière LOUKOULA).

2) - Fréquence & répartition des splénomégalies :

La fréquence des splénomégalies chez l'enfant varie de 0.5 à 0.7. Elle est beaucoup plus élevée que dans la région de BRAZZAVILLE (0.2 ; 0.3).

Il semble que l'acquisition d'une splénomégalie d'origine palustre se fait d'autant plus tôt et sa disparition est d'autant plus rapide que la transmission est intense.

Nous pouvons interpréter de cette façon, les courbes d'évolution de l'indice splénique (X) en fonction de l'âge, dans chacun des quatre villages étudiés

A POUNGA et QUILILA où la transmission est forte, le pic de fréquence des splénomégalies se situe vers un an et les rates palpables sont rares au-delà de 10 ans. A MAKABA où la transmission est plus faible, ce pic survient plus tard. La tendance est encore accentuée à DIMONIKA.

3) - Prévalences plasmodiales :

Les différences entre villages que nous avons remarquées à propos des splénomégalies, nous les retrouvons en comparant les prévalences plasmodiales.

Nous avons figuré les indices plasmodiques et spléniques sur les mêmes graphiques.

(X) fréquence des rates palpables. Pour éviter les erreurs d'interprétation, seules les rates cotées classiquement 2, 3 et 4 ont été retenues.

Les courbes de variations des prévalences en fonction de l'âge, dans la région de BRAZZAVILLE (Carnevãle, 1979) et dans l'ensemble du secteur de DIMONIKA, ont la même allure.

Dans la région de DIMONIKA, les prévalences s'établissent cependant à un niveau plus élevé.

Ceci pourrait être lié à une immunité "stable" moins forte en réponse à une transmission en moyenne moins intense.

4 - CLINIQUE :

4 - 1 : Pathologie générale :

Le détail des motifs de consultation est rapporté dans le tableau (page 29). Ils se répartissent de façon différente selon l'âge.

Avant 2 ans, les viroses respiratoires hautes et les états grippaux dominent la pathologie (33%), viennent ensuite, les fièvres isolées (15%), les gastro-entérites (15%) et les parasitoses intestinales (9%). La place des états grippaux dans la pathologie décroît dans les classes d'âge supérieures, celle des fièvres isolées est inchangée tandis que les parasitoses intestinales prennent de l'importance.

Chez l'adulte, à l'opposé, les troubles fonctionnels sont très largement majoritaires. Ce sont d'abord, les algies rhumatismales (26%), les asthénies et troubles subjectifs divers (16%), enfin des prurits d'origine variée (9%), (loase, pour une bonne proportion d'entre eux).

Au cours de l'enquête, une épidémie de coqueluche a touché également toute la population infantine non ou mal vaccinée. Nous n'avons pas observé de cas de rougeole.

La pathologie apparaît donc extrêmement banale. Il faut noter la rareté des malnutritions. Les quelques cas que nous avons observés, étaient la conséquence de conflits familiaux ayant entraîné le rejet ou l'abandon pur et simple de l'enfant (ou de l'adulte). Par contre, les anémies modérées, liées à une carence en fer ou folate sont la règle chez l'enfant poly-parasité.

Une étude pluridisciplinaire effectuée en 1979 a fourni un premier bilan des principales endémies :

- Onchocercose : On a noté l'absence de vecteur adulte (Simulium damnosum) ainsi qu'une très faible parasitémie chez les rares sujets positifs (9/125).
- Trypanosomiase : Le dépistage par immunofluorescence indirecte a montré de rares sujets positifs (1,6%). Aucun cas clinique n'a été diagnostiqué dans le secteur de DIMONIKA. Par contre, les glossines sont présentes le long de toutes les rivières de la région (Glossina palpalis palpalis). Une mouche seulement a été trouvée infectée par Trypanosomia brucei (0.5%); Son appartenance à la sous-espèce Gambiense, responsable de la maladie du sommeil chez l'homme ne peut être affirmée.
- Arbovirose : Il faut noter la pullulation de culicoïdes qui pourraient être vecteurs d'arboviroses (responsables des épisodes pseudo-grippaux fébriles constatés chez certains sujets nouvellement arrivés dans la région). et d'une filaire dermique fréquente en forêt (Dipetalonema streptocerca).

4 - 2 : Cas particulier du paludisme :

Le diagnostic d'accès palustre étant à la fois clinique et parasitologique, il n'apparaît pas en tant que tel dans le tableau des motifs de consultation.

Nous avons étudié les variations de l'indice plasmodique avec l'âge dans les trois catégories cliniques suivantes :

- Fièvres isolées.
- Maladies infectieuses accompagnées de signes cliniques permettant de poser un diagnostic.

- Affections sans rapport possible avec le paludisme (traumatismes, plaies) et examens effectués à titre systématique chez des sujets en bonne santé.

Les résultats sont regroupés dans le tableau, (page 12).

<u>A G E S (années)..</u>	<u>- 2</u>	<u>2 à 5</u>	<u>6 à 10</u>	<u>11 à 15</u>
Fièvre isolée.....	0.6	0.7	0.62	-
Maladie infectieuse	0.34	0.32	0.29	-
Examen systématique	0.268	0.31	0.252	0.246
Indice général.....	0.347	0.356	0.25 A	0.246

Quelque soit l'âge, dans le groupe des fièvres isolées, l'indice plasmodique est de plus de 60%. Il est de 25% chez les sujets bien portants et de 35% au cours des maladies infectieuses accompagnées de signes cliniques autres que la fièvre.

Il est clair que nous pouvons rattacher au paludisme, une grande partie des fièvres isolées. L'accès palustre simple apparaît donc bien comme une entité, à la fois clinique et parasitologique.

Parmi les sujets bien portants, certains vont ou viennent de faire un accès fébrile simple, mais compte-tenu des effectifs respectifs des diverses classes, ils ne peuvent être que très minoritaires. La plupart vivent en équilibre avec le parasite.

On pourrait alors penser qu'à l'occasion d'une maladie intercurrente, d'un fléchissement des défenses de l'organisme, cet équilibre est rompu, autorisant une flambée parasitémique.

Cette notion classique de paludisme de sortie n'apparaît pas ici clairement car 35% seulement des sujets du 2ème groupe, ont un frottis positif.

Ainsi, dans plus de 80% des cas, l'association peut être considérée comme forfuite, et le diagnostic de paludisme de sortie retenu dans quelques cas seulement.

L'indice plasmodique à l'intérieur des trois catégories cliniques est remarquablement constant d'une tranche d'âge à l'autre, alors que la prévalence générale diminue. Ceci est dû à la grande fréquence des affections fébriles chez les plus jeunes.

La grande proportion des examens effectués à titre systématique et la présence sur place du médecin, permettent de penser que le nombre d'accès fébriles enregistrés est très proche du nombre réel d'accès effectivement survenus dans le secteur pendant la durée de l'enquête. Leur durée, de quelques jours, est cependant écourtée par le traitement (chloroquine).

Deux décès sont survenus dans le secteur, depuis octobre 1980 :

- Un nouveau-né (cause indéterminée)
- et
- Un enfant de 5 ans (complication de coqueluche).

Aucun accès pernicieux n'est survenu.

5 - HEMOGLOBINES :

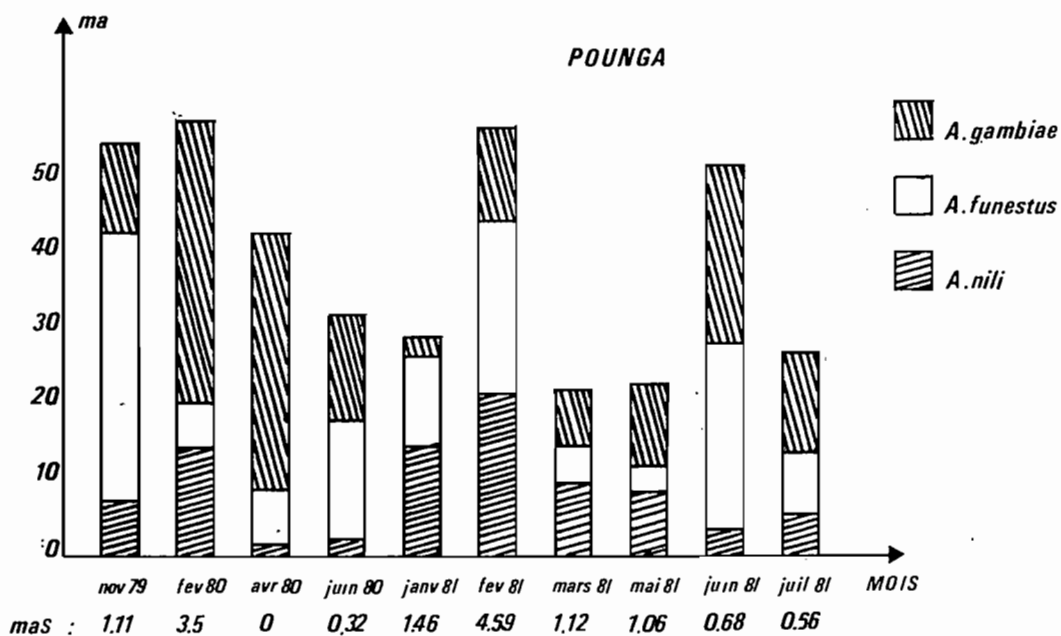
La fréquence générale des hétérozygotes drépanocytaires 21% (121/564) est comparable à celle observée dans la région de BRAZZAVILLE. Les variations notables, d'un village à l'autre, s'expliquent par le faible nombre de familles échantillonnées indépendamment.

La fréquence du trait est de (17%), chez les enfants de moins de 2 ans ; elle est de (24%) chez les plus âgés (χ^2 3.12 . NS)

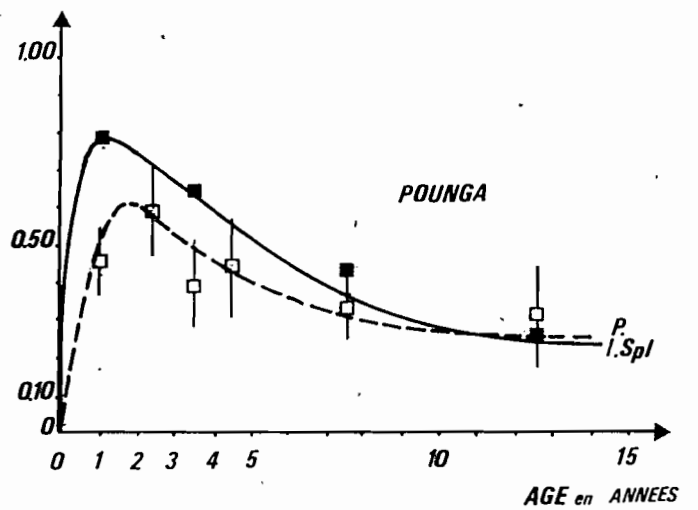
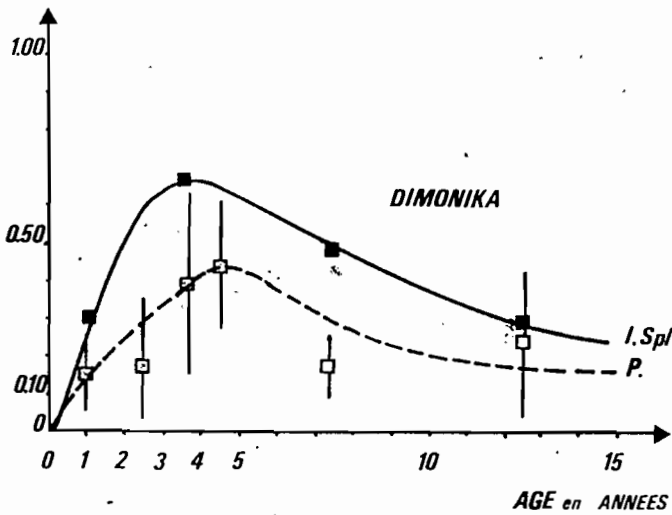
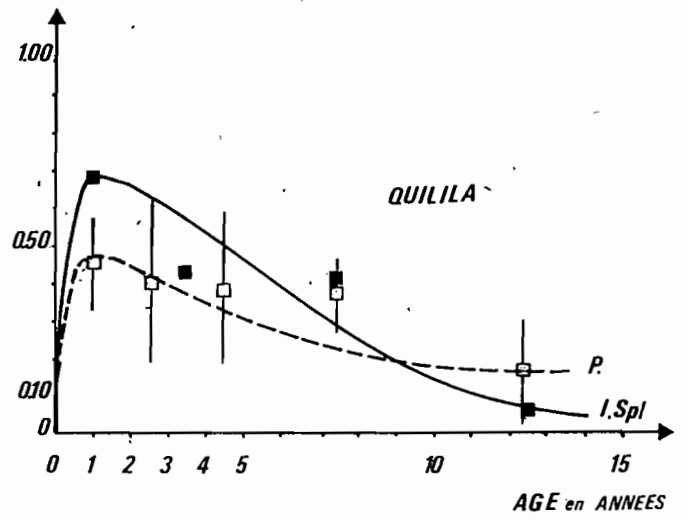
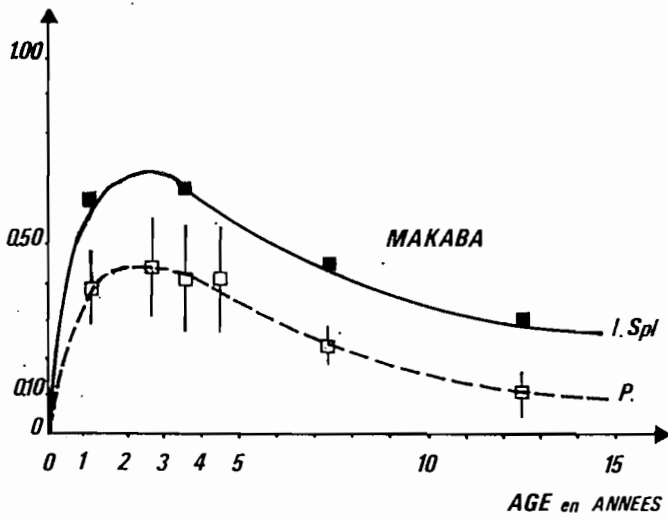
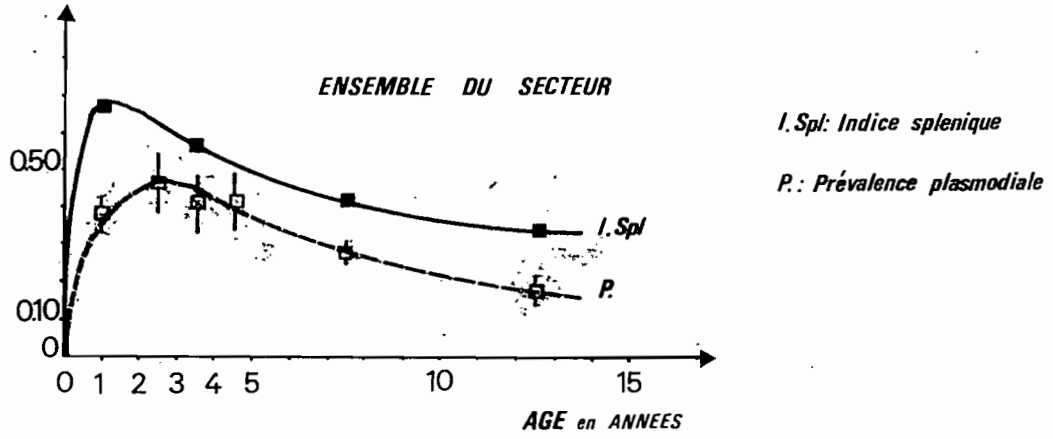
Nous avons testé l'association impaludation/génotype hémoglobinique. Elle n'est pas globalement significative. Cependant, chez les enfants de moins de 2 ans, on observe une différence significative $\chi^2 = 7,01$

Nous n'avons pas trouvé de variations de la charge parasitaire en fonction du génotype. L'étude des rapports entre le paludisme et la drépanocytose doit donc être poursuivie.

Densités anophéliennes à POUNGA



EVOLUTION DES PREVALENCES PLASMODIALES ET DES INDICES SPLENIQUES EN FONCTION DE L'AGE



T A B L E A U

DIMONIKA - (saison des pluies) - Motifs de consultation selon l'âge.

MOTIF \ AGE (années)	- 2	2 à 5	6 à 15	Adultes	TOTAL
Plaies - accidents	3	5	6	6	20
Pyodermites - gâles	8	3	5	3	19
Mycoses cutanées	1	4	7	6	18
Abcès	1	1	2	5	9
Conjonctivites	3	2	3	8	16
Fièvre isolée	28	28	23	13	92
Coqueluche	16	23	12	-	51
Etats grippaux	62	45	16	26	149
Foyer pneumonique	2	1	1	-	4
Diarrhée - gastroentérites	27	11	6	10	54
Parasitoses intestinales	17	33	19	13	82
Gynéco infectieux	-	-	-	6	6
Gynéco - autres	-	-	-	9	9
M. vénérienne	-	-	-	8	8
Asthénie - Troubles subjectifs - divers	3	1	4	45	53
Prurit (Loa)?	-	1	2	25	28
H.T.A.	-	-	-	8	8
Algies rhumastismales diverses.	-	-	-	74	74
Troubles nutritionnels	9	9	6	1	25
Autres	5	6	4	23	38

<u>A G E S (années)...</u>	<u>- 2</u>	<u>2 à 5</u>	<u>6 à 10</u>	<u>11 à 15</u>
FIEVRE ISOLEE	0,6	0,7	0,62	-
	(12/20)	(12/17)	(5/8)	-
MALADIE INFECTIEUSE	0,34	0,32	0,29	-
	(17/50)	(16/50)	(5/17)	-
EXAMEN SYSTEMATIQUE	0,268	0,31	0,252	0,246
	(18/67)	(37/117)	(174/690)	(31/126)
INDICE GENERAL	0,347	0,356	0,25 A	0,246
	(48/138)	(65/184)	(184/715)	(31/126)

Evaluation épidémiologique des anomalies héréditaires du globule rouge chez les nouveaux-nés et leurs mères à la maternité de LINZOLO.

L'étude vise à dépister les anomalies héréditaires du globule rouge notamment :

- Les anomalies qualitatives de l'hémoglobine : mutations α et β (drépanocytose).
- Les anomalies quantitatives : α et β (thalassémies).

a) INTERET DE L'ETUDE :

Depuis les deux dernières décennies, l'association entre le gène de l'hémoglobine S et le paludisme à Plasmodium falciparum est devenu l'exemple classique de la sélection naturelle chez l'homme et l'illustration du concept de polymorphisme équilibré.

Cependant, la démonstration d'un effet protecteur du gène de la drépanocytose vis-à-vis du paludisme n'a pas été faite. Les enquêtes réalisées au CONGO (MICHEL et al 1980, CARNEVALE et al 1980) ne confirment pas cette théorie.

Le problème du maintien à fréquence élevée de ce gène défavorable reste donc posé.

En fait, la diversité des manifestations cliniques de la drépanocytose hétérozygote comme homozygote (SEARS, 1978) a fait suspecter un polymorphisme hémoglobinique plus important.

Ce polymorphisme a été mis en évidence au CONGO, en analysant le tracé électrophorétique de l'hémoglobine chez des enfants prélevés à la naissance.

Il s'agit surtout de la co-existence des deux anomalies : L' α thalassémie et la drépanocytose.

La drépanocytose est due à une anomalie de structure des chaînes β de l'hémoglobine : La substitution d'un seul acide aminé en début de chaîne α . Cette mutation à l'état homozygote provoque une polymérisation de l'hémoglobine et conditionne des troubles graves incompatibles avec la vie adulte. Chez les hétérozygotes, le trait est en général latent.

L' α thalassémie est une anomalie de synthèse de la chaîne α de l'hémoglobine. Le déficit en chaînes α est compensé par un excès de chaînes β et γ utilisées à la synthèse d'hémoglobines anormales. (Hb BART (γ_4) chez les nouveaux-nés).

Deux paires d'allèles sont responsables de la synthèse de l'hémoglobine α . L'atteinte des quatre gènes est incompatible avec la vie, celle de trois gènes provoque une anémie hémolytique grave. L'atteinte de deux ou un seul gène est cliniquement latente et ne peut être détectée qu'à la naissance par la présence d'hémoglobine BART.

La coïncidence de ces deux polymorphismes présente un intérêt considérable car leur inter-action pourrait expliquer leur maintien à des fréquences élevées et éclairer la variabilité clinique des drépanocytoses.

Des travaux récents appuient l'hypothèse d'inter-actions des deux anomalies. Il a été montré une corrélation entre le pourcentage d'hémoglobine S chez les hétérozygotes et le nombre de gènes α fonctionnels. (Brittenham et al. 1980).

L'enquête prospective effectuée à la maternité de LINZOLO a donc pour but :

- De déterminer les fréquences respectives des deux anomalies.
- Détudier et comparer la viabilité de chacun des génotypes :
AA/N1 - AA/ α thal - AS/N1 - AS/ α thal.
- D'étudier leurs relations avec le paludisme.

b) REALISATION DE L'ENQUETE :

L'enquête porte sur les couples MERE-ENFANT, de tous les accouchements qui ont lieu à la maternité.

On prélève 8 à 10 ml de sang à la mère, au moment du travail, peu avant l'expulsion. Le sang est réparti dans 2 tubes : 4 ml dans un flacon ACD pour l'analyse de l'hémoglobine et 4 ml dans un tube citraté.

On prélève 8 à 10 ml de sang de cordon, dans la veine ombilicale juste après expulsion, mais avant la délivrance du côté placenta.

Les prélèvements sont gardés à + 4°C.

Une fiche MERE-ENFANT est remplie pour chaque accouchement. elle comporte :

- Le sexe de l'enfant.
- + Le numéro de l'accouchement dans le mois, suivi de la date de naissance.
- Le nom de la Mère.
- Le nom du Père.
- Le village d'origine des parents.
- Le terme.
- Le déroulement de l'accouchement & l'état de l'enfant à la naissance.
- Le poids, la taille, le périmètre crânien de l'enfant à la naissance.
- La fécondité de la mère : . paturité - geste.
 - . Nombre d'enfants vivants.
 - . Nombre d'enfants décédés & la cause du décès.
 - . Nombre d'avortements spontanés & provoqués.

Les prélèvements sont récoltés tous les jours sauf le dimanche. Les nouveaux-nés sont examinés et les fiches sont remplies chaque matin.

Les flacons ACD pour analyse de l'hémoglobine sont envoyés en FRANCE, par avion, après une quinzaine de jours d'enquête.

Par ailleurs, dans le cadre de la P.M.I. de LINZOLO, où les enfants sont convoqués chaque mois, on peut suivre les nouveaux-nés qui ont été prélevés à la naissance : Prise de poids & incidence du paludisme par frottis sanguins.

L'analyse en électrofocalisation est effectuée dans le laboratoire d'étude des anomalies héréditaires du globule rouge à CRETEIL.

Pour la validité des résultats, une numération globulaire et un hématocrite sont pratiqués sur chaque sujet prélevé. Ces analyses sont effectuées par méthode automatique à l'Hôpital Général de BRAZZAVILLE.

c) RESULTATS :

- 1) 145 couples MERE-ENFANT ont été prélevés, soit 145 mères et 149 enfants (4 grossesses gemellaires).

Les génotypes se répartissent de la façon suivante :

	AA	AS	SS	TOTAL
Mères	106	30	0	136
Enfants	113	24	1	138
TOTAL	219	54	1	274

La fréquence du trait (AS) est donc de 20% dans la population totale, soit : - 22% chez les mères
- 17% chez les enfants

La différence entre ces deux derniers pourcentages n'est pas significative ($X_1^2 = 0,78$).

Nous avons étudié la répartition des génotypes dans la descendance des mères, en supposant une distribution au hasard (et fonction des fréquences générales) du génotype paternel.

Les fréquences observées et théoriques ne diffèrent pas entre elles

	AS ——— ?		AA ——— ?	
	AS	AA	AS	AA
obs.	18	12	6	10.1
th.	15	13	115	92.5

- 2) La fréquence des Thalassémies caractérisées par la présence conjointe d'hb BART et d'une microcytose ($VGM < 95 \mu^3$) est de 16,5% (19/115) chez les nouveaux-nés.

L'hémoglobine BART seule est présente dans 24% des cas (33/138).

- 3) La distribution d'Hb Bart est indépendante de celle du gène S.

Chez les AA : 24% BART (27/114).

Chez les AS : 25% BART (6/24).

(X_1^2 Yates = 0,33 ; N.S)

.../...

- 4) Le sex-ratio est de 1,19 (75|M / 63|F). Il se situe dans les limites de la normale.

Les sexes se répartissent également selon les génotypes ($\chi^2_1 = 2,36$, N.S.).

- 5) Poids de naissance selon le génotype :

	AA/BART +	AA/normaux	AS/BART +	AS/normaux
PN	2708,52	2977,47	2735	3126,94

Les poids de naissance des enfants BART + sont significativement plus bas que ceux des enfants normaux ($\chi^2=2,44$; $p < 0,02$).

Par contre, il n'y a pas de différence entre AA et AS.

- 6) Le terme moyen est pratiquement le même pour chacun des génotypes.

	AA/BART +	AA N1	AS/BART	AS/N1
terme en semaine.	37,19	38,18	39,17	38,50

Les différences de poids de naissance ne sont donc pas attribuables au terme.

- 7) Le volume globulaire moyen des sujets BART+ est significativement abaissé comme cela était attendu en confirmation du diagnostic d' α thalassémie.

	AA/BART	AA/N1	AS/BART	AS/N1
V.G.M. μ^3	91,32	103,57	94	96,67

Seul un enfant BART+ avait un VGM élevé ($107 \mu^3$). Cette macrocytose était associée à une profonde anémie ($hb = 9,3g$).

- 8) Le taux d'hémoglobine reste de l'ordre de 14 grammes, quelque soit le génotype des enfants.

	AA/N1	AA/BART	AS/N1	AS/BART
hb en g/l	14.98	13.41	14.30	15.14

(test F non significatif).

Nous avons étudié également les antécédents obstétricaux des mères selon leur génotype AA et AS.

9) Le nombre moyen de grossesses (à terme + morts-nés + avortements) est de 4.63 pour les mères AA et 5.29 pour les mères AS.

La différence n'est pas significative ($\epsilon = 1.15$).

Un excès de fécondité des mères AS aurait laissé supposer une compensation reproductive.

Ce phénomène lié à la présence d'un gène léthal a pour effet de ralentir son élimination progressive.

10) Le nombre d'enfants vivants est normalement réparti.

(AA : 2.81 et AS : 3.82 ; $\epsilon = 1.16$ N.S.). Il en est de même pour la fréquence des avortements et morts-nés (0.48).

11) Les poids de naissance des enfants de mère AA (2915g) et AS (2925g) sont identiques, les termes également (38.13 et 38.07 semaines).

12) Nous avons cependant, examiné la fécondité et les antécédents obstétricaux des mères en fonction du génotype de leur enfant. En effet, la fréquence des BART+ (non diagnostiquables) est à priori plus élevée chez les mères d'enfant BART+ que d'enfants normaux. Nous n'avons pas trouvé de différence significative.

Nous avons noté d'autre part, chez les mères :

- La rareté des sidéropénies sévères (4%) compte tenu du polyparasitisme intestinal fréquemment rencontré au CONGO.
- La grande fréquence des anémies macrocytaires évoquant une carence en folates (15%).
- De nombreuses microcytoses sans anémie (25%).

Enfin, du point de vue hémoglobinique ont été détectés :

- Deux mutations B₂.
- Une mutation α chez une mère hétérozygote S.
Un cas avait déjà été rapporté dans une autre famille congolaise vivant en FRANCE. L'enquête familiale est en cours.
- 5% de mutations sur la chaîne β (hb A₂).

- environ 7% d'hémoglobine F Sardinia.
- Les persistances de l'hémoglobine foetale ne sont pas encore dénombrées.

La partie prospective de l'enquête concernant la morbidité est à son début.

Sur 149 nouveaux-nés, 99 ont été vus au moins une fois en P.M.I.

Pour juger d'une différence de viabilité et de morbidité du génotype des enfants, il sera nécessaire de rechercher les "perdu-de-vue".

Tous les enfants vus en P.M.I. ont subi un frottis à la recherche de Plasmodium. Le recul n'est pas assez long pour qu'une différence puisse être notée.

D I S C U S S I O N :

=====

Il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives d'une enquête en cours.

Il faut cependant souligner l'importance du polymorphisme hémoglobinique détecté par isofocalisation, en particulier, l'extrême fréquence des α thalassémies insoupçonnées jusqu'alors.

Nous disposerons prochainement d'un densitomètre permettant de doser très exactement la fraction d'hémoglobine S chez les drépanocytaires hétérozygotes. Dans un premier temps, nous envisageons de reprendre l'électrophorèse des mères vues au cours de l'enquête de LINZOLO (dont nous connaissons le génotype des enfants) puis d'analyser les électrophorèses effectuées régulièrement dans le service. Nous espérons retrouver deux sous-populations d'hétérozygotes drépanocytaires (à haut et bas taux d'hémoglobine) dans des proportions respectives correspondant à celles de l' α thalassémie chez les nouveaux-nés ($\approx 16\%$).

- Cette méthode indirecte est nécessaire car lorsque nous pouvons diagnostiquer l' α thalassémie (à la naissance), nous ne pouvons pas doser la fraction d'hémoglobine S. A l'inverse, nous dosons

l'hémoglobine S quand le diagnostic d'α thalassémie devient impossible, compte tenu des moyens dont nous disposons à BRAZZAVILLE (étude du D.N.A.).

L'hypothèse d'inter-action de ces deux gènes défavorables est très intéressante si nous voulons expliquer leur maintien dans la population.

Les cliniciens savent que la polymérisation de l'hémoglobine S intervient à des pressions partielles d'oxygène différentes selon les sujets et il n'est pas impossible que ce seuil soit influencé par le nombre de chaînes α disponibles.

Une autre remarque doit être faite à propos de la fréquence du trait drépanocytaire chez les nouveaux-nés et leur mère. Il est clair qu'une augmentation relative de la fréquence des AS avec l'âge témoignerait d'un avantage selectif expliquant le maintien du gène. C'est pourquoi, de nombreuses études se sont attachées à mettre en évidence cette augmentation.

Nous avons calculé quel devrait être l'avantage selectif des AS pour expliquer la fréquence observée dans notre enquête, il est de 0.104.

Une augmentation de 2% de la fréquence du trait chez l'adulte rend compte de cet avantage selectif. Un échantillon de plus de mille individus serait cependant nécessaire pour mettre en évidence cette différence si elle existait. (VOIR ANNEXE P 21).

A N N E X E

Si p est la fréquence du gène A
 q celle du gène S

$$p + q = 1$$

et l'état homozygote SS considéré comme léthal avant
 l'âge de la reproduction, nous avons :

	<u>AA</u>	<u>AS</u>	<u>SS</u>	
<u>AVANT SELECTION</u> :	p^2	$2pq$	q^2	$\Sigma = 1$
	(113)	(24)	(1)	(138)
<u>APRES SELECTION</u> :	$(1-s)p^2$	$2pq$	0	$\Sigma = 1-s p^2 - q^2$

Le coefficient de sélection s . est tel que $q = \frac{s}{s+1}$

$$\text{Donc } s = 0.104 \quad (q = 0.0942)$$

Ce coefficient de sélection est du même ordre que ceux établis
 par les enquêtes de BOYO en 1972.

et la fréquence du trait après sélection est égale à $2pq/1-sp^2-q^2$
 soit 0.189 alors qu'elle était de 0.17 avant sélection.

Une augmentation de 2% est donc nécessaire pour que le
 maintien du gène puisse être expliqué par un avantage selectif des
 hétérozygotes.

Il est intéressant de voir qu'elle devrait être la taille
 de l'échantillon examiné pour qu'une telle différence, si elle
 existe, puisse être mise en évidence.

$$\text{Il faut que } \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\frac{pq}{n}}} = \epsilon (1.96).$$

soit $n \approx 1600$, si $p_1 - p_2 = 0.02$ et $p = 1 - q = 0.9$

EPIDEMIOLOGIE QUANTITATIVE & MODELISATION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Les modèles, reproduisent en les simplifiant, des phénomènes en règle trop complexes pour être étudiés en vraie grandeur.

Ils permettent à l'expérimentateur d'observer le comportement d'un système dans les situations particulières qu'il a choisies.

La discussion rigoureuse des simplifications nécessaires à son élaboration fait apparaître clairement ce qui est essentiel.

Si le modèle ne va pas au fond de toutes les questions, il montre qu'elles se posent nécessairement.

En épidémiologie, un des objectifs est de simuler la dynamique de la maladie dans la population et d'étudier les perturbations induites par la modification de certains des paramètres de transmission. Des priorités d'action sanitaire cohérentes peuvent alors être définies.

En effet, l'épidémiologie n'est pas un simple recensement des cas, elle comprend la recherche des causes, l'étude des équilibres biologiques et des cycles de transmission des maladies.

C'est dans cet état d'esprit que les premiers chercheurs ont abordé l'étude du paludisme.

Les problèmes soulevés par ROSS au début du siècle puis par MAC DONALD, nous les formulons aujourd'hui en termes presque identiques.

Plutôt que de faire une revue, nous allons établir un modèle compartimental, en insistant sur la méthode.

Les étapes de son élaboration seront les suivantes :

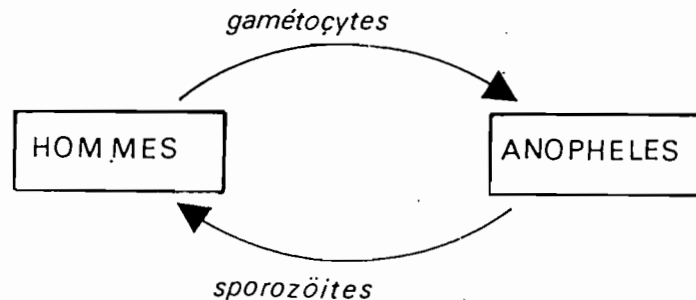
- a) - Définition des compartiments ou états du système. En d'autres termes, mise en présence des différentes parties : hommes, moustiques indemnes, ou infectés ...
- b) - Caractérisation des relations ou flux entre chacun de ces compartiments.
- c) - Transcription mathématique du modèle et écriture du programme.
- d) - Méthodes d'estimation des paramètres à partir des données recueillies sur le terrain.
- e) - Ajustement du modèle dans une situation épidémiologique connue.
- f) - Validation et généralisation du modèle.

Nous verrons enfin, les prédictions du modèle et leurs conséquences épidémiologiques.

a) LES COMPARTIMENTS :

Le schéma le plus simple de la transmission du paludisme fait intervenir deux compartiments, hommes et anophèles dont les relations sont les suivantes :

L'anophèle s'infecte en piquant un sujet porteur de gamétocytes. Après quelques jours, il inocule des sporozoïtes et transmet ainsi la maladie :



Ces compartiments doivent être définis plus en détail :

1) Du côté humain, on distingue :

- Les porteurs de plasmodium. Ils sont dits "infectés".
- Les porteurs de gamétocytes, également infectés, qui sont dits "infectants".
- Les sujets indemnes.

Ils sont identifiés au cours de l'enquête paludométrique par frottis ou goutte épaisse.

Après examen successif de cent champs, ces densités sont cotées :

1 + = Quelques parasites (+)

2 + = Un parasite par champ (++)

3 + = Plusieurs parasites par champ (+++)

Cependant, l'examen microscopique ne permet pas toujours de mettre en évidence, les sujets infectés.

L'erreur est totalement aléatoire quand la lame est trouvée négative, pour des raisons techniques d'étalement ou de coloration.

Elle est, par contre, prévisible lorsque la parasitémie est si faible que la probabilité de ne voir aucun parasite au cours de l'examen n'est plus négligeable.

Ainsi, seule une fraction des sujets dont la parasitémie correspond à + est diagnostiquée.

La densité parasitaire "seuil" varie avec la méthode de lecture utilisée.

Dans ces cas, les probabilités de voir 0, 1, 2, 3 parasites, se distribuent selon une Loi de POISSON, de moyenne $\lambda = 1$ (Voir annexe page 42).

La probabilité de n'avoir aucun parasite chez un sujet + est alors de 0.36 ($P(0)$ si +).

Il est donc possible, au cours d'une enquête parasitologique, d'estimer le nombre réel de sujets +. Il n'y a pas lieu cependant, de corriger l'effectif de la classe ++, car $P(0)$ est alors égal à $(0.36)^{100}$ soit ~ 0 .

Cette simple notion statistique explique en partie, les résultats de l'enquête effectuée par MACDONALD à FREETOWN, (1926).

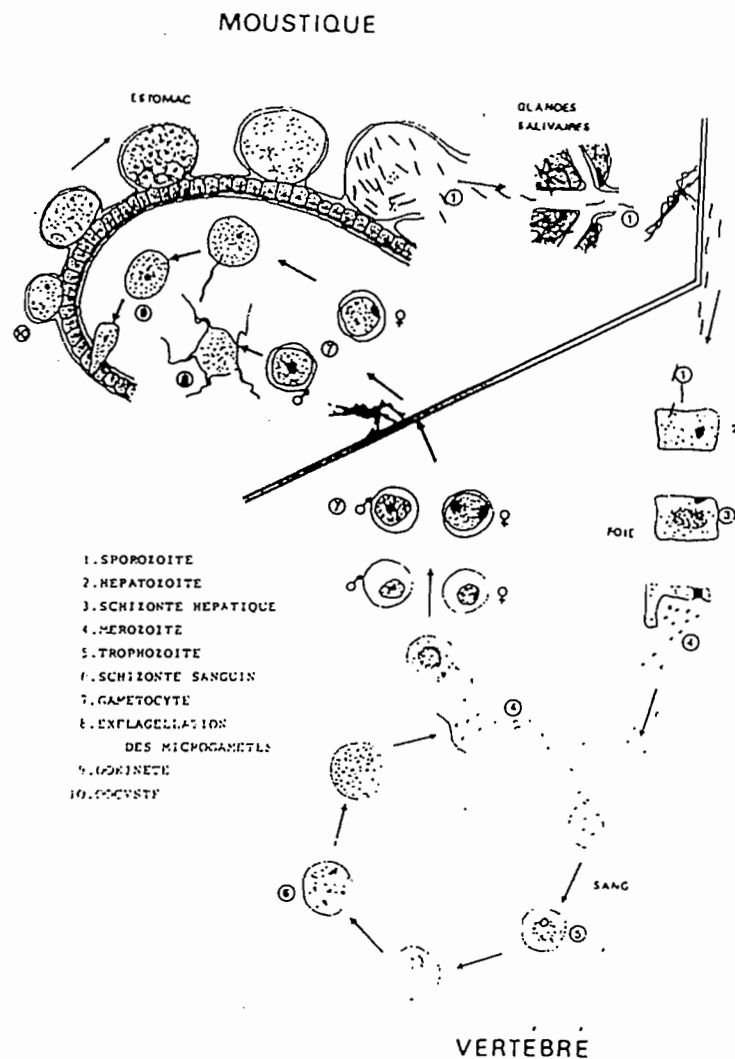
Ayant examiné un groupe d'enfants pendant 7 jours consécutifs, il constate que le % d'enfants trouvés positifs au 1er jour, soit 47%, passe à 85% au 7ème jour. La probabilité de ne pas reconnaître une parasitémie + dans ce cas, était de $0.36^7 \approx 0$.

Le problème est de savoir si tous les sujets sont susceptibles d'être infectés (puis infectants). L'immunité dans les maladies parasitaires est beaucoup plus complexe que dans les affections bactériennes et virales. Dans le cas du paludisme, et sans préjuger des mécanismes biologiques réels mis en jeu, nous en distinguerons trois aspects :

- Un blocage de la production des gamétocytes acquis relativement tôt dans la vie. Il a pour conséquence, en zone d'endémie élevée, de réduire le "réservoir de virus" à la population infantine.

- Une immunité acquise au fil des ans, cumulative, reflet de toutes les impaludations subies. Elle vient moduler l'infectivité de la piqûre inoculant des sporozoïtes.
- Enfin, un état caractérisé par la persistance d'un parasitisme discret entretenant une immunité de réinfection. Sa durée est de quelques semaines à quelques mois, il est lié à l'infection actuelle

Pour plus de commodité, nous appellerons ces deux dernières formes d'immunité respectivement immunité stable et immunité labile. Il n'est pas actuellement possible de les quantifier.



Le compartiment de sujets indemnes doit donc être divisé en deux, celui des immuns et celui des réceptifs (susceptibles).

Le groupe des sujets infectants est aussi difficile à définir que celui des indemnes.

Selon le sex-ratio, la densité et l'état de maturation de leurs gamétocytes, il est probable que, seuls certains sujets sont réellement infectants.

Les observations entomologiques permettent de contourner ce problème.

Le cours de l'infection chez l'anophèle est très stéréotypé. Le pourcentage "S" des porteurs de sporozoïtes dans les glandes salivaires connu de façon précise est une fonction de la durée du cycle gonotrophique de la femelle et de son degré d'anthropophilie (a), de sa longévité, du temps de développement extrinsèque du parasite (n) et de la fréquence des porteurs de gamétocytes infectants (x). Soit, selon MAC DONALD :

$$S = \frac{ax p^n}{ax - \text{Log } p}$$

(p) est ici la probabilité quotidienne de survie de l'anophèle.

Tous les paramètres entomologiques peuvent être mesurés et le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes infectants est alors connu de façon indirecte.

Il est d'ailleurs conventionnellement noté x différent d' IG, l'indice gamétocytaire observé.

$$x = \frac{S (-\text{Log } p)}{a (p^n - S)}$$

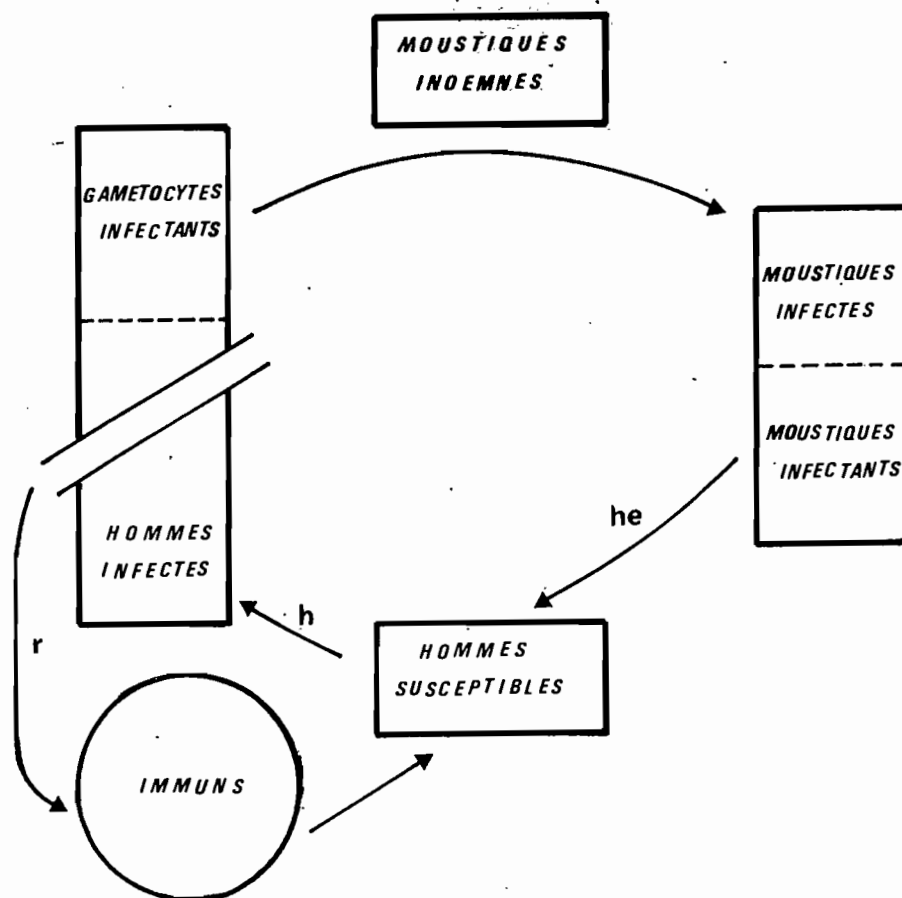
2) - Chez le vecteur, les états sont parfaitement définis, on distingue :

D'une part, des anophèles indemnes et totalement réceptifs. Leur degré de réceptivité réelle est variable en règle inférieure à 1. Nous l'intégrons à x .

.../...

D'autre part, les anophèles infectés porteurs d'ooquistes sur la paroi de l'estomac. Ils deviennent infectants lorsqu'apparaissent des sporozoïtes dans leurs glandes salivaires.

Le schéma de transmission du paludisme devient le suivant:



b) LES FLUX :

Nous devons essentiellement étudier deux relations :

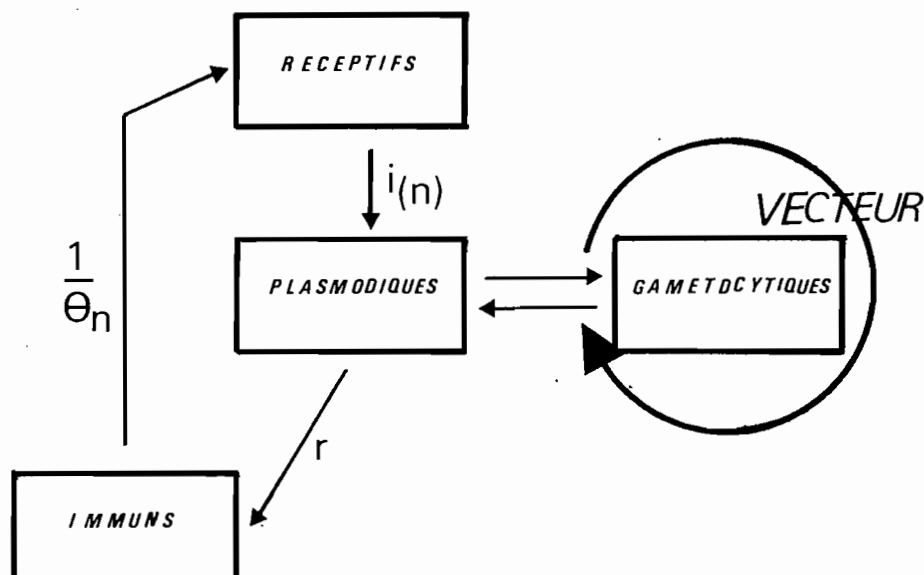
- 1 - Celle qui lie les porteurs de gamétocytes aux vecteurs en déterminant leur passage de l'état indemne à l'état infecté.
- 2 - Celle qui lie les moustiques infectants aux hommes en les faisant passer de l'état réceptif à l'état infecté compte-tenu de leur immunité.

.../...

1 - Nous ne fermerons pas le cycle à l'aide de cette première relation en négligeant ainsi un des aspects de l'immunité, à savoir : la perte de l'infectivité des sujets âgés.

Nous ne connaissons pas, en effet, la Loi qui régit le passage chez l'homme du stade infecté (plasmodique) au stade infectant (gamétocytaire).

Comme notre objectif est de simuler les conditions extrêmes correspondant à la rupture de l'équilibre de transmission, il nous suffira d'introduire l'incidence entomologique effectivement observée pour ajuster le modèle puis en modifier le profil selon nos besoins.



Certains auteurs ont fait fonctionner leurs modèles en proposant une Loi de production des gamétocytes. Introduire une telle Loi est facilement réalisable mais n'apporte pas de renseignements supplémentaires car elle est totalement arbitraire si l'on veut rendre compte de l'immunité.

Il est probable que la diminution de la stimulation antigénique au sein d'une population s'accompagne d'une augmentation relative de la gamétocyto-génèse chez les sujets infectés.

Un tel phénomène peut avoir une importance considérable sur les états d'équilibre de l'endémie palustre.

En fait, nous verrons que cette difficulté disparaît dans les situations de rupture de l'équilibre ou les derniers sujets infectés sont considérés comme infectants.

La connaissance de la Loi de formation des gamétocytes sera par la suite nécessaire pour prévoir le comportement du système entre la situation connue et ce point de rupture.

- 2 - Nous allons donc uniquement incorporer dans le modèle la transition moustique/homme.

Dans un premier temps, l'incidence entomologique h_e , doit être mise en relation avec le taux de conversion parasitologique effectivement observé chez l'homme. Elle doit donc être associée à un risque quotidien de nouvelle infection, que nous noterons i .

La distribution des piqûres suit une Loi de POISSON de paramètre $\lambda = maS$.

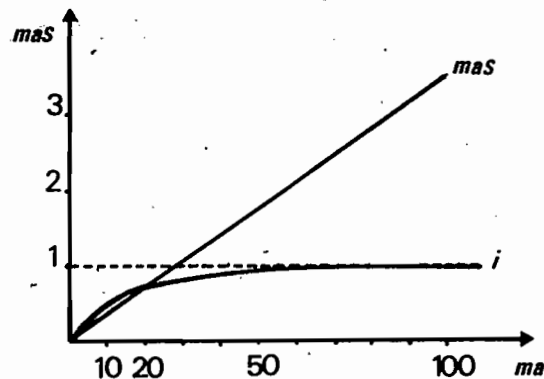
La probabilité quotidienne de ne pas être infecté est alors :

$$p(0) = e^{-maS}$$

et celle d'être infecté au moins une fois :

$$i = 1 - e^{-maS}$$

La variation de (i) en fonction de (ma) prend l'aspect suivant :



Lorsque les valeurs de (ma) sont faibles, (he) se confond avec (i) . C'est pourquoi dans le modèle de MACDONALD, $(i) = maS$.

Par contre, pour des valeurs plus grandes, (i) ne varie plus avec (maS) mais tend vers (1) .

DIETZ interprète ce fait comme un phénomène de saturation naturelle, régulateur de la transmission.

Cette notion de saturation est en contradiction avec celle de surinfection introduite par MACDONALD et développé par DIETZ lui-même :

La surinfection implique en effet, la possibilité du développement simultané, sans inter-action et dans le même organisme, de deux clones plasmodiaux différents.

Encore faudrait-il que cet effet de saturation puisse être perceptible.

Il ne l'est pas dans l'enquête de DIETZ où (he) est en moyenne de 0.8, il pourrait l'être au CONGO où dans certaines zones (maS) atteint 2 ou 3.

En fait, ce taux d'inoculation (he) est affecté d'un coefficient appelé (b) par MACDONALD et (g) par DIETZ qui représenterait l'infectivité réelle de la piqûre.

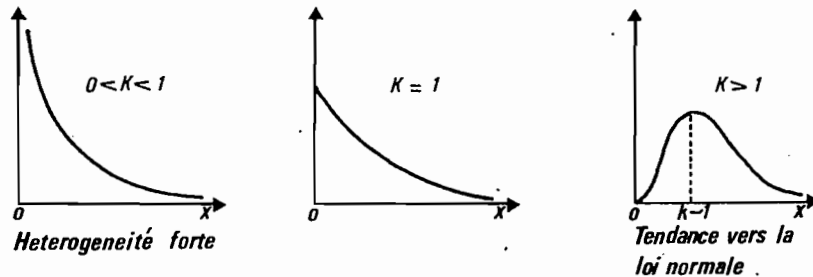
Si on considère que (b) est une caractéristique de la piqûre, ce qui est implicite dans les développements de DIETZ bien qu'il l'appelle "susceptibilité", le nombre de piqûres réellement suivies d'infection (par homme et par nuit) est au maximum de 0.1. Dans cette zone, le risque (i) calculé est supérieur à celui de l'approximation linéaire de MACDONALD ($0.155 > 0.15$).

A l'inverse, si b (g) est une caractéristique de l'hôte humain, "sa susceptibilité", il participe de son état immunitaire et doit varier avec l'âge et selon les zones d'endémies.

Nous considérons, dans notre modèle, que le paramètre (b) intègre à la fois, l'infectivité propre de la piqûre et certains aspects de l'immunité de l'hôte. Pour cela, nous nous sommes inspirés du modèle élaboré par DUTERTRE (1976).

L'hypothèse de DUTERTRE EST QUE LA "susceptibilité" b de la population humaine n'est pas uniforme.

Elle se distribuerait selon une Loi γ où b serait la "susceptibilité" moyenne et k , le paramètre de forme.



Cette inégalité des individus face au paludisme tient à de nombreux facteurs : L'utilisation ou non d'une moustiquaire, la nature de l'habitat, sa distance par rapport aux gîtes d'anophèles, constituent une hétérogénéité de base de la population. Des différences génétiques peuvent s'y associer.

C'est pourquoi (k) sera en règle, inférieur à 1.

Nous considérons, par ailleurs, qu'il existe une hétérogénéité due à l'immunité acquise stable ^(*) et qui fait de (k) une variable.

C'est en raison des propriétés de la Loi γ et non pour des considérations mathématiques que nous avons décidé de représenter ainsi ce type d'immunité.

Pour les valeurs de (k) proches de 1, le risque quotidien varie presque linéairement avec le nombre de piqûres infectantes. Par contre, pour des valeurs faibles de (k), d'importantes variations du nombre de piqûres n'induisent qu'une faible variation du risque.

Cette représentation de l'immunité s'accorde avec les observations de NUSSENSWEIG, NARDINE et AL qui ont montré chez les sujets vivant en zone d'endémie, la présence d'anticorps anti-sporozoïtes et leur augmentation avec l'âge.

(*) Le deuxième type d'immunité défini précédemment.

(i) est ici, le risque individuel de nouvelle infection et nous réservons le terme d'incidence, au nombre de nouveaux cas de paludisme décelés par unité de temps dans une population.

Si nous reportons l'expression de la susceptibilité dans la distribution de POISSON des piqûres journalières, nous obtenons une formulation simple du risque :

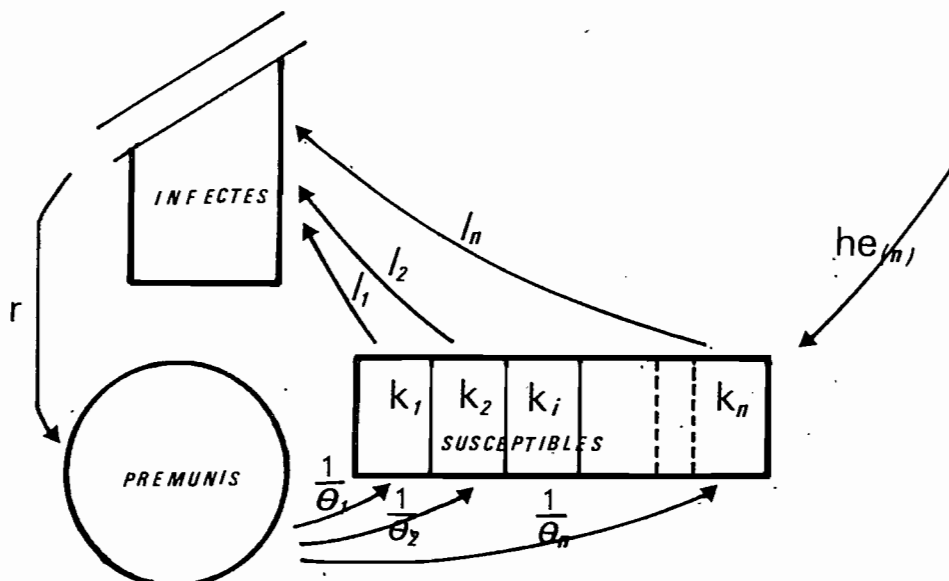
$$i = 1 - \left(1 + \frac{mabs}{k}\right)^{-k}$$

Nous représentons l'immunité labile, liée à l'infection actuelle de façon plus classique : Le sujet infecté est momentanément exclu d'une réinfection pendant un temps moyen θ .

La possibilité de surinfection n'est pas envisagée. Il aurait fallu construire un modèle totalement aléatoire, simulant le cours des infections individuelles. Les temps de calcul sont alors considérables.

Dans ce modèle déterministe, les infections sont simples. La correction de MACDONALD ou celle de DIETZ ne modifierait pas sa structure. L'état d'équilibre est simplement déplacé (*).

Les risques d'infection ont été légèrement surestimés afin d'ajuster les états d'équilibre prévus par le modèle à ceux observés sur le terrain.

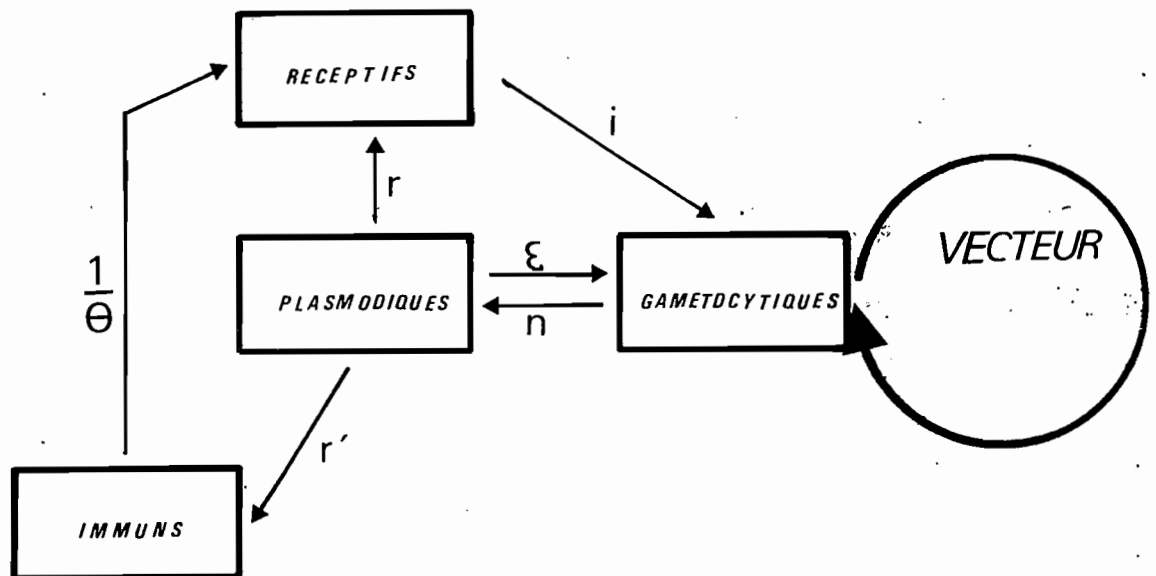


(*) h/r au lieu de $\frac{h}{h+r}$ (Fine, 1975),
en cas de surinfection

Nous n'avons pas fait intervenir la mortalité humaine car son taux est d'ordre 10^{-4} alors que les autres flux ($i, r, \frac{1}{\theta}$) sont d'ordre 10^{-2} .

Ce modèle diffère de celui de DUTERTRE dans lequel k et θ sont des constantes et où l'état gamétocytaire est un passage obligatoire avant l'état plasmodique.

Après simplification, ils peuvent être comparés ainsi :



Noter que les paramètres ϵ, η fictifs permettent l'ajustement du modèle de DUTERTRE aux prévalences observées (1976, 1977).

.../...

c) TRANSCRIPTION MATHEMATIQUE :

Les équations de transition du modèle sont les suivantes :

- Si :
- X = Nombre de sujets réceptifs.
 - Y = Nombre de sujets infectés.
 - Z = Nombre de sujets immuns.

$$\frac{dX}{dt} = -iX + \frac{1}{\theta} Z$$

$$\frac{dY}{dt} = iX - rY$$

$$\frac{dZ}{dt} = rY - \frac{1}{\theta} Z$$

Avec : . $i = 1 - \left(1 + \frac{mabS}{k}\right)^k$

- . θ = Durée moyenne de séjour dans le compartiment immun.
- . $\gamma = \frac{1}{\theta}$ = Vitesse de passage de l'état immun à l'état réceptif.
- . r = Vitesse de guérison. Elle est ici constante & s'applique aux porteurs de parasites asexués et/ou de gamétocytes(*).

Le programme calcule les valeurs de X, Y, et Z de façon itérative. Il n'est donc pas nécessaire d'intégrer algébriquement ce système d'équations différentielles.

Ce modèle à temps discontinu atteint son équilibre en quelques mois. L'unité de temps est un jour.

Les étapes du programme seront :

- . Calcul du risque i : $f(ma, S, k)$.
- . Calcul de ΔX , ΔY et ΔZ : $X_{(n)} = -iX_{(n-1)} + \gamma Z_{(n-1)}$.
- . Calcul de X, Y et Z : $X_{(n)} = X_{(n-1)} + \Delta X$.
- . $n = n + 1$.

.../...

(*) Une vitesse de guérison spécifique aurait dû être déterminée si ns avions envisagé la transition homme-moustique.

PROGRAMME DE LA SIMULATION

Initialisation
Introduction des
données de base

Calcul du risque
 $i = f(k)$
Impression de i

Calcul des éléments
 $iX_{(n-1)}, rY_{(n-1)}, Z_{(n-1)}$

Calcul de X, Y et Z sous
forme récurrentielle du type
 $X_{(n)} = X_{(n-1)} + \dots_{(n-1)}$

30
jours
?

Impression des
résultats mensuels

 $X =$ Susceptibles
 $Y =$ Infectés
 $Z =$ Immuns
 $Y/N =$ Prévalence

```

01+LBL "PAL"
CLRG "N" AVIEW STOP
STO 10 STO 11 "R"
AVIEW STOP STO 07
"GAMMA" AVIEW STOP
STO 01 "K" AVIEW STOP
STO 02 "B" AVIEW STOP
STO 03 "S" AVIEW STOP
STO 17 "MA" AVIEW
STOP STO 04 0.03001
STO 05
RCL 02 1/X
RCL 04 * RCL 03 *
RCL 17 * 1 + RCL 02
CHS Y+X CHS 1 +
STO 06 VIEW 06
    
```

```

52+LBL 01
RCL 11 RCL 06 *
STO 16 RCL 12 RCL 07
* STO 14 RCL 13
RCL 01 * STO 15
    
```

```

RCL 11 RCL 16 -
RCL 15 + STO 11
RCL 12 RCL 14 -
RCL 16 + STO 12
RCL 13 RCL 15 -
RCL 14 + STO 13
    
```

```

ISC 05 GTO 01
    
```

```

VIEW 11
VIEW 12 VIEW 13 RCL 12
RCL 10 / STO 19
VIEW 19 0.03001 STO 05
GTO 01 END
    
```

XEQ "PAL"		XEQ "PAL"	
N	1,000.00000 RUN	N	1,000.00000 RUN
R	0.03000 RUN	R	0.03000 RUN
GAMMA	0.95000 RUN	GAMMA	0.01000 RUN
K	0.20000 RUN	K	0.20000 RUN
B	0.03000 RUN	B	0.03000 RUN
S	0.04000 RUN	S	0.04000 RUN
MA	25.00000 RUN	MA	25.00000 RUN
	0.02757		0.02757
	588.65289		439.48376
	398.90111		359.52488
	12.44600		200.99145
	0.39890		0.35952
	00220		255.34530
	0.47963		318.05995
	4.51817		426.59475
	.46048		0.31806
	17716		211.78719
	.98481		250.06596
	14.03003		538.14685
	0.46998		0.25007
	513.66050		207.65821
	471.45282		214.15627
	14.00740		578.18552
	0.47145		0.21416

EXEMPLES DE SIMULATIONS

Dans l'exemple ci-dessus, nous avons pris pour une même valeur de k , deux valeurs extrêmes de γ .

Il est important de noter que quand $\gamma = 0.01$ la valeur de la prévalence passe par un maximum pour se stabiliser à un niveau inférieur.

En termes épidémiologiques, cela correspond à la ré-introduction du paludisme dans une zone où il était absent depuis plusieurs mois.

La population exposée par le passé, dispose d'une immunité labile potentiellement forte.

La prévalence est d'abord limitée par l'immunité stable (fixée par la valeur de k , voir la simulation où $\gamma = 0.95$) puis l'immunité labile est remise en jeu, la prévalence diminue et rejoint son niveau initial.

d) ESTIMATION DES PARAMETRES :

Certains paramètres sont estimés à partir de données recueillies sur le terrain :

- Paramètres entomologiques : m_a , S et P .
- Paramètres parasitologiques : h et r .
- Les autres sont obtenus par ajustement : γ et k .

En pratique, m_a est obtenu par capture de nuit sur appât humain, S par dissection des moustiques capturés et examen microscopique de leurs glandes salivaires.

L'examen des ovaires fournit le pourcentage de femelles pares (ayant pris un repas de sang et pondu au moins une fois), et l'âge moyen de la population de moustiques

($\frac{1}{-\text{Log } p}$). (P probabilité quotidienne de survie)

n , la durée du développement extrinsèque du parasite est connu, il est de 13 jours pour *Plasmodium falciparum* à 30°C.

h et r sont mesurés indirectement à partir des résultats d'enquêtes parasitologiques longitudinales suivant une cohorte (*) de nouveaux-nés ou un groupe d'enfants plus âgés (en général pré-scolaires).

Dans le premier cas, on considère que les enfants naissent indemnes et pleinement susceptibles (anticorps materno transmis mis à part).

Le rythme d'acquisition de la maladie permet de calculer l'incidence.

La probabilité d'être infecté au bout d'un temps t est égale à :

$$P(t) = 1 - e^{-ht} \quad \text{d'où} \quad h = \frac{-1}{t} \text{Log}(1 - P(t))$$

.../...

* Ensemble d'individus ayant vécu le même évènement démographique au cours d'une même période.

r, la vitesse de guérison est calculée de la même façon, en constituant une pseudo-cohorte dans laquelle le point $t = 0$ (propre à chaque individu) se situe au premier jour de l'infection (Foll. 1968).

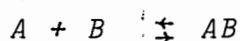
Les valeurs ainsi obtenues ne sont exactes que si les passages sont suffisamment rapprochés pour que la probabilité de survenue de deux événements consécutifs (guérison ou infection) dans l'intervalle soit très faible.

La mise en oeuvre d'une telle méthode n'est possible que dans des structures de type médico-social (P.M.I.). Trois passages au minimum sont nécessaires et la taille de la cohorte considérable.

L'autre méthode repose sur le modèle catalytique réversible de MUENCH. (1959)

Deux passages seulement sont nécessaires dans une population d'enfants plus âgés où l'endémie palustre est stable à priori en équilibre.

Le comportement de l'infection palustre peut alors être comparé à celui d'un système catalytique du type :



A l'équilibre, l'état de la population au temps t dépend uniquement de ce qu'il était au temps $t-1$.

Ce modèle ne s'applique que si la population est homogène, et si, comme précédemment, la probabilité de deux transitions successives dans l'intervalle des passages peut être négligée.

Entre deux passages, certains sujets n'ont pas changé d'état (N_{++} ou N_{--}) ; d'autres sont devenus positifs (N_{-+}) ou négatifs (N_{+-}).

Posons : $\alpha = \frac{(N_{-+})}{(N_{-+}) + (N_{--})}$

$\beta = \frac{(N_{+-})}{(N_{+-}) + (N_{++})}$

L'incidence selon MUENCH est alors :

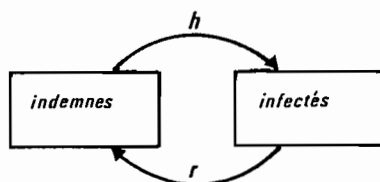
$$h = \frac{\alpha}{t(\alpha + \beta)} \cdot \text{Log} \frac{1}{1 - (\alpha + \beta)}$$

La vitesse de guérison :

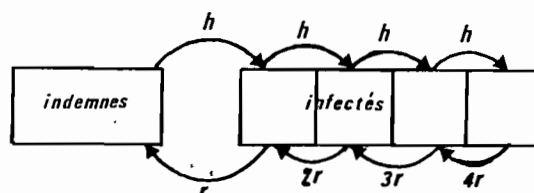
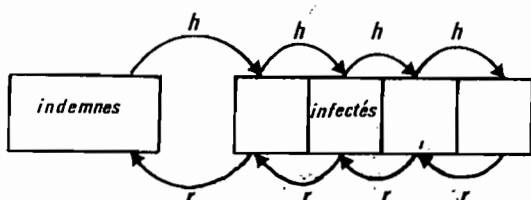
$$r = \frac{\beta}{t(\alpha + \beta)} \cdot \text{Log} \frac{1}{1 - (\alpha + \beta)}$$

(Les formules d'erreur sont données par BEKESY, 1976).

Le modèle de MUENCH est dans sa conception, un modèle d'infection simple : à la transition. -+ ne peut succéder que la transition +-.



Si la surinfection est possible, ce qui est réaliste, r devient un paramètre apparent.



.../...

L'inoculation survenant chez un sujet déjà infecté passera inaperçue mais la durée de la parasitémie sera prolongée par le développement d'une nouvelle souche plasmodiale indépendante de la première. Dans ce cas, r est sur-estimé, il est égal en réalité à $r-h$.

Sans entrer dans les détails mathématiques, il est nécessaire d'observer les variations des paramètres h et r lorsqu'on s'écarte des conditions d'application du modèle.

Pour cela, nous avons simulé à l'aide d'un mini-calculateur, le cours aléatoire de l'infection palustre dans une population homogène.

L'incidence et la vitesse de guérison sont fixées au départ, nous les estimons par la suite à partir des données "brutes" produites par le programme.

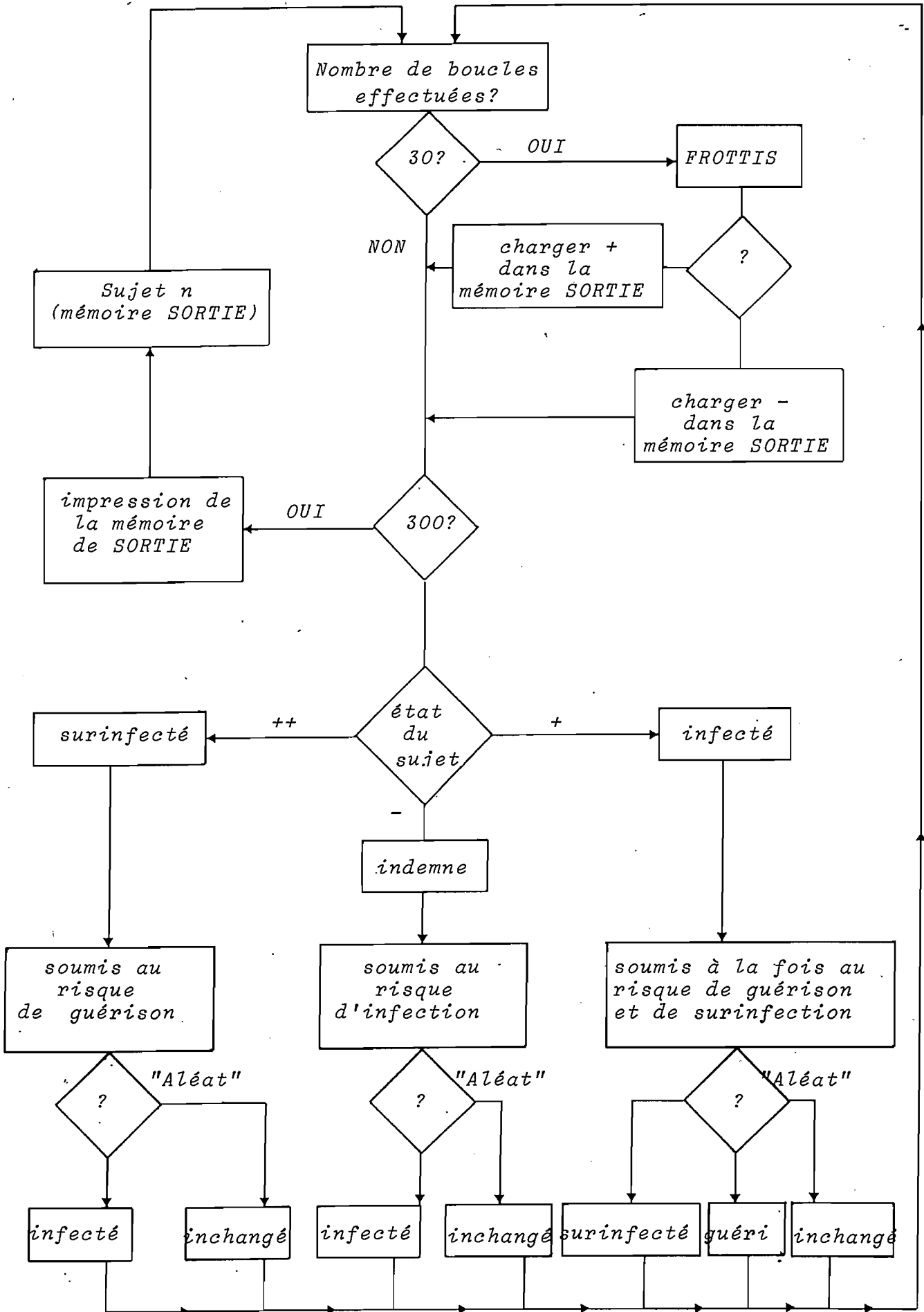
Le listing ci-dessous va nous servir d'exemple :

SIMULATION. DANS LE CAS D'INFECTION SIMPLE

```

                                XEQ "MM"
INCIDENCE                                11. +++++-----+-----
      0.02000  RUN                        -----
V GUERISON                                12. -----+-----+++---
      0.04000  RUN                        -----
V GUE SUP                                  13. ---++++-----++++
      1.00000  RUN                        -+++++
  1. --+-----+-----+-----          14. ++++-----+-----
  ++-----                               +-+-----
  2. +++-----+-----+-----          15. +++--+-----+-----
  -----                               -----
  3. +-----+++++-----               16. +-----+-----+-----
  -+++++                               +-----
  4. ++-----+-----+-----          17. --++++-----+-----
  -----                               ++++--+
  5. -----                               18. -+++-----+-----
  -----+                               +-+-----
  6. +-----+-----+-----+-----    19. -----+-----
  ++++++                               +++-----
  7. +--+-----+-----+-----+-----  20. +-----+-----+-----
  +-----                               ----++++
  8. -----+-----                     -----
  -----+                               -----
  9. +-----+-----                     -----
  -----                               -----
  10. -+++++-----+-----              -----+
  -----+

```



ORGANIGRAMME DU PROGRAMME DE SIMULATION DE L'IMPALUDATION - Méthode de MONTECARLO

Ici, un frottis est pratiqué chez chaque sujet tous les 11 jours. Nous voyons qu'un examen mensuel ignore de nombreuses infections. La probabilité de deux transitions successives dans l'intervalle t d'un mois n'est donc pas négligeable. h et r seront sous-estimés.

Nous avons réalisé une autre simulation où h était de 0.02 et r de 0.04 (infection simple). La prévalence attendue à l'équilibre, P est égal à $-\frac{h}{h+r}$.

Les valeurs de h et de r calculées à l'aide de formules de MUENCH ont été de 0.014 et 0.021 pour $t = 30$ jours, de 0.007 et 0.01 pour $t = 60$ jours.

Par la suite, elles tendent vers P/t et $(1-P)/t$ car l'état d'un sujet au temps t ne dépend plus de son état antérieur mais uniquement de la proportion globale de sujets positifs, c'est-à-dire de la prévalence. Cependant, il n'y a pas de discordance entre les prévalences observées et calculées car $-\frac{h}{h+r} \rightarrow \frac{P/t}{P/t + (1-P)/t} = P$ quand $t \rightarrow \infty$

Avec $t = 30$ jours, nous sommes à la limite d'utilisation du modèle.

Il faut noter que si h est une probabilité quotidienne constante, il n'en est certainement pas de même pour r .

La parasitémie suit un cours naturel, de ce fait, r doit être petit aux premiers jours de la maladie, puis se stabiliser à un niveau plus élevé.

Ainsi, les parasitémies de quelques jours observées au cours de la simulation et qui échappent à l'enquêteur sont probablement plus rares dans la réalité.

Il sera cependant nécessaire d'élaborer un modèle tenant mieux compte de la biologie et permettant une meilleure estimation de h et de r .

La même simulation nous permet de prévoir l'influence des "faux négatifs" dans l'estimation de h et de r .

Quand l'erreur est aléatoire, h et r d'ordre 10^{-2} , ils sont tous deux surestimés.

Quand l'erreur est liée à la faible parasitémie et survient donc préférentiellement en début et en fin d'infection, h sera peu modifié et r sensiblement augmenté.

L'inégalité des individus face au paludisme est un postulat du modèle, en contradiction avec les conditions d'application du modèle catalytique de MUENCH. Ce problème sera examiné dans un travail ultérieur.

E) L'AJUSTEMENT :

Le modèle a été ajusté de manière à reproduire l'évolution de la prévalence, en fonction de l'âge, telle qu'elle a été observée dans le village de DJOUMOUNA (Carnevale, 1979).

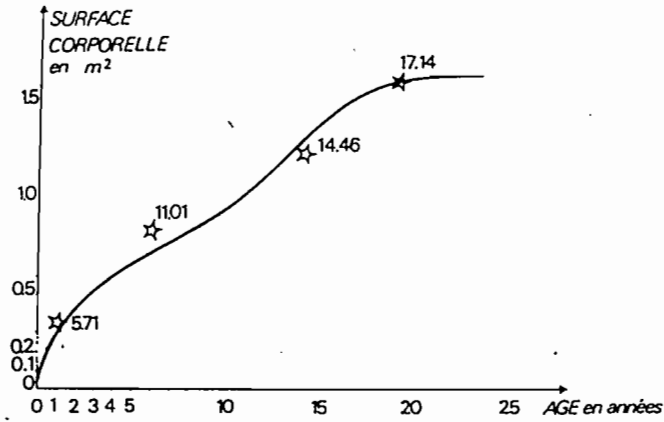
Les données de base sont les suivantes :

- . S moyen : .0337
- . ma chez les enfants pré-scolaires = 32 piqûres/H/N.
- . ma chez les adultes = 96 piqûres/H/N.
- . b moyen est égal à : $b = \frac{h}{maS}$.

h et h_e sont les valeurs estimées chez les enfants pré-scolaires

$$(h_e = 1.08 \quad h = .02107)$$

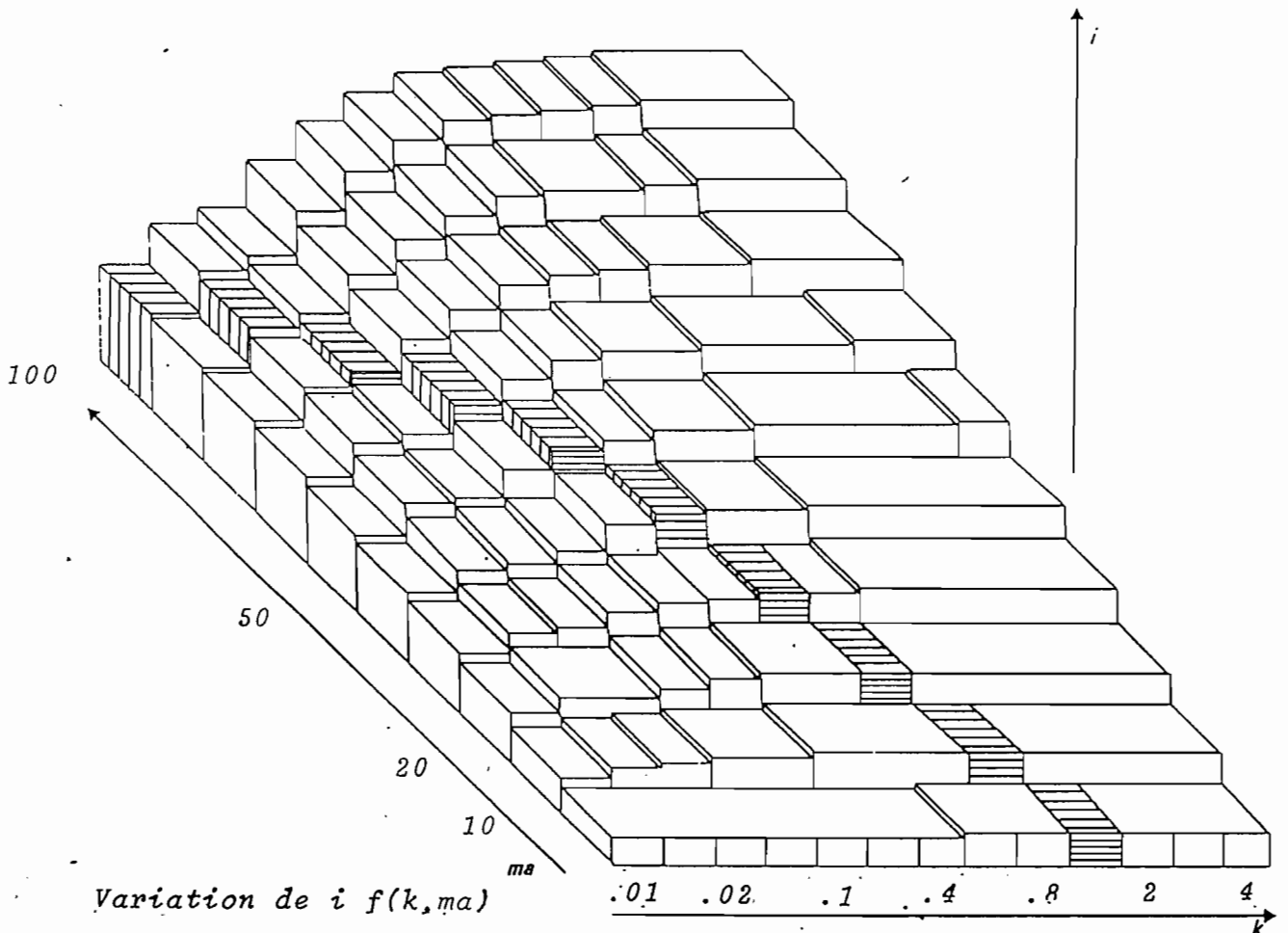
Afin de disposer d'un profil continu de maS entre 0 et 25 ans, nous avons considéré que l'inoculation entomologique pour un individu était fonction de sa surface corporelle. Cette hypothèse s'appuie sur l'étude du rythme de piqûres réalisée par P. CARNEVALE et all à DJOUMOUNA (1978).



La courbe de surface corporelle peut donc être utilisée comme abaque.

Pour ajuster k , nous devons d'abord représenter les variations de i , en fonction de k et du profil de ma .

Nous voyons que lorsque $k=1$, le risque i varie presque linéairement avec ma , tandis qu'à mesure que $k \rightarrow 0$ la variation de i diminue d'amplitude.



Sur ce schéma, nous voyons évoluer le risque i , à mesure que l'individu vieillit, que le nombre de piqûres infectantes croît et que son immunité "stable" s'installe.

i croît d'abord avec l'âge et le nombre de piqûres, se stabilise puis diminue. Ce phénomène fondamental pour la compréhension de la dynamique du paludisme n'aurait pu être saisi sur une représentation plane.

L'évolution du risque a été figuré en grisé. En associant certaines valeurs de k aux différentes valeurs de m_a (et de l'âge), nous avons ajusté ce paramètre.

Pour mettre en évidence, le rôle de l'immunité labile, liée à l'infection actuelle, nous avons simulé la prévalence en donnant deux valeurs extrêmes au paramètre γ :

$\gamma = .95$ absence d'immunité labile.

$\gamma = .01$ immunité labile forte.

Voir tableau page 28

Nous avons figuré les prévalences simulées comme si elles avaient été déduites directement, à partir de la représentation graphique de i f (k et γ). L'âge est mis en relation avec les valeurs de k .

Les projections encadrent parfaitement les prévalences effectivement observées.

Le paludisme étant stable à DJOUMOUNA, les valeurs de γ doivent être ajustées de façon à ce que la courbe inférieure des prévalences calculées vienne s'appliquer à la courbe observée.

Après ajustement, le tableau des correspondances entre âge, $m_a(x)$, k et γ se présente ainsi :

.../...

ma	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
k	1	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0.05	0.025	0.02	0.01
γ	0.5	0.5	0.5	0.1	0.08	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01
$\hat{a}ge$	0	1	3	6	10	15		20		25

Pour généraliser le modèle, nous associerons k aux moyennes annuelles de maS . Ceci est plus conforme à la biologie et permettra peut-être d'établir une correspondance avec la montée des anticorps anti-sporozoïtes.

f) VALIDATION & GENERALISATION DU MODELE :

Nous disposons maintenant d'un modèle parfaitement ajusté à une situation connue. Mais, nous ne savons pas encore s'il va rendre compte des variations futures de cette situation et s'il s'applique à d'autres schémas épidémiologiques.

Le premier ajustement des paramètres γ et k que nous avons effectué, n'est pas le seul possible. Pour obtenir la même courbe de prévalence, nous pouvons modifier la part respective de l'immunité stable et de l'immunité labile, éventuellement, les représenter d'une autre façon.

La généralisation du modèle n'est donc obtenue que progressivement par sa confrontation successive à diverses situations épidémiologiques.

C'est le stade auquel nous sommes arrivés. La campagne insecticide qui se déroule actuellement à DJOUMOUNA, nous donnera l'occasion de vérifier certaines hypothèses du modèle.

Le but d'un modèle épidémiométrique comme celui-ci, est de fournir des éléments dans la discussion de mesures de lutte appropriées contre le paludisme.

Par simulation, nous pouvons prévoir, l'influence à court et à long terme de telle ou telle mesure prises isolément ou en association.

De telles prédictions sont hasardeuses tant que le modèle n'a pas été correctement testé.

Il est cependant intéressant d'observer le comportement du système dans quelques cas particuliers, en explicitant ainsi certaines des hypothèses cachées du modèle.

Notre modèle prévoit, par exemple, que les prévalences dans une zone où le paludisme vient d'être réintroduit, atteignent un niveau supérieur à celui noté auparavant.

La différence est d'autant plus grande que l'immunité labile était forte et le temps écoulé suffisamment long (long pour que le renouvellement partiel des générations entraîne une diminution du niveau d'immunité stable dans une classe d'âge donnée).

Le modèle indique par ailleurs, que la diminution brutale de l'incidence entomologique doit s'accompagner d'une baisse de la prévalence. (baisse relativement plus importante entre 0 et 5 ans qu'après 15 ans).

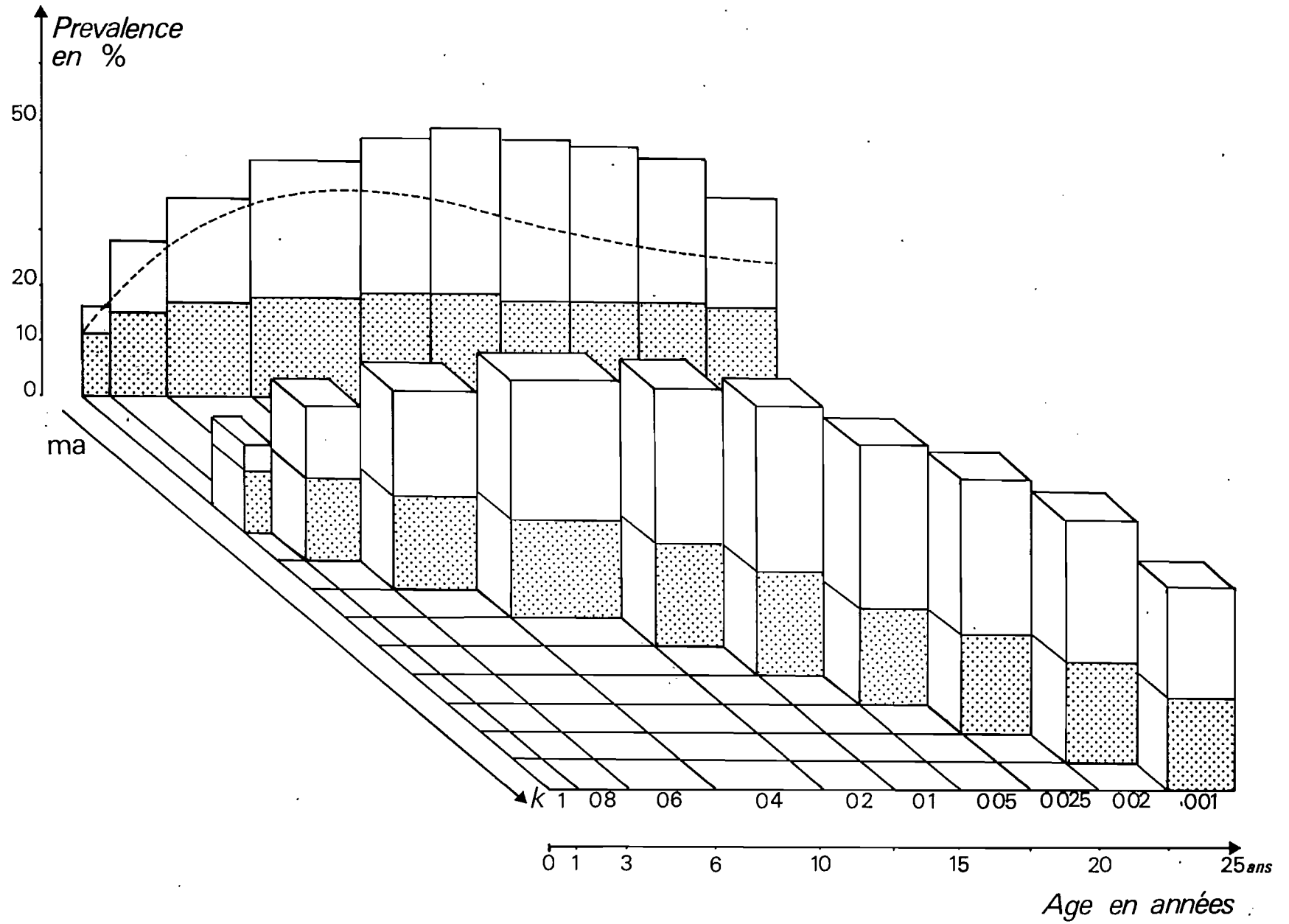
A l'inverse, lorsque la population est en équilibre dans une situation de transmission moins intense, les prévalences s'établissent à un niveau plus élevé que dans le cas précédent.

Ainsi, l'introduction de l'immunité dans un modèle, permet d'éclairer des situations apparemment paradoxales.

Cela est d'autant plus important qu'il sera nécessaire dans un proche avenir de pouvoir discuter l'impact des diverses modalités de vaccination.

=====

PREVALENCES EN FONCTION DE L'AGE, DE K ET DE γ



A N N E X E-----
DÉVELOPPEMENT DES DEUX FORMULES DE BASE UTILISÉES DANS LES TRAVAUX DE MACDONALD
-----1) "S" : Pourcentage de moustiques porteurs de sporozoïtes.

soit p , la probabilité quotidienne de survie d'un moustique.

Sa probabilité de vivre n jours est égale à sa probabilité de survie jusqu'au n ème jour, p^n que multiplie $1-p$, probabilité de mourir à la fin de ce n ème jour.

- Sa durée moyenne de vie est $\sum p_{(i)} x_{(i)}$, soit :

$$\sum n p^n (1-p) = \frac{1}{1-p} = \frac{1}{-\text{Log } p} \quad (1) \quad (\text{COZ, 1961})$$

- Sa survie moyenne au-delà du n ème jour est alors :

$$\frac{p^n}{-\text{Log } p} \quad (2)$$

(durée moyenne de vie que multiplie la probabilité de vivre au-delà du n ème jour).

- Si a est la fréquence des repas sur homme d'un anophèle, et x le pourcentage de sujets porteurs de gamétocytes infectants, ax est la probabilité journalière de s'infecter et e^{-ax} , celle de ne pas s'infecter.

La durée moyenne de survie au-delà du n ème jour dans un état non infecté peut être calculée comme précédemment :

$$\frac{p^n}{ax - \text{Log } p} \quad (3)$$

La durée moyenne, au-delà de n jours, pendant laquelle le moustique est infecté est :

$$(2) - (3)$$

.../...

La proportion de la vie du moustique pendant laquelle il peut-être trouvé infecté est alors :

$$\frac{(2) - (3)}{(1)} = \text{proportion d'anophèles infectés dans une population.}$$

soit après transformation :

$$S = \frac{ax p^n}{ax - \text{Log } p}$$

2) Z_o = Nombre de cas secondaires à un cas unique survenu dans une Population non immune.

Cet indice, appelé taux de reproduction de base du paludisme a été utilisé pour caractériser la capacité de transmission du paludisme dans diverses situations.

Cet indice permet de prévoir lorsqu'il est inférieur à 1, l'extinction du paludisme.

La formule découle simplement de la séquence d'évènements suivants :

- Un homme infectant pendant toute la durée de sa gamétocytémie ($1/r$ = inverse de la vitesse de guérison des sujets gamétocytémiques),
- est piqué par "ma" moustiques,
- "a" fois par jour,
- Pendant les $\frac{pn}{-\text{Log } p}$ jours de leur vie au-delà des "n" jours nécessaires au développement du parasite.
- Les moustiques infectés vont distribuer aux hommes des piqûres dont le pouvoir infectant est de "b", soit :

$$1 \cdot \frac{1}{r} \cdot ma \cdot \frac{pn}{-\text{Log } p} \cdot a \cdot b .$$

d'où :

$$Z_o = \frac{ma^2 \cdot b \cdot p^n}{-r \text{ Log } p}$$

L O I D E P O I S S O N

Elle est définie par : $p(x, \lambda) = \frac{\lambda^x}{x!} e^{-\lambda}$ où "x" est une variable discrète entière prenant les valeurs 0, 1, 2, 3 ; $\lambda > 0$.

La probabilité de $x = 0$, facile à calculer est : $\frac{\lambda^0}{0!} e^{-\lambda} = e^{-\lambda}$

La moyenne et la variance de la Loi de POISSON sont égales à λ .

Quand "n" est grand ($n > 50$) et "p" petit ($p < 0.1$), la Loi binomiale $C_n^x p^x (1-p)^{n-x}$ tend vers la Loi de POISSON $\frac{\lambda}{x!} e^{-\lambda}$ ou $np = \lambda$.

E X E M P L E

Soit 2/100, le pourcentage d'hématies parasitées.

La probabilité de trouver 3 hématies parasitées dans un lot de 100 est la somme de toutes les probabilités élémentaires du type : Probabilité de trouver la première, la seconde et la troisième parasitées (p^3) et les 97 autres sans parasites $(1-p)^{100-3}$ probabilité de trouver la première, la deuxième et la quatrième parasitées etc ... -.

Il existe C_{100}^3 combinaisons de ce type.

$$p(3) = C_{100}^3 (2/100)^3 (1-2/100)^{100-3} = 0.18228$$

L'approximation par la Loi de POISSON, donne $p.n = 2$.

$$p(3) = \frac{2^3}{3!} e^{-2} \approx 0.18045$$

Noter que $p(0)$ dans ce cas ($\lambda=2$) est $e^{-2} = 0.135$.

Quand n est grand, la Loi de Poisson tend vers la Loi normale (qui cependant est une loi de distribution continue).

La Loi de POISSON est la Loi de probabilité des évènements rares, le nombre de centaines par an dans un pays donné ou la distribution des globules rouges dans un hématimètre.

L O I γ

La variable continue γ est définie sur l'intervalle $(0, +\infty)$ par :

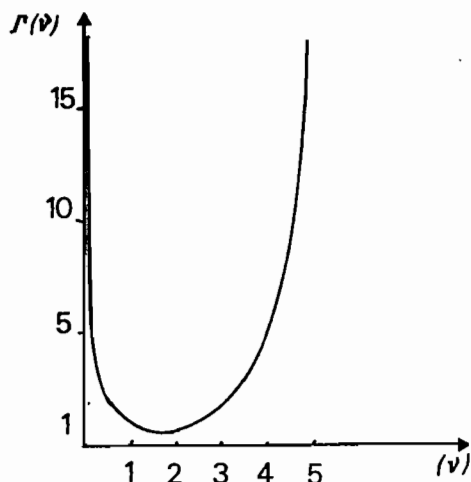
$$f(x) = \frac{1}{\Gamma(k)} e^{-x} x^{k-1} dx$$

ou :

$$\Gamma(k) = \int_0^{\infty} e^{-x} x^{k-1} dx$$

$\Gamma(k)$ est définie pour toute valeur de $k > 0$. (sa valeur est indépendante de x)

Elle réalise l'inter-polation de la fonction factorielle.



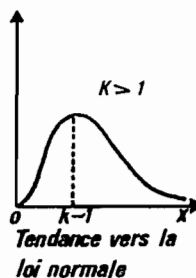
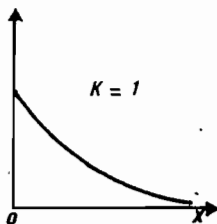
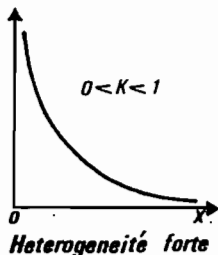
soit pour les valeurs entières
 $\Gamma(k-1) = k!$

Courbe représentative de la fonction $\Gamma(v)$

La forme de l'histogramme de la Loi $\gamma(k)$ se déduit de la fonction :

$$y = e^{-x} x^{k-1}$$

DISTRIBUTION γ SELON LES VALEURS DE K



La moyenne est égale à k , elle est égale à la variance.

Quand $k \rightarrow \infty$; la Loi $\gamma \rightarrow$ loi normale.

GENERALISATION :

La variable $\gamma_k(a,b)$ est déduite de la variable $Y(k)$ par changement d'origine et d'échelle telle que la moyenne soit égale à $a + bk$ et la variance b^2k .

La loi γ est la loi de l'intervalle de temps séparant l'apparition de deux évènements indépendants consécutifs tels que la probabilité d'apparition de l'un quelconque d'entre eux pendant un temps dt est $p dt$. ($p = C^{te}$ indépendante du temps).

Notons que la Loi du nombre d'évènements survenant dans l'intervalle t est la Loi de POISSON de paramètre $\lambda = pt$.

Ces évènements peuvent être, par exemple, l'arrivée de voitures à un point d'autoroute, de clients à une consultation etc ...

B I B L I O G R A P H I E

=====

BEKESSY (A.), MOLINEAUX (L.) et STOREY (J.), 1976.-

Estimation of incidence and recovery rates of Plasmodium falciparum parasitaemia from longitudinal data.

Bull. Wld. Hlth. Org., 54, (6), 685 - 693.

CARNEVALE (P.), 1979.-

Le paludisme dans un village des environs de BRAZZAVILLE, République Populaire du CONGO - Thèse d'Etat.

CARNEVALE (P.), FREZIL (J.L.), BOSSENO (M.F.), LE PONT (F.) et LANCIEN (J.), 1978.-

Etude de l'agressivité d'Anophèles gambiae A. en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains.

Bull. Wld. Hlth. Org., 56, (1), 147-154.

CARNEVALE (P.), MOUCHET (J.), 1980.-

Le paludisme en zone de transmission continue en région afro-tropicale, Symposium Laveran, Cah. ORSTOM, sci. Ent. méd. et Parasitol., Vol XVIII, N°2, 149-186.-

COZ (J.) et PICK (J.J.), 1972.-

Etude en laboratoire de la réceptivité à Laverania falcipara d'Anophèles gambiae A. et d'Anophèles gambiae B.

Bull. Soc. Path. Exot., 65? (5), 668-675.

COZ (J.), GRUCHET (H.), CHAUVET (G.) et COZ (M.), 1961.-

Estimation du taux de survie chez les anophèles.

Bull. Soc. Path. Exot., 54 (6), 1353-1358.

DIETZ (K.), MOLINEAUX (L.) et THOMAS (A.), 1974.-

A malaria model tested in the African Savannath.

Bull. Wld. Hlth. Org., 50 ; 347-357.

DUTERTRE (J.), 1976.-

Etude d'un modèle épidémiologique appliqué au paludisme.
Ann. Soc. Belge. Med. Trop., 56, (3), 127-141.-

DUTERTRE (J.), 1977.-

Une actualisation du taux de reproduction du paludisme.
C.R.S.S.A., Travaux scientifiques., 7, 366-367.

FINE (P.E.), 1975.-

Superinfection - A problem in Formulating a Problem (An Historical Critique of MacDonal'd's Theory).
Trop. Dis. Bull., 72, (6), 475-487.

FOLL (C.V.), 1968.-

Application of malarimetric date obtained from longitudinal studies on infants in Northern Nigeria.
Bull. Wld. Hlth. Org., 38, 255-265.-

MACDONALD (G.), 1950.-

The analysis of infection rates in diseases in which superinfection occurs.
Trop. Dis. Bull., 47, (10), 907-915.-

MACDONALD (G.), 1950.-

The analysis of malaria parasite rate in infants.
Trop. Dis. Bull., 47, (10), 915-938.

MACDONALD (G.), 1952.-

The analysis of the sporozoite rate.
Trop. Dis. Bull., 49, 569-586.-

BRITTENHAM (G.), LOZOFF (B.), HARRIS (J.W.), KAN (Y.W.) ; DOZY (A.M.)
and NAYUDU (N.V.S.), 1980.-

α Globin gene number : population and restriction endonuclease studies. Blood, Vol. 55, N°4.-

MACDONALD (G.), 1926.-

Malaria in the children of Freetown, Sierra Leone.
Annals of trop. med. and parasitol., 20, 239-62.

MUENCH (H.), 1959.-

Catalytic models in épidémiology.

Harward Univ. Press -.

NAJERA (J.A.), 1974.-

A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication.

Bull. Wld. Hlth. Org., 50, 449-457.-

BOYO (A.E.), 1972.-

Malariométric indices and hemoglobin type.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 21,6 863-867.-

YEBAKIMA (A.), LANCIEN (J.), FREZIL (J.L.) et CARNEVALE (P.), 1979.-

Etude épidémiologique de trois grandes endémies dans la région de DIMONIKA.

Premier colloque sur la forêt du MAYOMBE (Actes, 107-118).

SEARS (M.D.), DAVID (A.), 1978.-

The Morbidity of Sickle Cell Trait.

Am. J. of Med, 54, 1021-1036.-

=====