Passage des microfilaires dans l'hémocèle du vecteur :

Modèles stochastiques appropriés à diverses hypothèses
sur les mécanismes de la limitation (*)

par Y. MOUGEY * et Odile BAIN **

* Centre O.R.S.T.O.M., 70 à 74, route d'Aulnay, F 93140 Bondy

** Laboratoire de Zoologie (Vers), associé au C.N.R.S.,
Muséum national d'Histoire naturelle, 43, rue Cuvier, F 75231 Paris Cedex 05

Résumé.

Deux modèles stochastiques cherchent à rendre compte du phénomène de limitation. Le premier suppose l'existence sur la paroi stomacale, d'un nombre limité de sites de passage des microfilaires. Le second suppose une inactivation des microfilaires, par renforcement de mécanismes physiologiques du vecteur (coagulation du sang, membrane péritrophique...) ou par inhibition mutuelle des microfilaires. Les données de cinq couples filaires-vecteurs sont analysées. Le premier modèle, traduit par un seul type de courbe, a permis l'ajustement des données de trois couples. Le deuxième modèle laisse le choix parmi différents types de courbe et a permis l'ajustement des données de cinq couples ; en outre, il autorise une plus grande variabilité des résultats pour un couple donné.

Summary.

Migration of the microfilariae in the hemocoel of the vector.

Two stochastic models try to assess the limitation phenomenon. The first one lets suppose that a limited number of crossing sites for microfilariae are present on stomach wall. The second one lets suppose that microfilariae are inactivated either by reinforcement of the vector physiological mechanism (blood coagulation, peritrophic membrane, etc...) or by microfilarian mutual inhibition. Datae on five filaria-vector sets have been analysed. The first model given by a single type of curve fits with the datae concerning three sets. The second model shows that different types of curves are optional. In this case five sets of datae can be ajusted, moreover this model allows for a given set.

(*) « Ce travail a été effectué grâce à une subvention de l'Organisation Mondiale de la Santé. »

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	96
1.1. Matériel	97
1.2. Hypothèses examinées	97
2. EXPOSÉ DES MODÈLES ET RÉSULTATS DES AJUSTEMENTS	97
2.1. Hypothèse A : épithélium digestif avec nombre de sites limité	98
2.2. Hypothèse B : inactivation des microfilaires	101
3. CONCLUSION	107
4. ANNEXES	108
5. BIBLIOGRAPHIE	110

1. Introduction

La limitation a été définie comme le phénomène correspondant à la diminution de la proportion de microfilaires passant dans l'hémocèle du vecteur quand le nombre de microfilaires ingérées augmente ; la facilitation est le phénomène inverse (Bain, 1971).

Ce phénomène est fréquent (Rosen, 1955, Jordan et Goatly, 1962 et exemples cités plus loin), et il a une grande importance pratique puisqu'il montre que la population d'hôtes qui a une faible microfilarémie peut jouer un rôle efficace dans la transmission d'une filariose.

Il faut donc essayer de trouver la relation qui peut exister entre microfilaires ingérées et microfilaires passées dans l'hémocèle, afin de définir si possible, chaque couple Filaire-vecteur, par des constantes caractéristiques.

Une première recherche dans cette direction a été faite par Pichon (1974 *a* et *b*) ; elle est basée sur l'analyse graphique des résultats et aboutit aux conclusions suivantes, valables aussi bien pour la limitation que pour la facilitation : le nombre y de microfilaires aptes à se développer (ou le nombre de stades infestants) est une fonction du

nombre x de microfilaires ingérées de la forme $y = \frac{J H x}{J x + H}$ où les constantes J et H ont une signification biologique : J est la probabilité de passage d'une microfilarie et H est une caractéristique physiologique du vecteur.

Dans ce travail, nous tenterons au contraire de partir de quelques hypothèses qui pourraient expliquer le mécanisme de la limitation, de chercher la formulation mathématique qui s'y adapte et de vérifier comment ces équations s'ajustent aux données expérimentales.

1.1. Matériel.

L'élaboration des modèles stochastiques est basée sur les données de cinq couples Filaire-vecteur présentant un phénomène de limitation.

Setaria labiatopapillosa — *Aedes aegypti* (Haute-Volta ; Brengues et Bain, 1972 ; 149 données (1) in Bain, 1971).

Wuchereria bancrofti — *Aedes aegypti* (Haute-Volta ; Brengues et Bain, 1972 ; 56 données, in Bain, 1971).

Wuchereria bancrofti — *Aedes polynesiensis* (2) (Tahiti ; Rosen, 1955 ; 23 données moyennes, in Pichon, sous presse).

Skrjabinofilaria skrjabini — *Aedes aegypti* (2) (Filaire de Marsupial sud-américain et *Aedes* d'élevage du laboratoire d'Ecologie médicale, Montpellier ; 114 données (3) ; Bain, en préparation).

Onchocerca volvulus — *Simulium damnosum* [Haute-Volta ; Philippon et Bain, 1972 ; 103 données in Bain, 1971 (4)].

1.2. Hypothèses examinées.

Différentes hypothèses sont proposées pour expliquer la limitation : elles peuvent être groupées en deux ensembles :

Hypothèse A : la paroi stomacale d'un vecteur aurait des sites privilégiés (sites histologiques ou complexes biochimiques), en nombre limité, par lesquels les microfilaires passeraient dans l'hémocèle ; un site utilisé une fois serait ensuite inutilisable.

Hypothèse B : elle regroupe un ensemble de possibilités qui peuvent s'intituler inactivation des microfilaires, soit que celles-ci agissent en renforçant certains mécanismes physiologiques du vecteur, comme la formation de la membrane péritrophique ou la coagulation de la masse sanguine ingérée, soit qu'elles s'inhibent mutuellement en sécrétant une substance libérée sous l'action des sucs digestifs.

2. Exposé des modèles et résultats des ajustements (5)

Quelle que soit l'hypothèse choisie, pour la validité de certaines approximations explicitées plus loin, considérons un couple Filaire-vecteur tel que l'on puisse admettre

(1) Les deux passages anormaux de 54 et 238 microfilaires avec gaine, dans l'hémocèle, sont éliminés.

(2) Les données numériques groupent des expériences effectuées sur plusieurs donneurs de microfilaires.

(3) Les données sont disponibles au Museum National d'Histoire Naturelle au Laboratoire de Zoologie (Vers).

(4) La similie possédant 185 microfilaires passées est anormale et éliminée.

(5) Nous remercions vivement M. Dejardin (O.R.S.T.O.M.) dont les conseils nous ont été très précieux pour ce travail.

qu'à la fin du passage des microfilaires, le nombre de microfilaires mortes dans l'estomac est grand par rapport au nombre de microfilaires passées (ce qui est vrai en général pour les divers cas de limitation si les microfilarémies ne sont pas trop petites).

Le phénomène est étudié à partir d'un temps 0 (temps à partir duquel les microfilaires ont la possibilité de passer, qui est mal défini et qui ne semble pas correspondre exactement à l'instant du repas de sang).

Nous noterons x_t le nombre de microfilaires stomacales vivantes au temps t . y_t sera le nombre de microfilaires ayant franchi la paroi stomacale (l'on considère l'épithélium et la membrane basale globalement comme un seul et même obstacle à franchir). Si aucune microfilarie ne passe, x_t peut se mettre sous la forme $x_t = x_0 \phi(t)$, x_0 étant le nombre total de microfilaires ingérées. Cela définit la fonction $\phi(t)$, fonction déterministe du temps, continue, monotone, décroissante de 1 à 0, s'annulant à partir d'un certain instant final t_f .

Dans le cas de passages aléatoires de microfilaires, x_t est inférieur à $x_0 \phi(t)$. Comme nous supposons le nombre final de microfilaires passées négligeable devant x_0 , la différence aléatoire $x_t - x_0 \phi(t)$ peut être considérée comme négligeable et l'on écrira $x_t \approx x_0 \phi(t)$. L'intérêt de la fonction $\phi(t)$ est de rendre compte de la décroissance du nombre de microfilaires stomacales vivantes.

2.1. Hypothèse des sites : $E(y_{t_f}) = H(1 - e^{-Kx_0})$.

On suppose que H sites existent sur la paroi stomacale et que le passage d'une microfilarie par un site empêche tout autre passage à cet endroit. Dès lors on peut penser au modèle suivant :

Sachant que $y_t = y$ au temps t , la probabilité que $y_{t+dt} = y + 1$ (c'est-à-dire qu'une microfilarie pénètre dans la cavité générale pendant le petit intervalle de temps dt , alors que y microfilaires ont déjà traversé) est proportionnel :

- au petit intervalle de temps dt ;
- au nombre de microfilaires disponibles dans l'estomac soit environ $x_0 \phi(t)$;
- au nombre de sites « libres » soit $H - y$.

Ceci se traduit par la formulation :

$$(1) P(y_{t+dt} = y + 1 / y_t = y) = \lambda x_0 \phi(t) (H - y) dt + \varepsilon(dt)$$

La fonction $\varepsilon(dt)$ est négligeable si dt est petit (à l'échelle du phénomène) on pose

$$\frac{\varepsilon(dt)}{dt} \rightarrow 0 \text{ si } dt \rightarrow 0.$$

Sous ces conditions (voir annexe 1) l'on peut montrer que

$$(2) E(y_t) = H[1 - e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}] \text{ où } \Phi(t) = \int_0^t \phi(u) du$$

$\Phi(t)$ est une primitive de ϕ telle que $\Phi(0) = 0$. C'est une fonction croissante de t .

$E(y_t)$ est l'espérance mathématique de la variable aléatoire y_t . A l'instant tf de fin du phénomène l'on a :

$$(3) E(y_{tf}) = H[1 - e^{-\lambda x_0 \Phi(tf)}]$$

ou

$$(4) E(y_{tf}) = H(1 - e^{-Kx_0})$$

En (2) l'on voit que $E(y_t)$ est une fonction de x_0 et de t . Ses principales propriétés sont les suivantes :

$$\text{A } x_0 \text{ fixé } \frac{\partial E(y_t)}{\partial t} = \lambda x_0 \Phi(t) e^{-\lambda x_0 \Phi(t)} \geq 0$$

$\frac{\partial E(y_t)}{\partial t}$ décroît : la forme de la courbe $E(y_t)$ en fonction du temps est reproduite figure 1,

FIG. 1. — $E(y_t)$ en fonction du temps ; tf est le temps de fin de passage des microfilaires.

FIG. 2. — $E(y_{tf})$ en fonction du nombre de microfilaires ingérées x_0 ; H est le nombre de sites.

alors que la figure 2 indique la forme de la courbe, pour $t = tf$, de $E(y_t)$ en fonction de x_0 .

Le modèle permet également de calculer la variance de y_t

$$(5) \text{Var}(y_t) = H - [1 - e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}] e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}$$

également une fonction du temps et de x_0 , dont les variations sont complexes, son maximum étant de $\frac{E(y_t)}{4}$.

Résultats d'ajustement de la courbe.

Setaria labiatopapillosa-Aedes aegypti (fig. 3).

$$E(y) = 4,258(1 - e^{-0,127x_0})$$

FIG. 3. — *Setaria labiatopapillosa* - *Aedes aegypti*; $E(y) = 4,258(1 - e^{-0,127x_0})$.
Le point 48-12 n'est pas représenté).

Wuchereria bancrofti-*Aedes aegypti* (fig. 4).

$$E(y) = 8,90(1 - e^{-0,090x_0})$$

FIG. 4. — *Wuchereria bancrofti* - *Aedes aegypti*; les croix: $E(y) = 8,90(1 - e^{-0,090x_0})$;
les cercles: $\Psi(x_0) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta x_0}$ et $E(y) = \frac{9,92x_0 - 9,00}{x_0 + 6,35}$

Wuchereria bancrofti-*Aedes polynesiensis* (fig. 5).

$$E(y) = 19,50(1 - e^{-0,0092x_i})$$

Par contre, ce type d'ajustement est mal adapté pour les couples :

Onchocerca volvulus-*Simulium damnosum* ;

Skrjabinofilaria skrjabini-*Aedes aegypti*.

FIG. 5. — *Wuchereria bancrofti* - *Aedes polynesiensis* ; les croix :

$$E(y) = 19,50(1 - e^{-0,0092x}) ; \text{ les cercles } \Psi(x_0) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta x_0} \text{ et}$$

$$E(y) = \frac{24,2x_0 - 0,4}{x_0 + 113,0} \text{ (en abscisse D.Mf = densité microfilaire).}$$

2.2. Hypothèses d'inactivation : $E(y) = x_0 \Psi(x_0)$.

Pour expliquer cette inactivation, quelques possibilités sont envisagées :

2.2.1. SÉCRÉTION BRUTALE. EXISTENCE D'UN SEUIL D'IMMOBILISATION LIÉ AU NOMBRE DE MICROFILAIRES.

On imagine une sécrétion brutale, c'est-à-dire non progressive, par le vecteur ou les microfilaires, d'une substance paralysante pour les microfilaires. Cette substance

est supposée être libérée à peu près au même moment après un certain temps de latence t_l .

D'autre part, l'existence supposée d'un seuil d'immobilisation signifie qu'au-delà d'une certaine dose de la substance, après un certain temps t_1 , aucune microfilaire ne passe. Ce seuil de quantité de substance détermine un seuil x_1 , du nombre de microfilaires ingérées, que la sécrétion soit faite par le vecteur ou les microfilaires. Au temps t_b , cette substance sera présente dans l'estomac du vecteur, et au temps t_1 (ne dépendant pas de la dose présente), si le seuil est atteint, les microfilaires seront paralysées.

Si ce mécanisme est vérifié, diverses conclusions doivent l'être également :

— Si x_0 (microfilaires ingérées) $< x_1$: il n'y a pas de paralysie des microfilaires. Il y a donc proportionnalité entre l'espérance du nombre de microfilaires passées et le nombre de microfilaires ingérées.

— Si $x_0 > x_1$: il y a immobilisation à partir du temps t_1 ; le nombre de microfilaires passées est donc le nombre de microfilaires passées avant t_1 : son espérance est proportionnelle à x_0 puisque aucune limitation n'intervient avant t_1 .

Les courbes expérimentales devraient alors avoir l'allure représentée figure 6. Il semble que, même tenant compte de variations aléatoires (sur la valeur de x_1 par exemple), les courbes expérimentales soient loin de ce schéma.

FIG. 6. — Espérance du nombre de microfilariae passées en fonction du nombre de microfilariae ingérées x_0 , sous l'hypothèse « sécrétion brutale, seuil d'immobilisation ».

2.2.2. SÉCRÉTION BRUTALE. IMMOBILISATION PROGRESSIVE EN FONCTION DU NOMBRE DE MICROFILAIRES.

Cette hypothèse suppose une paralysie progressive des microfilaires en fonction de la dose de substance libérée, donc progressive en fonction du nombre de microfilaires ingérées (sécrétion par le vecteur, proportionnelle au nombre de microfilaires, ou sécrétion par les microfilaires).

FIG. 7. — Forme de la fonction des 2 variables x_0 et t sous l'hypothèse « sécrétion brutale - immobilisation progressive ».

Les effets de cette paralysie sont ressentis à partir d'un temps t_p (sécrétion brutale).

Comme dans l'hypothèse des sites, supposons que x_t , nombre de microfilaires ayant au temps t la possibilité de franchir l'épithélium, est à peu près égal à $x_0 \theta(t)$.

Alors, sachant que $y_t = y$ (y_t nombre de microfilaires passées au temps t), la probabilité que $y_t + dt = y + 1$ est proportionnelle à $x_t \theta(t) \lambda(x_0, t)$ et à dt . Le coefficient de proportionnalité λ représente ici la capacité des microfilaires à traverser la paroi; λ est fonction de t et de x_0 à cause de la double hypothèse citée :

$$\begin{aligned}\lambda(x_0, t) &= \text{constante} & \text{si } t < t_p \\ \lambda(x_0, t) &= \text{fonction de } x_0 & \text{si } t > t_p \quad (\text{fig. 7}).\end{aligned}$$

L'hypothèse est donc traduite par la formule :

$$(1) \quad P(y_{t+dt} = y + 1 / y_t = y) \cong x_0 \theta(t) \lambda(x_0, t) dt + \varepsilon(dt)$$

Posons :

$$\gamma(x_0, t) = \theta(t) \lambda(x_0, t)$$

Un calcul mathématique montre alors que (E signifiant « espérance ») $E(y_t) = x_0 \Gamma(t, x_0)$ ou à x_0 fixé,

$$\Gamma(t, x_0) = \int_0^t \gamma(x_0, \theta) d\theta$$

[primitive en t de $\gamma(x_0, t)$]

L'on remarque que Γ est une fonction croissante de t (à x_0 fixé), et une fonction décroissante de x_0 (à t fixé).

D'autre part, la variance de y_t , $\text{Var}(y_t)$, est égale à $E(y_t)$.

[L'écriture (1) définit en fait un processus de Poisson dont le paramètre est fonction de x_0 et de t], et y_t suit une loi de Poisson de paramètre $x_0 \Gamma(t, x_0)$ (cf. annexe 2)].

A la fin du phénomène de passage, c'est-à-dire au temps noté t_f , l'espérance du nombre de microfilaires passées sera :

$$E(y_{t_f}) = x_0 \Gamma(t_f, x_0) \quad \text{ou} \quad E(y) = x_0 \Psi(x_0)$$

$\Psi(x_0)$ étant une fonction décroissante de x_0 .

2.2.3. SÉCRÉTION CONTINUE. IMMOBILISATION PROGRESSIVE.

La substance est supposée être libérée progressivement et son action est progressive en fonction de la quantité libérée. Comme précédemment :

$$P(y_{t+dt} = y + 1 / y_t = y) = x_0 \theta(t) \lambda(x_0, t) dt + \varepsilon(dt)$$

mais ici (x_0, t) est une fonction décroissante de x_0 à t fixé et une fonction décroissante de t à x_0 fixé (fig. 8).

$$\text{Si } \gamma(x_0, t) = \theta(t) \lambda(x_0, t)$$

$$\text{et si } \Gamma(x_0, t) = \int_0^t \gamma(x_0, \theta) d\theta$$

alors

$E(y_t) = x_0 \Gamma(x_0, t)$, $\Gamma(x_0, t)$: fonction décroissante de x_0 à t fixé, et fonction croissante de t à x_0 fixé.

Au temps de tf

$E(y_{tf}) = x_0 \Psi(x_0)$ où $\Psi(x_0)$ est une fonction décroissante de x_0 .

FIG. 8. — Forme de la fonction des deux variables x_0 et t sous l'hypothèse « sécrétion continue - immobilisation progressive ».

Discussion sur la relation : $E(y) = x_0 \Psi(x_0)$.

Après avoir écarté la première de ces hypothèses, nous avons établi pour les deux suivantes, la relation :

$E(y_{tf}) = x \Psi(x_0)$, $\Psi(x_0)$ fonction décroissante de x_0 .

Dans cette relation, deux tendances sont opposées : la croissance en fonction de x_0 avec le terme x_0 , la décroissance en fonction de x_0 avec le terme $\Psi(x_0)$.

Au vu d'une courbe expérimentale, il convient donc de trouver une fonction $\Psi(x_0)$ telle que $x_0 \Psi(x_0)$ puisse « représenter » cette courbe. Citons quelques fonctions simples auxquelles on peut penser :

$$- \Psi(x_0) = \frac{1}{\alpha x_0 + \beta} \text{ d'où } E(y) = \frac{x_0}{\alpha x_0 + \beta}$$

C'est la formule de G. Pichon.

— Si l'on prend $\Psi(x_0) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{(\gamma x_0 + \delta)x_0}$, on obtient $E(y) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta}$, fonction homographique un peu plus générale que celle de Pichon.

— Si $\Psi(x_0) = a + be^{-cx}$, $E(y) = ax_0 + bx_0 e^{-cx}$; la première partie de la courbe correspond assez bien à la courbe expérimentale obtenue avec *Skrjabino-filaria skrjabini-Aedes aegypti*, caractérisée par une décroissance des microfilaires passées à partir de

30 microfilaires ingérées (1). (La remontée de la fin de la courbe, étant parasite, n'a aucune signification *a priori*) (fig. 9 et 11).

D'autre part, la relation $E(y) = \text{Var}(y)$ permet une forte variabilité du phénomène :

Si, par exemple, le nombre de microfilaires passées tend vers une asymptote de $M = 16$, la variance limite est de 16 avec l'hypothèse B d'inactivation, alors qu'elle ne pourrait être supérieure à $\frac{16}{4} = 4$, avec l'hypothèse A (voir plus haut).

Il n'est cependant pas possible, d'après les résultats observés, de faire la part de la variabilité due à la nature même du modèle et de la variabilité due aux différences individuelles, aux différences de milieu ...

Résultats d'ajustement aux courbes.

a) ajustement des données précitées à la fonction homographique générale :

$$\frac{\alpha x_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta} \left[\text{on suppose } \Psi(x_0) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{(\gamma x_0 + \delta)x_0} \right]$$

FIG. 9.

FIG. 10.

FIG. 9. — Forme de la courbe $\Psi(x_0) = a + be^{-cx_0}$.

FIG. 10. — *S. labiatopapillosa* - *A. aegypti* ; 14 points moyens sont obtenus en groupant les données par dizaine environ ; courbe continue :

$$E(y) = 3,406(1 - e^{-0,204x_0}) ; \text{ courbe en tirets : } \Psi(x_0) = \frac{\alpha x_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta x_0}$$

$$\text{et } E(y) = \frac{4,115x_0 - 2,60}{x_0 + 5,926}$$

— *Setaria labiatopapillosa*-*Aedes aegypti* (fig. 10).

L'algorithme de calcul ne converge pas si l'on prend les 149 données. Si les données sont groupées par dizaine environ, l'on obtient :

$$E(y) = \frac{4,115x_0 - 2,60}{x_0 + 5,926}$$

(1) Cette décroissance, mise en évidence avec les 144 données obtenues sur 4 hôtes est aussi présente si l'on considère les 53 données d'un des hôtes. Cette dernière affirmation est vraie avec une probabilité de 0,88. Du fait que nous n'avons encore la preuve de cette décroissance sur aucun des autres couples étudiés, ce résultat ne peut être retenu qu'avec beaucoup de réserves.

résultat dont il faut se méfier vu le regroupement toujours plus ou moins arbitraire des données pour obtenir les points moyens.

— *Wuchereria bancrofti-Aedes aegypti* (fig. 4).

$$\hat{E}(y) = \frac{9,92x_0 - 9,00}{x_0 + 6,35}$$

la somme des carrés des écarts résiduels étant de 844 (contre 839 dans l'ajustement par l'exponentielle négative de l'hypothèse A, ce qui est la même chose pratiquement).

— *Wuchereria bancrofti-Aedes polynesiensis* (données sur larves infectantes) (fig. 5).

$$\hat{E}(y) = \frac{24,2x_0 - 0,4}{x_0 + 113}$$

la somme des carrés des écarts résiduels étant de 45,8 contre 39 dans l'ajustement de l'hypothèse A.

FIG. 11. — *Skrjabinoïlaria skrjabini* - *A. aegypti*; $\Psi(x_0) = a + be^{-cx_0}$
et $E(y) = 0,021x_0 + 0,399x_0e^{-0,038x_0}$.

b) ajustement des données de *Skrjabinoïlaria skrjabini-Aedes aegypti* à la courbe $ax_0 + bx_0e^{-cx_0}$ [on suppose $\Psi(x_0) = a + be^{-cx_0}$] (fig. 11).

La courbe obtenue est $y = 0,021x + 0,399xe^{-0,038x}$.

c) ajustement des données de *Onchocerca volvulus-Simulium damnosum* à $E(y) = ax + b$
[on suppose ici $\Psi(x_0) = \frac{ax_0 + b}{x_0}$] (fig. 12).

La courbe trouvée est $E(y) = 1,30$.

(L'hypothèse $b = 0$ est gardée statistiquement, la valeur trouvée de b étant 0,005).

Donc ici $\Psi(x_0) = \frac{a}{x_0}$

FIG. 12. — *Onchocerca volvulus* - *Simulium damnosum* ;

$$\Psi(x_0) = \frac{ax_0 + b}{x_0} \text{ et } E(y) = 1,30$$

(les 30 données situées au-delà de 60 Mf I ne sont pas représentées sur le graphique).

3. Conclusion

Ces deux modèles A et B diffèrent fondamentalement tant sur le plan biologique que dans la mise en équation. Ils correspondent à deux hypothèses très simples et sans doute simplificatrices. Cependant leur résolution mathématique complète nécessite certaines approximations [par exemple $x_t \cong x_0\phi(t)$].

Ces modèles sont stochastiques et permettent de donner l'expression de l'espérance et de la variance du nombre de microfilaires passées.

L'hypothèse des sites conduit à une seule équation pour cette espérance. Par contre, l'hypothèse d'inactivation laisse théoriquement le choix d'une fonction décroissante $\Psi(x_0)$. Elle permet également une plus grande variabilité du nombre de microfilaires passées chez un même individu pour un même nombre de microfilaires ingérées.

L'ajustement fait sur les mêmes données aux courbes $H(1 - e^{-Kx_0})$ et $\frac{ax_0 + \beta}{\gamma x_0 + \delta}$ ne permet pas de donner une préférence à l'une de ces expressions chez les couples *Wuchereria-Aedes polynesiensis*, *Wuchereria-Aedes aegypti*, et *Setaria-Aedes aegypti*.

Si par contre la décroissance (après un certain seuil de microfilaires ingérées) des microfilaires passées chez *Skrjabinotharia skrjabini-Aedes aegypti* était confirmée, il serait possible de rejeter l'hypothèse A, tout au moins chez ce couple.

ANNEXE I

Le modèle est :

$$\begin{cases} P(y_{t+dt} = y + 1/y_t = y) = \lambda x_0 \phi(t) (H - y)dt + \varepsilon(dt), \\ P(y_{t+dt} > y + 1/y_t = y) = \varepsilon'(dt), \\ P(y_{t+dt} = y/y_t = y) = 1 - \lambda x_0 \phi(t) (H - y)dt - \varepsilon(dt) - \varepsilon'(dt), \\ \frac{\varepsilon(dt)}{dt} \longrightarrow 0 \text{ si } dt \longrightarrow 0; \frac{\varepsilon'(dt)}{dt} \longrightarrow 0 \text{ si } dt \longrightarrow 0 \end{cases}$$

Il est possible de décomposer $P(y_{t+dt} = y)$ en considérant les événements qui peuvent se produire entre t et $t + dt$.

$$\begin{aligned} P(y_{t+dt} = y) &= P(y_t = y) [1 - \lambda x_0 \phi(t) (H - y)dt - \varepsilon(dt) - \varepsilon'(dt)] \\ &+ P(y_t = y - 1) [\lambda x_0 \phi(t) (H - y + 1)dt + \varepsilon(dt)] + P(y_t < y - 1) \varepsilon''(dt) \end{aligned}$$

$\varepsilon''(dt)$ étant la probabilité de passer de $y_t < y - 1$ à y entre t et $t + dt$.

L'on obtient aussi un système d'équations différentielles :

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dP(y_t = y)}{dt} = -P(y_t = y) \lambda x_0 \phi(t) (H - y) + P(y_t = y - 1) \lambda x_0 \phi(t) (H - y + 1) \\ \frac{dP(y_t = 0)}{dt} = -P(y_t = 0) \lambda x_0 \phi(t) H \\ \frac{dP(y_t = H)}{dt} = P(y_t = H - 1) \lambda x_0 \phi(t) \end{cases}$$

Pour chercher les moments de y_t il suffit de connaître :

$$M(\theta, t) = E(e^{\theta y_t}) = \sum_{y=0}^H e^{\theta y} P(y_t = y)$$

ou bien :

$$G(z, t) = E(z^{y_t}) = \sum_{y=0}^H z^y P(y_t = y)$$

Le système d'équations se transforme ainsi en :

$$(2) \quad \frac{\partial M(\theta, t)}{\partial t} + \lambda x_0 \phi(t) (e^\theta - 1) \frac{\partial M(\theta, t)}{\partial \theta} = H \lambda x_0 \phi(t) (e^\theta - 1) M(\theta, t)$$

Cette équation unique a pour système différentiel caractéristique :

$$\frac{dt}{1} = \frac{d\theta}{\lambda x_0 \phi(t) (e^\theta - 1)} = \frac{dM}{H \lambda x_0 \phi(t) (e^\theta - 1) M}$$

Deux « intégrales premières » sont :

$$\text{et} \quad \begin{cases} e^{[-\lambda x_0 \Phi(t) - \theta]} = e^{-\lambda x_0 \Phi(t)} \\ M(\theta, t) e^{-\theta H} \end{cases}$$

$$\text{où } \Phi(t) = \int_0^t \phi(u) du$$

La solution générale de (2) s'écrit :

$Me^{-\theta H} = F(e^{-\lambda x_0 \Phi(t) - \theta}) - e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}$, F étant une fonction quelconque.

Dans le cas présent, F est déterminée par les conditions initiales à $t = 0$; $M(\theta, 0) = 1$; $\Phi(0) = 0$ ou $e^{-\theta H} = F(e^{-\theta} - 1)$.

Donc $F(u)$ est la fonction $(u + 1)^H$

et
$$\begin{cases} M(\theta, t) = [e^{-\lambda x_0 \Phi(t)} - e^{-\lambda x_0 \Phi(t) + \theta}] + e^{\theta H} \\ G(z, t) = [e^{-\lambda x_0 \Phi(t)} - ze^{-\lambda x_0 \Phi(t)} + z]^H \end{cases}$$

Le processus est ainsi entièrement déterminé par G ou M puisque :

$$\begin{cases} P(y_t = k) = \frac{G^{(k)}(0)}{k!} ; G^{(k)} : k\text{ième dérivée en } z \\ E(y_t) = \frac{\partial G}{\partial z} (1) \\ \frac{\partial^2 G}{\partial z^2} (1) = E(y_t^2) - E(y_t) \end{cases}$$

D'où
$$\begin{cases} E(y_t) = H(1 - e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}) \\ \text{Var}(y_t) = H(1 - e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}) e^{-\lambda x_0 \Phi(t)} \end{cases}$$

Il peut être également intéressant d'avoir la probabilité $P(y_t = 0) = e^{-\lambda x_0 \Phi(t)}$ [résultat qui peut être obtenu en (1) directement].

ANNEXE 2

Le modèle est :

$$P(y_{t+dt} = y + 1/y_t = y) = x_0 \gamma(x_0, t) dt + \varepsilon(dt)$$

$$P(y_{t+dt} > y + 1/y_t = y) = \varepsilon'(dt)$$

Le système d'équations différentielles est :

$$\frac{dP(y_t = y)}{dt} = x_0 \gamma(x_0, t) [P(y_t = y - 1) - P(y_t = y)]$$

Si $M(\theta, t) = E(e^{\theta y_t})$ ce système implique :

$$\frac{\partial M}{\partial t} = x_0 \gamma(x_0, t) (e^{\theta} M - M)$$

On obtient immédiatement :

$$M = e^{x_0 \tau(x_0, t) (e^{\theta} - 1)} \text{ où } \Gamma(x_0, t) = \int_0^t \gamma(x_0, u) du$$

ainsi que $G(z, t) = E(z y_t) = e^{x_0 \tau(x_0, t) (z - 1)}$

En prenant les dérivées première et seconde de G par rapport à Z , en $Z = 0$, on obtient :

$$E(y_t) = x_0 \Gamma(x_0, t) \quad \text{Var}(y_t) = E(y_t)$$

$$P(y_t = k) = \frac{G^{(k)}(0)}{k!} = \frac{[x_0 \Gamma(x_0, t)]^k}{k!} e^{-x_0 \tau(x_0, t)}$$

Bibliographie

- BAIN (O.), 1971. — Transmission des filarioses. Limitation des passages des microfilaires ingérées vers l'hémocèle du vecteur ; interprétation. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 46, 613-631.
- 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. ORSTOM, ser. Entomol. Méd. Parasitol.*, 10, 235-250.
- JORDAN (P.) et GOATLY (K. D.), 1962. — Bancroftian filariasis in Tanganyika : a quantitative study of the uptake, fate and development of microfilariae of *Wuchereria bancrofti* in *Culex fatigans*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 56, 173-187.
- 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. ORSTOM, ser. Entomol. Méd. Parasitol.*, 10, 251-261.
- PICHON (G.), 1974 a. — Etude de la réduction parasitaire chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses. *C.R. Acad. Sci.*, 278, sér. D, 3095-3097.
- PICHON (G.), 1974 b. — Relations mathématiques entre le nombre de microfilaires ingérées et le nombre des parasites chez différents vecteurs naturels ou expérimentaux de filarioses. *Cah. ORSTOM, sér. Entomol. Méd. Parasitol.*, 12, 199-216.
- ROSEN (L.), 1955. — Observations on the epidemiology of human filariasis in French Oceania. *Am. J. Hyg.*, 61, 219-248.
-