

Nouvelle approche de la périodicité chez la filaire *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*

Gaston PICHON *

Rémi THIREL **

Maurice CHEBRET **

RÉSUMÉ

L'étude chronobiologique du phénomène de subpériodicité chez les microfilaries de *W. bancrofti* var. *pacifica* indique qu'il n'est pas dû, comme le suggère Hawking, à une certaine « dégénérescence » de la forme périodique nocturne, mais qu'au contraire il paraît traduire une plus grande richesse génétique, préservée par les habitudes de son vecteur principal, *Aedes polynesiensis*. La subpériodicité est attribuée à un mélange de microfilaries ayant des biorythmes circadiens différents, certains dont la période est de 24 heures, mais dont la phase diffère, d'autres dont la période est différente. Ces derniers paraissent être remarquablement stables, puisqu'ils peuvent donner lieu à des fluctuations apparentes cycliques de basse fréquence pendant plus d'un an, par effet de pliage.

A partir de ces résultats, diverses hypothèses sont émises :

– La périodicité stricte n'est pas considérée comme un mécanisme sophistiqué destiné à promouvoir la plus grande transmission possible, mais comme le résultat de la sélection, à partir d'une souche « apériodique » (composée en fait de nombreux biorythmes autonomes asynchrones), par un vecteur ayant une courte activité nyctémérale, des biorythmes dont la période et la phase correspondent à un cycle d'agressivité.

– Même chez les parasites montrant une périodicité stricte, la subsistance d'une composante circadienne indépendante du nyctémère est envisagée.

– L'hypothèse d'une origine polynésienne de la filaire de Bancroft, à partir d'un ancêtre austronésien proche de *Brugia malayi*, est confrontée aux acquisitions récentes sur l'histoire du peuplement du Pacifique.

– Enfin, on envisage que la di-éthyl-carbamazine serait peut-être un « déboussoleur temporel », qui perturberait le système de repérage des microfilaries et/ou les « indicateurs de temps » (synchroniseurs) de l'hôte vertébré.

Ces diverses spéculations montrent que le chapitre sur la périodicité des microfilaries est loin d'être clos, et qu'il mériterait d'être réexaminé à la lumière de progrès spectaculaires récents de la chronobiologie.

MOTS-CLÉS : *Culicidae* - Filaire de Bancroft - Cycle d'activité - Région australienne.

SUMMARY

NEW APPROACH OF PERIODICITY OF FILARIA *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA*.

The weak and irregular periodicity which characterizes the microfilariae of *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*, is tentatively explained as resulting of the superimposition of biorhythms differing in phase and in period. This suspected greater genetic diversity could have been preserved by the biting habits of the main vector, *Aedes polynesiensis*.

Autonomous circadian rhythms seem to be extremely stable : through « folding effect », they are supposed to produce, during more a year, apparent low frequency, cyclical fluctuations.

Following this results, several hypothesis are discussed, in particular about the anteriority of var. *pacifica* with regard to the nocturnally periodic, « typical » form, and about the possible chrono-pharmacological effect of di-ethyl-carbamazine.

KEY WORDS : *Culicidae* - Bancroftian filariasis - Activity cycle - Australian Region

* Chercheur de l'Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer (O.R.S.T.O.M.), Unité d'Entomologie médicale, Institut de Recherches Médicales « Louis-Malardé », (I.R.M.L.M.), B.P. 30, Papeete, Tahiti.

** Agent technique, Unité d'entomologie médicale, I.R.M.L.M.

1. INTRODUCTION

Depuis la fin du siècle dernier, de nombreux chercheurs ont été fascinés par l'apparition quotidienne des microfilaraires dans la circulation périphérique de l'hôte vertébré, au moment où les parasites ont le plus de chances d'être absorbés par leur hôte arthropodien. A la suite des importants travaux de Hawking et de ses collaborateurs (1950-1967), la compréhension de ce phénomène a considérablement progressé. Ce travail tente d'élucider certains points restés obscurs sur la variété polynésienne de la filaire de Bancroft.

Depuis la mise au point d'Hawking (1967), les recherches sur la périodicité des microfilaraires paraissent être tombées en désuétude. Il convient donc de rappeler leurs différentes étapes.

2. RAPPEL

Vers 1877, Manson observa que les microfilaraires de *Wuchereria bancrofti* (Cobbold) apparaissent à certaines heures de la nuit dans le sang périphérique de l'homme, et disparaissent pendant la journée. Cette découverte l'aurait incité à envisager qu'elles étaient transmises par des moustiques. Manson découvrit également que la disparition diurne des microfilaraires correspondait à une accumulation dans les poumons, ce qui fut confirmé par Hawking et Thurston (1951).

2.1. Périodicité provoquée par l'hôte

L'évolution des recherches sur ce sujet a été révisée par Mattingly (1962). Cet auteur commente l'attitude prédominante des biologistes vis-à-vis des « horloges internes », et des biorythmes en général. Elle est bien représentée par la remarque ironique d'un certain Gratiano, qui demanda à Cobbold « si les microfilaraires portaient une montre ». Le manuscrit de la thèse de Brengues (1975), qui abordait ce sujet, a provoqué chez un collègue une réaction identique. On comprend donc que de nombreux chercheurs aient pensé que la périodicité des microfilaraires était produite par un biorythme persistant de l'hôte. Jusqu'en 1964, Hawking et ses collaborateurs ont cherché à mettre en évidence le stimulus de l'hôte qui provoquait l'accumulation journalière des microfilaraires dans les poumons. Les variations de température ou de pression partielle en oxygène se montrèrent efficaces pour certains parasites, mais d'une manière générale, il fallait créer des situations extrêmes, non biologiques, pour provoquer une nette modification du nombre de microfilaraires. La stabilité du rythme des microfilaraires était également suggérée par les expériences d'inversion du rythme de l'hôte : il faut 11 jours pour que les microfilaraires

inversent leur cycle (Yorke et Blacklock, 1917), contre 4 jours seulement pour la température (Sharp, 1961).

2.2. Possibilité d'intervention d'un faible biorythme endogène

Se basant sur les travaux de Harker (1961), Mattingly (1962) proposa de mettre en évidence un rythme propre aux microfilaraires en les injectant à un hôte sain dont le rythme était inversé par rapport au donneur. L'expérience fut réalisée par Hawking *et al.*, (1965) avec la filaire du singe *Edesonfilaria malayensis* : les microfilaraires conservèrent pendant 8 heures environ le même rythme que chez le singe donneur, puis, après une période de transition (6 h), elles adoptèrent le rythme du singe receveur. Hawking (1964, 1967) conclut que chaque microfilaire possède un faible rythme circadien, mais ces rythmes endogènes sont dominés et synchronisés par un stimulus de l'hôte.

2.3. Rythmes circadiens

Il semble que l'activité rythmique soit une propriété fondamentale de la matière vivante. L'approche qui consiste à considérer *a priori* tout rythme biologique (circadien, circamensuel, circannuel) comme une entité a fait considérablement progresser la chronobiologie (Reinberg, 1971 ; Reinberg, Ghata, 1964).

Les rythmes circadiens sont des rythmes qui durent environ 24 heures. Ils sont endogènes, et transmis héréditairement. Ils se produisent d'une manière autonome, aussi bien à l'échelle de la cellule qu'au niveau de l'organisme entier. Ils peuvent être entraînés par des « synchroniseurs » (Zeitgeber) : il s'agit de facteurs de l'ambiance qui présentent des variations cycliques. Ils ne créent pas les biorythmes, mais jouent plutôt le rôle d'« indicateurs de temps », et sont capables de modifier un ou plusieurs des paramètres qui caractérisent le biorythme (période, phase, amplitude). Les expériences dites « en libre cours » consistent à isoler (autant que possible) un organisme de tout synchroniseur de l'ambiance, de manière à faire apparaître sa période propre. Celle-ci est peu sensible aux modifications de la température, suggérant que le mécanisme qui les régit est d'une nature chimique complexe, résultant peut-être de l'intervention de réactions cycliques de haute fréquence (Vanden Driessche, 1971). Les biorythmes circadiens sont remarquablement peu sensibles aux perturbations chimiques.

2.4. Mécanisme de la migration des microfilaraires

Hawking *et col.* (1967a, 1967b) ont également cherché à élucider le mécanisme et la signification de ces

migrations de microfilaries, qui semblent une caractéristique commune à beaucoup des membres de la superfamille des *Filarioidea*. Si on prend le cas d'une filariose périodique nocturne, les microfilaries sont uniformément réparties dans le sang pendant la nuit, et sont alors prêtes à être absorbées et transmises par les moustiques. Pendant la journée, elles s'accumulent dans les artérides précapillaires du poumon; cette phase est probablement adaptée à conférer aux microfilaries des conditions physiologiques optimales. Cette accumulation correspond à un réflexe actif des microfilaries, qui s'accrochent aux parois des artérides. Le facteur qui détermine l'accumulation à ce niveau, plutôt que dans les capillaires d'autres organes, semble être l'importante augmentation de la pression partielle en oxygène qui se produit dans les capillaires pulmonaires, et qui jouerait donc un rôle de « barrière ». La migration alternée des microfilaries peut être considérée comme la réalisation d'un compromis : pendant la journée, elles restent dans les poumons où elles bénéficient des meilleures conditions; la nuit, elles se laissent transporter par le sang, ce qui leur fournit le maximum de chances d'être absorbées par un moustique; et le matin, si ce n'est pas arrivé, elles retournent dans les poumons jusqu'à la nuit suivante.

2.5. Filaires périodiques et subpériodiques

Certaines espèces de filaires présentent différents aspects dans leur périodicité. C'est ainsi que *Brugia malayi* montre une nette périodicité nocturne en Asie, mais ce phénomène est moins marqué en Malaisie : bien que la majorité des microfilaries apparaissent la nuit, il en subsiste une quantité appréciable pendant la journée. On parle de forme subpériodique nocturne. Cette souche est transmise par des *Mansonia*, moustiques de forêts marécageuses, dont le cycle d'agressivité varie suivant le niveau : dans la canopée (où il pique les singes) il est exclusivement nocturne, mais sur le sol (où il pique indifféremment l'homme, les animaux domestiques, les singes et les carnivores sauvages) 40 % des piqûres sont enregistrées pendant la journée (Mattingly, 1962), (Wharton, 1963). La forme subpériodique est considérée par Wharton (1963) comme primitive et non spécialisée, acquise par l'homme et le singe de carnivores sauvages. La forme périodique asiatique est moins éclectique en ce qui concerne ses hôtes vertébrés, et résulterait d'une adaptation à des moustiques exclusivement nocturnes, comme *Anopheles campestris*, provoquée par la disparition des forêts. Laurence et Pester (1967), Laurence (1970), ont montré que l'adaptation à un nouveau moustique hôte était possible, et que ce phénomène était assez rapide.

2.6. La variété subpériodique polynésienne de *W. bancrofti*

Wuchereria bancrofti est très proche des *Brugia*, mais elle est strictement inféodée à l'homme et elle possède une bien plus vaste répartition, puisqu'elle affecte toutes les régions tropicales. Presque partout, elle est du type périodique nocturne, et est transmise essentiellement par des moustiques strictement nocturnes, des *Culex* ou des *Anopheles*.

En Polynésie et en Nouvelle-Calédonie, *W. bancrofti* var. *pacifica* (Manson-Bahr, 1941) a longtemps été considérée comme apériodique (Thorpe, 1896; Bahr, 1912). Eyles *et al.*, (1947) ont mis en évidence une faible périodicité diurne : la microfilarémie est généralement plus forte l'après-midi. Il y a cependant d'importantes variations d'un sujet à l'autre.

Les moustiques vecteurs sont des *Aedes* au cycle d'agressivité diurne : principalement *Aedes (Stegomyia) polynesiensis* et autres membres du groupe *scutellaris* en Polynésie; *Aedes (Ochlerotatus) vigilax* en Nouvelle-Calédonie.

2.7. Aspect évolutif : synchronisme des microfilaries considéré comme un « progrès »

Après quelques expériences peu concluantes (Edeson, Hawking et Symes, 1957), Hawking (1967) pense que la variété polynésienne résulte d'une adaptation à des moustiques diurnes de la forme périodique, qui aurait perdu la possibilité de répondre à certains stimuli : « since the periodic cycle of the microfilariae is small in amplitude, the link between stimulus and response is probably weak ». D'une manière plus générale, cet auteur pense que la périodicité stricte est l'arrangement le plus sophistiqué pour promouvoir la transmission, permettant au plus grand nombre de microfilaries de se trouver dans la circulation périphérique au moment le plus favorable, tandis que les formes subpériodiques ou apériodiques témoigneraient d'une moins bonne adaptation.

Un tel point de vue paraît finaliste et, dans la mesure où on évalue l'adaptation sur le résultat final, il n'est pas confirmé par les faits. L'intensité, l'extension (Hawking et Denham, 1971) et l'homogénéité de l'endémie filarienne en Polynésie, aussi bien que les difficultés que l'on rencontre pour la combattre (Pichon *et al.*, 1974), plaident en faveur de la supériorité de la forme subpériodique par rapport à la forme périodique de *W. bancrofti*.

D'autre part, si l'avantage de la présence de parasites au moment de la piqûre par le vecteur est évident, il n'en va pas de même de leur synchronisme, car il est bien connu que la présence d'un trop grand nombre peut être fatale pour le moustique.

2.8. Hypothèse envisagée : subpériodicité considérée comme un mélange de biorythmes circadiens déphasés et asynchrones

Si on admet, avec Hawking, que l'arrêt dans les poumons est une nécessité physiologique pour chaque microfilaire, on peut imaginer qu'une souche non périodique est en fait constituée d'un mélange de biorythmes dont la phase ou la période diffèrent.

Les paramètres du biorythme et leur sensibilité à divers synchroniseurs d'ambiance étant déterminés génétiquement, l'hôte arthropode disponible ou le plus compétitif ne préleverait que les microfilaires en phase avec sa propre activité. Ceci entraînera une sélection, d'autant plus poussée que la durée d'agressivité du vecteur au cours du nyctémère sera plus brève. Au bout de plusieurs générations, il en résultera une souche de microfilaires exactement en phase avec le vecteur, ce qui implique que leur rythme circadien soit d'exactly 24 heures, ou qu'il soit capable de s'ajuster à certains synchroniseurs de l'hôte vertébré. Ainsi, l'existence d'une périodicité stricte ne serait pas un avantage sélectif, mais plus simplement le résultat d'une sélection ayant éliminé toutes les filaires dont le biorythme ne correspondait pas à celui du vecteur, pour ne conserver que celles qui ont un biorythme comparable, et qui sortent donc de manière synchrone. A l'inverse, une souche subpériodique proviendrait d'une sélection moins sévère, et pourrait résulter du mélange de microfilaires de période égale à 24 heures, mais de phases différentes, et/ou de période différente, dont la période diffère de 24 heures, ou de microfilaires ayant une période de 24 heures, mais dont les phases diffèrent.

La souche subpériodique de *W. bancrofti* constitue un matériel de choix pour tester cette hypothèse, car le comportement de piqûre du moustique vecteur principal, *Aedes polynesiensis* est propice à une faible sélection. En effet, l'agressivité s'étale sur une grande partie du nyctémère et elle est en outre bimodale : on distingue deux maxima d'agressivité, celui du crépuscule étant généralement supérieur à celui de l'aube (Jachowsky, 1954). D'autre part, le phénomène d'intrusion (Germain *et al.*, 1973), c'est-à-dire une forte agressivité immédiate provoquée par l'arrivée d'un hôte vertébré, indépendamment de la phase du cycle d'agressivité, est très marqué chez *Aedes polynesiensis*.

Pour tester cette hypothèse, nous envisageons successivement les possibilités suivantes :

- la subpériodicité résulte du mélange de diverses souches d'une même période de 24 heures, mais dont la phase (c'est-à-dire l'heure moyenne de libération) est différente ;
- existence d'une composante circadienne autonome, différente de 24 heures, qui entraîne un déphasage régulier.

3. RÉSULTATS

3.1. Mise en évidence d'un biorythme journalier

Bien que le traitement mathématique des biorythmes soit décrit dans divers ouvrages de statistique, il n'a été que très récemment appliqué aux fluctuations de microfilaires, par Sasa et Tanaka (1972, 1974). Le principe consiste à ajuster aux variations observées une courbe sinusoidale, d'équation :

$$y = m + a \cos 15 (h - k)^{\circ}$$

où m est la densité moyenne, a l'amplitude et k l'heure du maximum (ou acrophase). Le facteur 15 sert à convertir l'heure ($h - k$), en angle, exprimé en degrés.

L'amplitude a est calculée à partir de l'écart-type s des dénombrements par la formule :

$$a = 1,347 s$$

obtenue en calculant l'écart-type de 12 points régulièrement répartis sur une onde sinusoidale théorique. Sasa et Tanaka définissent également un Indice de Périodicité, qui est en fait le coefficient de variation s/m , exprimé en pourcentage :

$$D = \frac{s}{m} \times 100$$

Ces auteurs décrivent une méthode de calcul de k par itération qui nécessite l'emploi d'un petit ordinateur. Aikat & Das (1976) proposent une méthode plus facile à mettre en œuvre, décrite par Kenney & Keeping (1951). Celle-ci a l'avantage de fournir des estimations directes des paramètres a et de k (cf. annexe). En outre, un test permet de calculer si a est significativement différent de zéro, c'est-à-dire s'il y a périodicité.

L'estimation de l'acrophase par examen direct est peu précise et sujette à caution. L'approximation sinusoidale donne une indication plus objective. A partir des données de Rosen (1955), qui concernent dix Tahitiens prélevés toutes les deux heures pendant deux nyctémères consécutifs, les deux équipes précédentes trouvent une acrophase de 16,4 h. Si on analyse séparément les mêmes sujets, on trouve (tableau I) que les acrophases sont à peu près normalement réparties avec une moyenne de 15,7 heures et un écart-type de 2,96 h. Il est donc tout à fait justifié de qualifier de « diurne » la filariose polynésienne. A titre de comparaison, l'application de la même méthodologie à un échantillon de 62 Philippins étudiés par Cabrera & Rozeboom (1965) et porteurs de la forme « typique », périodique nocturne, donne une acrophase moyenne de 0,6 h. et un écart-type de 1,13 h. L'étalement des acrophases est 2,6 fois plus grand à Tahiti ($F = 6,9$; 9 et 61 d.l.; $P < 0,01$), ce qui peut résulter de la faible amplitude qui définit toute forme subpériodique, ou traduire une diversité réelle des acrophases.

TABLEAU I
Calcul de la densité microfilarienne moyenne (m), de l'amplitude (\hat{a}) et de l'acrophase (k)
de la fonction sinusoïdale ajustée
et de l'écart-type s chez des porteurs de *W. bancrofti* var. *pacifica*

Origine (Source)	Sujet n°	Densité mf. moyenne m	Amplitude \hat{a}	Ecart-type s	Acrophase k
Société (Rosen, 1955)	1	0,02	0,38*	0,59	15,62
	2	1,14	0,41*	0,73	13,07
	3	6,74	5,30	4,48	20,79
	4	24,08	6,87	5,84	11,52
	5	20,08	9,71	8,57	13,96
	6	58,96	15,34	15,12	17,56
	7	58,25	18,96	17,69	15,55
	8	76,33	24,08	20,33	19,58
	9	186,38	29,04	31,18	13,19
	10	283,71	110,83	87,22	16,59
Samoa (Ramalingam, 1968)	1	0,16	0,28	0,30	16,59
	2	0,87	0,25*	0,66	23,06
	3	1,21	1,16	1,04	10,93
	4	12,70	10,68	10,24	16,84
	5	24,02	8,75	8,73	16,97
	6	57,62	37,05	31,56	16,24
	A	26,96	16,72	13,36	13,63
	B	290,00	108,93	90,31	15,66
	C	7,50	2,84	3,42	17,56
D	0,56	0,47	0,58	12,23	
Wallis (Rageau et Estienne, 1959)	1	159,33	30,92	75,76	14,76
	2	360,75	109,56	100,46	15,94
	3	196,67	66,70	59,67	19,07
Tonga (Eyles <i>et al</i> , 1947)	B	2,44	1,02	0,95	14,63
Nouvelle-Calédonie (Iyengar, 1954)	A	50,33	19,75	18,16	15,45
	B	1,50	1,71*	2,32	6,63
	C	80,50	30,27	27,77	15,48
	D	36,67	12,04	13,72	20,20
	E	40,50	9,59*	12,99	9,83
	F	50,08	21,82	19,26	15,61

* : pas de périodicité significative.

3.2. Possibilité de biorythmes déphasés

Pour rendre compte de la faible périodicité de la filariose polynésienne, Hawking envisage deux possibilités.

Il peut s'agir d'une réponse inconstante, « élastique », des microfilaries à un même stimulus de l'hôte, et/ou d'une expression irrégulière de ce stimulus (Hawking, 1967; 1975).

Une seconde hypothèse suppose une différence de niveaux d'équilibre dynamique. Le rapport du nombre

des microfilaries poumon/circulation serait par exemple 9/1 pendant la journée, puis il s'inverserait, devenant 1/9 pendant la nuit, chez une souche périodique nocturne. A noter que l'on aura le même résultat apparent si, pendant la journée, chaque microfilarie passe successivement 9 mn dans les poumons, puis 1 mn dans la circulation, où si les intervalles consécutifs sont de 9 h, puis 1 h. Dans le cas d'une souche subpériodique diurne, on aurait un phénomène identique mais les termes de la fraction seraient plus proches l'un de l'autre : on aurait par exemple 3/7, qui s'inverserait la nuit en 7/3. (Hawking, comm. pers.).

Chacune de ces deux hypothèses devrait se traduire par une amplitude variant proportionnellement au nombre de microfilaries en présence. Aux erreurs statistiques près, si un individu présente une densité microfilarienne moyenne de 10 avec un intervalle de 5 à 15 (amplitude 5), on attendrait chez un porteur de 100 microfilaries une fluctuation d'ampleur proportionnelle, allant de 50 à 150 (amplitude 50). C'est ce qui est plus ou moins implicitement admis par divers auteurs, lorsqu'ils supposent que les dénombrements de différents sujets à la même heure sont additifs. La proportionnalité est également postulée par Sasa & Tanaka, dont l'Index de périodicité caractérise une souche de microfilaries, indépendamment de leur densité.

On peut enfin envisager une troisième hypothèse : la faible périodicité apparente résulte de la superposition d'oscillations dont l'acrophase, génétiquement programmée, diffère. Plus un individu présente de microfilaries, plus il y a des chances que celles-ci soient d'origine (donc de phase) différente : l'amplitude n'augmentera donc pas proportionnellement à la densité microfilarienne.

Pour tester cette hypothèse, on représente, en coordonnées logarithmiques (fig. 1), l'amplitude en fonction de la densité microfilarienne pour les 10 Tahitiens étudiés

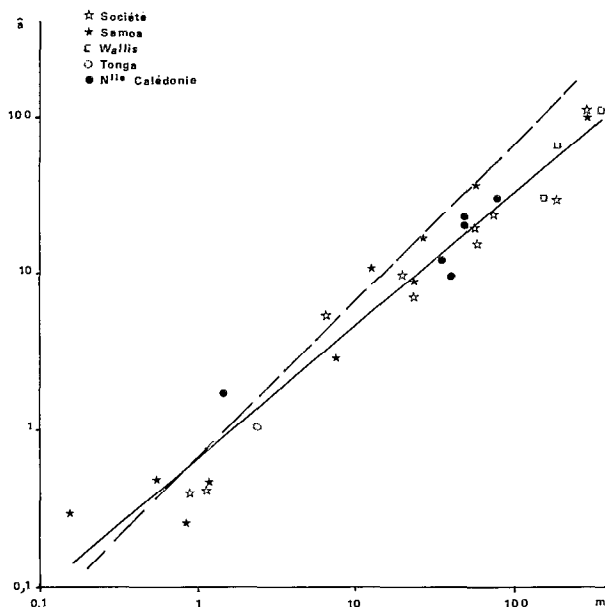


Fig. 1. — Evolution de l'amplitude sinusoidale ajustée a en fonction de la densité microfilarienne moyenne m (échelles logarithmiques) chez des sujets porteurs de *W. bancrofti* var. *pacifica*. La ligne continue est la droite ajustée (méthode des moindres carrés). La droite discontinue, de pente égale à 1, correspond à l'hypothèse de proportionnalité (données : Tahiti, Rosen, 1955; Samoa, Ramalingam, 1968; Tonga, Eyles *et al.*, 1947; Wallis, Rageau, 1959; Nouvelle-Calédonie, Iyengar, 1954).

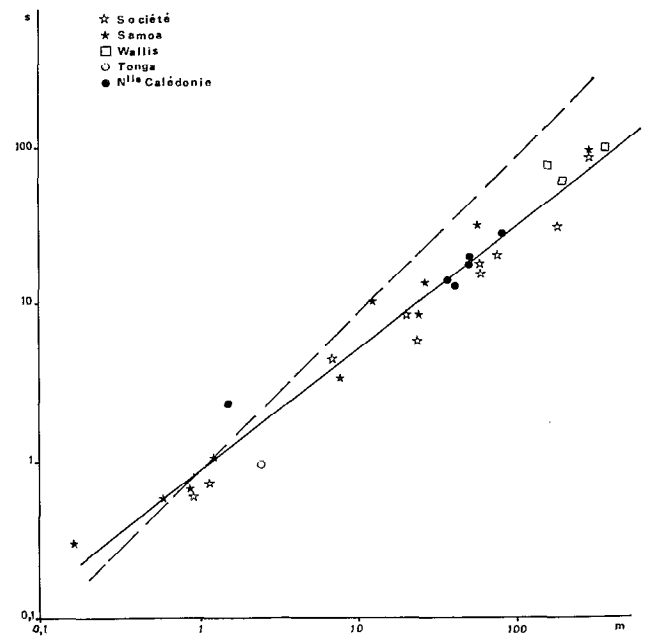


Fig. 2. — Evolution de l'écart-type s en fonction de la densité microfilarienne moyenne m (échelles logarithmiques) chez des sujets porteurs de *W. bancrofti* var. *pacifica* (données : cf. fig. 1).

par Rosen et les 10 Samoans étudiés par Ramalingam. Dans les deux cas, l'ajustement linéaire est satisfaisant ($r^2 > 0,95$). Les paramètres n'étant pas significativement différents, les deux séries sont regroupées. On trouve un coefficient angulaire (\pm son écart-type) de $0,86 \pm 0,049$. Si l'on inclut trois Wallisiens (Rageau, 1959), un cas contracté aux Tonga (Eyles *et al.*, 1949) et six cas en Nouvelle-Calédonie (Iyengar, 1954), on trouve un coefficient angulaire de $0,84 \pm 0,037$. Cette valeur étant très significativement inférieure à 1, indique que l'amplitude augmente « moins vite » que la densité microfilarienne moyenne.

Les amplitudes relatives correspondant à des moyennes de 10, 100 et 1 000 microfilaries par 20 mm^3 sont respectivement 47, 33 et 23 p. cent.

Le remplacement de l'amplitude d'une courbe sinusoidale ajustée par l'écart-type (fig. 2) conduit aux mêmes conclusions. L'ajustement linéaire des 30 points est satisfaisant ($r^2 = 0,97$); on trouve un coefficient angulaire de $0,79 \pm 0,028$, donc très significativement inférieur à l'unité. Pour des densités de 10, 100 et 1 000 microfilaries par 20 mm^3 on aurait des indices de périodicité respectifs de 52, 32 et 19.

Ces résultats sont donc en accord avec la dernière hypothèse.

Il ne paraît pas justifié de définir un indice global de périodicité, puisque celui-ci dépendra de la composition

de l'échantillon étudié. D'autre part, en regroupant les données, on sous-estime l'amplitude de l'oscillation réelle, car a) on donne plus de poids aux niveaux élevés de microfilariémie, dont l'amplitude relative est la plus faible; b) les biorythmes concernant de plus faibles filariémies, dont l'acrophase peut différer de celle des biorythmes dominants, tendent à atténuer l'amplitude de l'oscillation globale. C'est ainsi que Sasa et Tanaka trouvent, pour les Îles de la Société, un indice $D=20,6$, qui correspondrait en fait à une microfilariémie de 900 microfilaries par 20 mm^3 .

3.3. Comparaison à d'autres filaires subpériodiques

La régression linéaire de l'écart-type sur le niveau moyen de microfilariémie, tous deux étant exprimés en logarithmes, a également été appliquée à deux filaires subpériodiques nocturnes : *Brugia malayi* aux Philippines (Cabrera & Rozeboom, 1965) et *W. bancrofti* dans un foyer de Thaïlande (Harinasuta *et al.*, 1970). Dans le premier cas, on dispose de 28 points (fig. 3). Les paramètres de la droite ajustée ne diffèrent pas significativement de celle obtenue pour *W. bancrofti* var. *pacifica*; on trouve un coefficient angulaire de $0,84 \pm 0,039$, donc très significativement inférieur à l'unité.

Dans le cas de *W. bancrofti* en Thaïlande (fig. 4), on dispose de 17 points; on trouve un coefficient angulaire de $0,99 \pm 0,054$. Cette valeur ne diffère évidemment pas

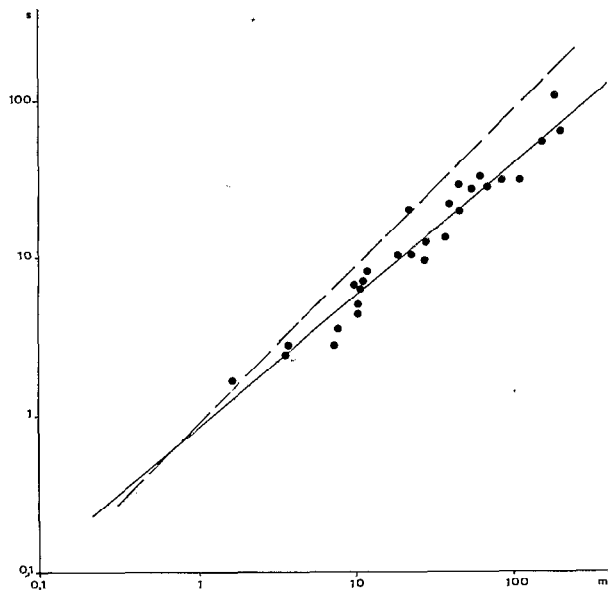


Fig. 3. — Evolution de l'écart-type s en fonction de la densité microfilarienne moyenne m (échelles logarithmiques) chez des sujets porteurs de la variété subpériodique de *Brugia malayi* aux Philippines (données : Cabrera et Rozeboom, 1968).

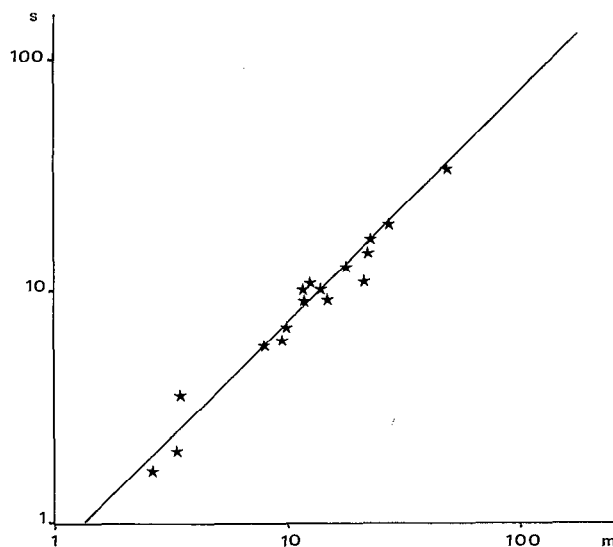


Fig. 4. — Evolution de l'écart-type s en fonction de la densité microfilarienne moyenne m (échelles logarithmiques) chez des sujets porteurs de la forme subpériodique nocturne de *W. bancrofti* (données : Harinasuta *et al.*, 1971).

significativement de l'unité. Par contre, elle diffère très significativement de la valeur $0,79 \pm 0,028$ trouvée chez les 30 porteurs de la variété *pacifica*.

On peut donc conclure que la subpériodicité observée chez *W. bancrofti* var. *pacifica* et chez *B. malayi* aux Philippines est apparemment de même nature; la disproportionnalité observée entre la moyenne et l'amplitude peut résulter de la superposition de biorythmes dont la phase diffère, ce qui traduirait une certaine diversité génétique dans la population de filaires.

Par contre, la souche thaïlandaise de *W. bancrofti* diffère des deux précédentes, et montre une apparente proportionnalité entre moyenne et amplitude du biorythme, suggérant une certaine homogénéité des microfilaries. En accord avec Hawking, la subpériodicité pourrait correspondre dans ce cas à une modification d'un biorythme à périodicité plus marquée, par atténuation de la réponse à un stimulus de l'hôte par exemple.

La subpériodicité peut donc provenir de mécanismes fondamentalement différents, que la méthodologie mise en œuvre permet de discerner. Il conviendrait de l'appliquer également au récent foyer de filariose subpériodique diurne à *W. bancrofti* que Das *et al.* (1975) ont découvert aux Îles Nicobar.

3.4. Recherche de composantes non-journalières

S'il y a prépondérance d'un cycle régulier de 24 heures, on peut se demander si d'autres composantes

n'interviennent pas dans les fluctuations observées, qui rendraient compte de certaines irrégularités. On constate en effet que, chez 3 des 8 sujets étudiés par Rosen (1955) montrant une nette périodicité, il existe une différence significative entre les deux nycthénières consécutives. Cette hétérogénéité porte essentiellement sur l'acrophase chez le sujet n° 5, et sur l'amplitude chez les sujets n° 7 et n° 9.

Pour savoir si de tels écarts sont de nature accidentelle ou s'ils proviennent d'un facteur systématique, il conviendrait, compte-tenu de la faible précision des mesures de la microfilarémie (Pichon *et al.*, 1979), de suivre un sujet pendant de nombreux nycthénières consécutives, ce qui n'est pas possible. Déjà, les quelques expérimentations qui vont être présentées ici ont demandé beaucoup de stoïcisme à nos deux volontaires.

3.4.1. MÉTHODOLOGIE

Les deux volontaires, J.H. et E.T., sont des Polynésiens d'une trentaine d'années, dont la microfilarémie n'est accompagnée d'aucun symptôme clinique. J.H. n'a jamais reçu de traitement chimioprophylactique, E.T. n'a pas pris de di-éthyl-carbamazine (DEC) depuis plus de cinq ans. Les densités microfilarieuses moyennes à 8 heures (exprimées en microfilaries par 20 mm³) ont évolué différemment, celle de J.H. est passée de 80 à 150 en un an, puis elle s'est stabilisée; celle de E.T. est pratiquement restée stationnaire pendant toute la durée de l'expérience, soit près de 3 mois, puis elle a progressivement diminué jusqu'à 60, six mois après.

Le rythme journalier a été étudié à trois reprises chez chacun des sujets. Il a été procédé à des prélèvements à heure fixe hebdomadaires, puis journaliers sur J.H.; enfin, une série de prélèvements bi-journaliers (matin et soir) a été effectuée sur E.T.

Chaque prélèvement était constitué de 6 gouttes de 20 mm³, obtenues par piqûre au doigt, dont nous avons calculé la moyenne. La précision de la mesure dépend de la densité microfilarienne (Pichon *et al.*, 1979). Pour des densités allant de 50 à 300, l'erreur relative théorique, au seuil $P=0,95$, est de l'ordre de 20 pour cent.

3.4.2. PÉRIODICITÉ JOURNALIÈRE

La recherche du rythme journalier a été effectuée sur trois nycthénières pour chacun des deux sujets. Pour J.H., il s'agit de deux nycthénières consécutives, le troisième étant étudié une semaine après. Pour E.T., le deuxième nycthénière observé a eu lieu près de deux mois après le premier, et le troisième cinq mois après le second. Dans ce cas, chaque prélèvement était accompagné de la mesure simultanée de la température orale.

La figure 5 illustre les résultats, et présente les paramètres calculés pour la fonction sinusoidale ajustée à chaque nycthénière. Chaque oscillation est plus ou moins nettement individualisée. Les études sur E.T. paraissent

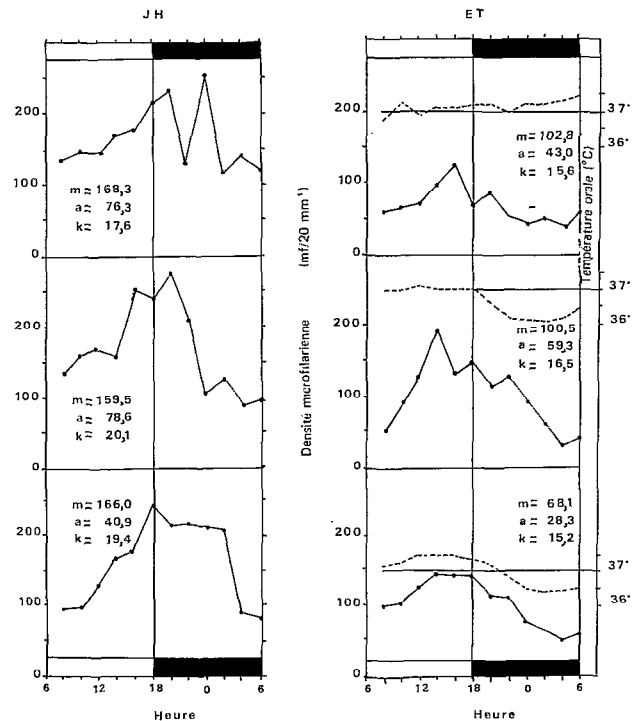


Fig. 5. — Evolution de la densité microfilarienne au cours de trois nycthénières chez les sujets J.H. et E.T. Les paramètres m (moyenne), a (amplitude) et k (acrophase) sont ceux de l'onde sinusoidale ajustée. La courbe en tirets représente l'évolution concomitante de la température orale chez E.T.

indiquer que les irrégularités du rythme microfilarien vont de pair avec des irrégularités de la courbe de température. Les calculs font apparaître une différence significative ($P=0,02$) entre l'acrophase moyenne de J.H. (19,02 h) et celle de E.T. (15,79 h). D'autre part, chez J.H., il y a un déphasage significatif ($P=0,05$) entre le premier et le deuxième nycthénière. Ces résultats sont donc similaires à ceux obtenus à partir des données de Rosen.

3.4.3. PRÉLÈVEMENTS HEBDOMADAIRES

À partir d'Avril 1970 une série de prélèvements de routine a été effectuée sur J.H. Elle était initialement destinée à étudier l'évolution à long terme de la microfilarémie d'un filarien. Afin d'éviter toute interférence du rythme journalier, tous les prélèvements avaient lieu à la même heure (entre 8 et 9 h), en principe tous les mardis, mais il y eut quelques décalages d'un ou deux jours, et quelques semaines sans prélèvement. La figure 6 représente le chronogramme obtenu pendant une année. Bien

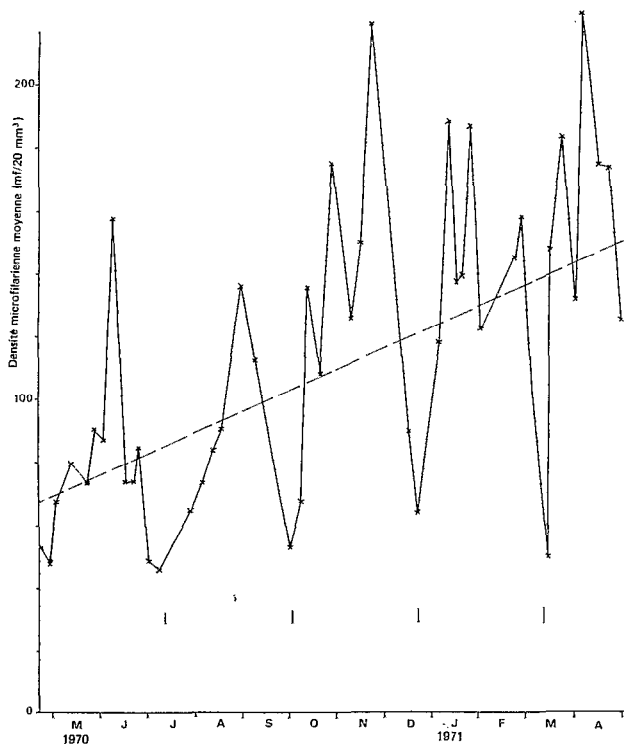


Fig. 6. — Evolution de la microfilarémie chez J.H. au cours de prélèvements hebdomadaires.

que la microfilarémie montre de grandes fluctuations au cours du temps, deux caractères se dégagent nettement :

- un mouvement cyclique, se traduisant par une série d'oscillations dont les minima sont régulièrement répartis. La période de ces cycles, évaluée par la durée séparant deux minima successifs, est de l'ordre de 80 jours (respectivement 70 - 86 - 82 - 80 jours),

- une tendance générale ascensionnelle très hautement significative ($r = 0,61$, 48 d.l.); la droite de régression a pour équation $m = 68,7 + 1,99 t$ où t est exprimé en semaines.

Le mouvement ascensionnel n'a rien de surprenant, pouvant aisément s'expliquer par un excédent de la production par rapport au taux de mortalité des microfilaries. Il n'en va pas de même du cycle de 80 jours, qui ne peut être relié ni à l'activité de notre sujet (qui mène une vie très régulière et qui travaille toute l'année à la récolte du coprah), ni aux conditions météorologiques. A première vue, il faut en revenir à l'hypothèse d'une parturition cyclique chez les filaires femelles, émise par Lane (1948) pour expliquer la périodicité journalière. L'idée est difficile à admettre, car, en se basant sur les estimations d'Hairston & Jackowski (1968), la microfilarémie de ce sujet correspond à au moins dix femelles fécondes; il

faudrait également envisager un mécanisme de synchronisation. Notre collègue J. Brengues (1975, p. 15) n'a rien observé de comparable pour la forme périodique de *W. bancrofti*. D'autre part, il convient de remarquer que ces mystérieux cycles de 80 jours ne paraissent pas d'une nature fondamentalement différente de la périodicité journalière : la variance conditionnelle autour de la droite de régression, permet d'estimer l'écart-type moyen d'un cycle à 37,8 pour une densité moyenne de 117,5. L'amplitude de ces cycles est donc du même ordre que celle qui caractérise le rythme nyctéméral du même sujet. On peut donc également envisager que les cycles de 80 jours ne sont en fait qu'apparents, et qu'ils résultent de la mesure hebdomadaire d'une fluctuation périodique régulière plus courte. Par exemple, s'il s'agissait d'un biorhythme circa-hebdomadaire, au cours des semaines successives, on se trouverait à un niveau différent du cycle réel, ce qui produirait une ondulation apparente d'autant plus étalée que ce cycle sera proche de sept jours. Le cycle observé de 80 jours ne serait alors qu'un artefact, provoqué par un « effet de pliage » (folding phenomenon). Il fut donc procédé à une série de prélèvements plus rapprochés dans le temps sur le même sujet.

3.4.4. PRÉLÈVEMENTS JOURNALIERS

Ces prélèvements ont eu lieu pendant 80 jours consécutifs. Pour limiter au maximum les causes possibles de perturbation dues à l'activité du volontaire, l'heure du prélèvement a été fixée à 6 h, avant son lever (et même, parfois, avant son réveil !). D'autre part, les différents gestes du prélèvement ont été soigneusement standardisés, et toujours effectués par la même personne.

Le chronogramme obtenu est représenté sur la figure 7 A. On constate que le « cycle » de 80 jours a disparu, faisant place à une série d'oscillations de période et d'amplitude variables, qui n'est pas sans évoquer un phénomène de battement. Ces fluctuations sont pratiquement stationnaires ($r = -0,06$; 79 d.l.); la moyenne arithmétique pour les 80 prélèvements est de $151,8 \pm 10,3$ ($P = 0,05$), leur écart-type est de 47,2. La distribution des densités (fig. 7B) est d'autre part fortement dissymétrique. Après transformation logarithmique, on trouve une moyenne géométrique de 145,7 et un intervalle de confiance au seuil $P = 0,05$ de 80-265. Cette grande variabilité et l'aspect haché du chronogramme montrent clairement qu'il faut interpréter avec la plus grande circonspection l'évolution de la microfilarémie chez un individu basée sur des prélèvements espacés de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois : on pourra conclure à une ascension de la microfilarémie, alors que c'est le phénomène inverse qui se produit. Il n'existe apparemment pas de biorhythme régulier circa-hebdomadaire mais on distingue clairement un « motif de base » d'une période proche de 21 jours, qui se décompose en trois oscillations consécutives ayant pour périodes respectives 10 jours, 4 ou 5 jours, et 7 ou 6 jours. Cette régularité est visible non

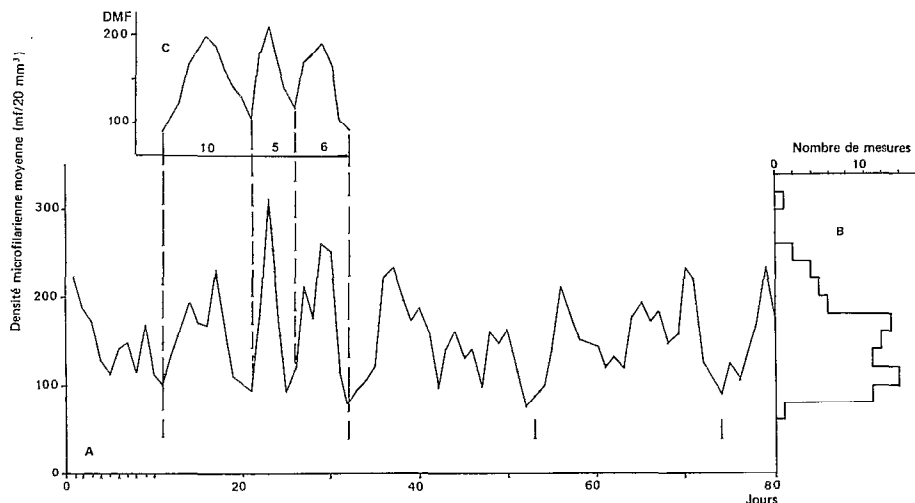


Fig. 7. — A : Evolution de la microfilarémie chez J.H. au cours de prélèvements consécutifs effectués toutes les 24 heures. — B : Histogramme de fréquence des mesures. — C : « Motif de base », obtenu en faisant la moyenne des mesures espacées de 21 jours.

seulement pour le minima, mais pour les autres points nettement différenciés du chronogramme. L'allure générale du motif (fig. 7C) a été obtenue en calculant la moyenne des mesures espacées de 21 jours.

Ici encore, on pourrait envisager un processus périodique « en trois temps » de parturition des filaires femelles, mais l'hypothèse la plus simple consiste à admettre qu'il s'agit en fait d'un cycle apparent, artificiellement provoqué par la différence constante entre l'intervalle de prélèvements (24 h) et la période d'un biorhythme circadien indépendant du nyctémère.

Il faudrait effectuer de nombreuses simulations sur ordinateur pour arriver à obtenir une courbe se rapprochant du chronogramme observé, car le motif de base n'est probablement pas égal à exactement 21 jours, mais plutôt à un multiple de $(21 \pm \epsilon)$ jours. D'autre part, l'allure modulée des ondulations, et la répartition fortement dissymétrique des mesures, font supposer qu'il n'existe pas une, mais *plusieurs* composantes circadiennes de périodes différentes chez J.H.

3.4.5. PRÉLÈVEMENTS BI-JOURNALIERS

Afin de juger s'il ne s'agissait pas d'un phénomène isolé, et en même temps pour tester la validité de cette hypothèse, une série de prélèvements a été entreprise en mai 1973 sur un nouveau volontaire, E.T. La microfilarémie était mesurée deux fois par jour, à 8 h (x) et à 15 h (y), moments où la microfilarémie est proche respectivement de la moyenne journalière et du maximum journalier (fig. 5). Ces prélèvements ont eu lieu en principe tous les jours de la semaine, sauf les samedis et dimanches, pendant une durée de 80 jours.

La figure 8 illustre les résultats. Comme pour le sujet précédent, on observe pour les deux séries des fluctuations importantes au cours des jours successifs. Pour la période étudiée, les deux séries sont stationnaires ($r_x = -0,08$; $r_y = -0,16$; 44 d.l.). L'écart-type des x est de 18,9 et leur moyenne est $\bar{x} = 89,1 \pm 2,79$. Pour les y on a un écart-type de 23,4 et une moyenne $\bar{y} = 148 \pm 3,4$. Ces résultats sont donc bien en concordance avec l'existence d'une périodicité journalière. On remarque que, bien que \bar{y} ne soit pas significativement différente de la moyenne observée au cours de la dernière expérience chez J.H., la variance des y est significativement plus faible ($F=4,05$ pour 79 et 45 d.l.). D'autre part, les distributions des mesures sont plus symétriques (fig. 8B). Si elle existe, la composante extra-journalière d'E.T. paraît donc plus simple que chez J.H. Si on se trouvait uniquement en présence d'une périodicité journalière, les x et les y seraient constants, aux fluctuations aléatoires près, ce qui se traduirait par une corrélation nulle.

S'il existait une tendance générale, ascendante ou descendante, les x et les y augmenteraient ou diminueraient conjointement. On aurait donc une corrélation positive. Il en serait de même dans l'hypothèse d'une parturition cyclique s'étalant sur plusieurs jours. On pourrait alors assimiler la périodicité journalière à une série de vagues courtes portée par une longue houle : sur chaque vague la position de x par rapport à y ne serait pas modifiée.

En fait, on constate qu'il y a entre x et y une corrélation négative très hautement significative ($r = -0,47$; d.l. = 44) : quand la microfilarémie du matin augmente par rapport à la moyenne, celle de l'après-midi a tendance à diminuer. Il pourrait simplement s'agir d'un

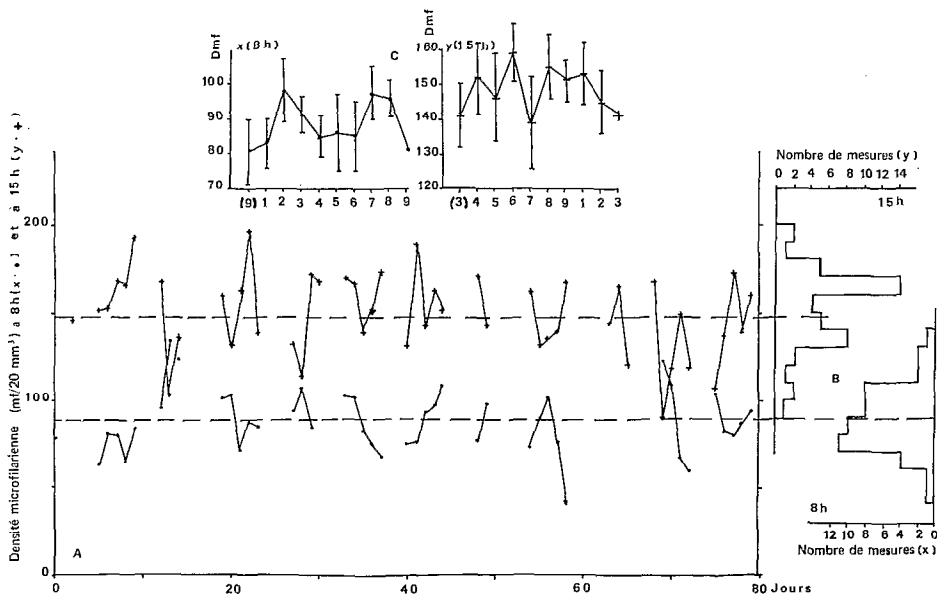


Fig. 8. — A : Evolution de la microfilarémie chez E.T. au cours de prélèvements réalisés les jours ouvrables à 8 heures et à 15 heures. — B : Histogramme de fréquence des deux séries de mesures. — C : « Motifs de base », obtenus en faisant la moyenne des mesures espacées de 9 jours.

mécanisme compensateur : des causes accidentelles ou systématiques (repos hebdomadaire du volontaire) provoquant une variation anormale des microfilaraires apparaissant le matin, seraient suivies d'une variation en sens inverse l'après-midi. Dans le premier cas, les fluctuations pour les x ou pour les y au cours des jours successifs seraient indépendantes. Dans le second cas, on devrait observer pour les x ou les y une fluctuation périodique hebdomadaire. Enfin, dans le cas où ces variations sont dues à l'existence d'une composante circadienne, on devrait également observer un phénomène cyclique au cours des jours successifs, mais cette fois de période quelconque, correspondant aux intervalles nécessaires pour que le biorythme soit à nouveau en phase avec les prélèvements espacés de 24 heures. Pour rechercher une éventuelle périodicité, nous avons pris successivement les observations tous les n jours (n allant de 3 à 10 jours) et nous en avons calculé les moyennes et les variances; puis, pour chaque valeur de n , nous avons testé s'il existait une différence significative entre le minimum et le maximum observé, ce qui révélerait un phénomène périodique.

Quand on compare les différents jours de la semaine ($n=7$), on trouve pour les observations du matin une différence juste significative ($t=2,36$; 16 d.l. $P=0,05$) entre le mardi ($\bar{x}=96 \pm 6,2$) et le jeudi ($\bar{x}=80 \pm 3,9$) mais les variances ne sont pas homogènes pour tous les points. On observe pour les y une variation inverse, mais la différence entre les extrêmes n'est pas significative

($t=1,66$; 17 d.l.; $P=0,15$); comme pour les x , il n'y a pas d'homogénéité des variances.

Les essais de périodes inférieures à 7 jours ne donnent une fluctuation très hautement significative que quand $n=5$; pour les x , le maximum est de $99 \pm 6,5$ et le minimum de $79 \pm 4,1$ ($t=3,17$, 15 d.l.; $P < 0,01$). Pour les y , on a respectivement $154 \pm 7,8$ et $136 \pm 6,5$ ($t=2,88$; 19 d.l.; $P=0,01$). De plus, les variances se montrent homogènes.

Tous les essais de périodes supérieures à 7 jours sont significatifs, à la fois pour les x et les y . Pour $n=8$, la courbe obtenue est unimodale. Pour $n=9$, elle est bimodale et composée de 2 oscillations d'amplitude et de périodes analogues (fig. 8 C). Pour $n=10$, on a également 2 oscillations, mais cette fois très dissymétriques; l'une a une amplitude et une période (7 jours) environ deux fois plus grandes que l'autre (3 jours).

Ces résultats confirment donc l'existence d'une composante circadienne dans les fluctuations de la microfilarémie. Chez E.T. ce biorythme revient en phase par rapport au nyctémère tous les 4,5 jours environ. Notons que, s'il était représenté par une onde sinusoïdale, les points (x , y) correspondants aux jours successifs seraient placés sur une ellipse inscrite dans un carré de demi-côté égal à l'amplitude. Le grand axe de cette ellipse aurait une pente positive ou négative suivant que la période du biorythme serait supérieure ou inférieure à 24 heures.

La corrélation (x, y) étant négative, on peut estimer que la période est de l'ordre de $(4,5/5,5) \times 24 = 19,6$, soit environ 20 heures.

4. DISCUSSION

L'étude chronobiologique des microfilaries polynésiennes permet de penser :

(a) Que la majorité d'entre elles suit un cycle nycthéral dont l'acrophase moyenne est de 16 heures, mais qui peut varier assez largement d'un individu à l'autre. La faible amplitude relative de cette composante qui caractérise cette variété qualifiée de subpériodique, est considérée comme l'indice d'un mélange de génotypes différant quant à leur phase (c'est à dire, par exemple, l'heure de leur libération dans la circulation périphérique).

(b) Qu'une proportion parfois importante de microfilaries fluctue d'une manière circadienne autonome. La période de cette composante ne paraît affectée ni par l'activité de l'hôte, ni par les conditions extérieures. Elle est remarquablement stable, puisqu'elle peut se traduire, pendant plus d'un an, par des variations cycliques apparentes de basse fréquence (21 et 80 jours).

On ne pourra affirmer que la filaire polynésienne constitue une exception que dans la mesure où des expériences comparables auront été accomplies sur d'autres espèces, ce qui n'est pas le cas à notre connaissance. D'ores et déjà, on peut essayer d'examiner les conséquences qu'impliquerait l'hypothèse que les biorythmes circadiens ne sont pas, comme le pense Hawking, très faibles et entièrement dominés par l'hôte (modèle du pendule composé), mais qu'au contraire il s'agit de mécanismes autonomes puissants qui constituent un attribut fondamental de la super-famille des Filarioidea.

4.1. Aspect évolutif

Si on admet, avec Hawking, que le va-et-vient de chaque microfilarie entre les poumons et la périphérie est une nécessité vitale, qui réalise un compromis entre la survie immédiate et la survie de l'espèce, il faut concevoir la périodicité ou la non-périodicité apparente des microfilaries comme un équilibre dynamique, le nombre d'embryons dans les poumons à un moment donné correspondant à la différence entre ceux qui y arrivent et ceux qui en partent.

Si chaque microfilarie a un rythme autonome puissant, le phénomène se traduira par un apériodisme apparent. Les vecteurs ont généralement une activité nycthérale régulière, et les microfilaries ayant la plus faible probabilité de passer chez les vecteurs seront progressivement éliminées. On voit que ce processus sera d'autant plus rapide que la durée journalière d'activité du vecteur,

et que la longévité moyenne des microfilaries seront plus courtes. Une espèce dont les microfilaries sont toutes périodiques, mais déphasées et asynchrones, offrira une faible prise à la sélection naturelle dans la mesure où chaque embryon vivra suffisamment longtemps pour passer chez l'hôte intermédiaire un jour ou l'autre. On devrait observer une corrélation négative entre la longévité des embryons d'une espèce, et l'amplitude de leur périodicité apparente. Bien que la durée de vie des microfilaries n'ait pas été systématiquement étudiée, on dispose d'un certain nombre d'observations qui concordent avec cette hypothèse. Les microfilaries « apériodiques » d'*A. persans* vivent 3 ans (Gonnert, 1942), les microfilaries subpériodiques de *Dirofilaria repens* et de *D. immitis* vivent respectivement 2 ans (Fülleborn, 1929) et plus de 2 mois (Hinman *et al.*, 1934). Pour *W. bancrofti*, les estimations varient entre 70 jours (Rao, 1933), 14 jours (Knott, 1935) et 56 jours (Hairston & Jachowski, 1968). Enfin, la longévité de la forme strictement périodique *Loa loa* est évaluée à 3 jours (Gonnert, 1942).

L'existence de biorythmes autonomes n'est plus une nécessité lorsque les circonstances sont constamment favorables à la rencontre du parasite et de son hôte intermédiaire. C'est le cas, par exemple, lorsque l'hôte est un rongeur aux mœurs régulières (rat du coton, mérion), qui se réfugie chaque jour à la même heure dans son abri, où se trouvent en permanence les acariens vecteurs (*Litosemoides carinii*, *Ornithodoros tartakowskyi*). On peut alors admettre que la sélection ait joué en faveur des parasites dont le biorythme était le plus fortement influencé par un stimulus de l'hôte.

D'une manière générale, la migration massive de microfilaries, synchrones avec les habitudes du vecteur, n'apparaît donc pas comme un « progrès », un mécanisme sophistiqué destiné à promouvoir la plus grande transmission possible du parasite, mais comme le résultat de la sélection, par un vecteur aux activités nycthérales, de structures temporelles circadiennes pré-existantes chez le parasite.

4.2. Possibilité de composantes circadiennes chez les formes périodiques

Si la longévité des microfilaries est suffisamment longue, on conçoit que certains biorythmes circadiens parviennent à se maintenir, dans la mesure où ils reviennent assez fréquemment en phase avec l'activité journalière du vecteur. Ce phénomène permettrait de comprendre certaines anomalies signalées chez la forme périodique de *W. bancrofti*. Par exemple, Cabrera et Rozeboom (1965) observent le cas d'un sujet ne montrant aucune périodicité apparente, alors que 60 autres présentent une fluctuation caractéristique de la variété périodique nocturne. Les résultats de Brengues (1975, pp. 12-15) sont fortement évocateurs de l'intervention d'un biorythme circadien. Au

PÉRIODICITÉ CHEZ LA FILAIRE *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA*

cours de 4 nycthémes consécutifs, il assiste à une modification progressive de l'onde filarienne. D'autre part, une série de 8 prélèvements consécutifs à 21 et 24 h montre un phénomène analogue à celui observé chez E.T., révélant une compensation apparente entre les fluctuations progressives de la première observation par rapport à la seconde de chaque nycthéme. Ces expériences mériteraient d'être approfondies, car elles suggèrent que des biorhythmes autonomes pourraient plus généralement être mis en évidence s'ils étaient systématiquement recherchés.

4.3. Migrations océaniques et migrations de microfilaries

À l'exception de Belkin (1962), la plupart des auteurs (Buxton, 1928; Mattingly, 1965; Schacher & Geddawi, 1969) s'accordent à considérer que la forme polynésienne subpériodique de *W. bancrofti* dérive de la forme périodique. Ils sont probablement influencés par le fait que le peuplement de la Polynésie était considéré comme très récent, alors que l'éléphantiasis fut décrit en Inde 6 siècles avant notre ère (Raghavan, 1957). Il est cependant très probable (Rozeboom, 1969; Laurence, 1970) que le parasite responsable en Inde n'était pas *W. bancrofti*, mais *B. malayi*.

D'après notre hypothèse schématisée par la fig. 9 l'évolution d'une forme apériodique ou subpériodique

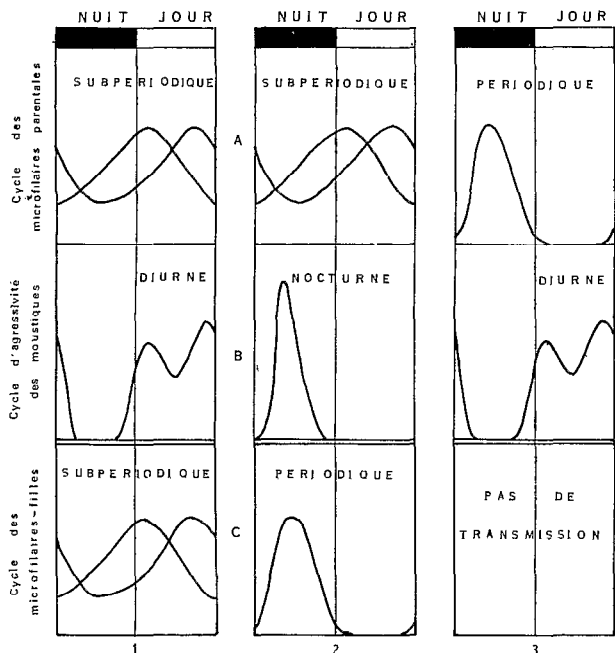


Fig. 9. — Hypothèse sur le devenir de microfilaries subpériodiques ou périodiques en fonction du cycle d'agressivité nycthéral du vecteur en présence.

vers la périodicité stricte ne pose pas de problème, puisqu'elle peut résulter d'un banal processus de sélection. Par contre, l'évolution inverse est plus difficile à envisager, car une périodicité stricte indique que de nombreux génotypes ont été éliminés, qui ne pourront réapparaître qu'à l'occasion de mutations. D'autre part, il faut tenir compte de la très faible efficacité de la transmission de cette affection : pour Hairston et de Meillon (1968), il faut quelque 15 000 piqûres infectantes pour obtenir un ver femelle fécond de *W. bancrofti*. La filaire polynésienne devrait donc encore montrer une forte tendance nocturne et il faudrait s'étonner, avec Schacher et Geddawi (1969), « that adaptation and survival of the species could have occurred so quickly and so completely ».

En fait, plusieurs arguments d'ordre épidémiologique, faunistique et historique plaident en faveur d'une origine polynésienne de la filariose de Bancroft.

L'existence pré-européenne de la filariose en Polynésie ne fait aucun doute. Aussi bien les témoignages des premiers explorateurs (Laurence, 1968) que ceux des premiers européens résidant sur place et unanimement considérés comme des observateurs dignes de foi le confirment (J. Morrison; M. Rodriguez). Seuls quelques archipels en sont exempts, soit en raison de leur climat trop froid (Nouvelle-Zélande, Ile de Pâques), soit parce que leur isolement relatif n'a pas permis l'introduction du vecteur (Hawaii). C'était également probablement le cas des Marquises, où le vecteur, puis le parasite, sont d'introduction très récente (Rosen, 1956; Lavondes & Pichon, 1971). Alors qu'ailleurs dans le monde la filariose de Bancroft a une répartition discontinue, en foyers, sa répartition en Polynésie est remarquablement homogène : elle a pu s'établir partout où le vecteur principal (*Aedes polynesiensis*) existe, ce qui prouve une excellente adaptation.

La région austronésienne, qui comprend le Sud-Est asiatique, la Malaisie, l'Indonésie et les Philippines, est le berceau de nombreuses espèces végétales et animales. On y rencontre une grande diversité de filaires (travaux d'Edeson, Wharton *et al.*) *W. bancrofti* est étroitement apparentée à *Brugia malayi*, qui parasite l'homme et divers animaux, et qui est elle-même étroitement apparentée à d'autres filaires parasites de carnivores sauvages (Wharton, 1963).

Avec Rozeboom et Cabrera (1966) et Laurence (1968), on peut admettre que l'ancêtre de *W. bancrofti* est originaire des forêts marécageuses d'Austronésie, où elle avait une biologie comparable à la variété subpériodique de *B. malayi* : hôtes humains et animaux, périodicité faible et irrégulière due à une transmission par des vecteurs piquant nuit et jour, comme des *Mansonia* ou des *Aedes* (*Finlaya*). Mais actuellement, *W. bancrofti* se distingue de ses parentes austronésiennes par le fait qu'elle est strictement inféodée à l'homme (Edeson & Wharton, 1958) : aucun réservoir animal n'a été rencontré, et de nombreuses tentatives d'infections expérimentales ont

échoué. Cette particularité peut s'expliquer aisément si on imagine que l'ancêtre de *W. bancrofti* a été exporté pendant longtemps dans une île océanique dépourvue d'hôte potentiel autre que l'homme, où le parasite perdit sa capacité d'infecter ses hôtes animaux antérieurs. Une circonstance hautement favorable paraît être que l'individualisation de *W. bancrofti* a accompagné celle de la race polynésienne dont on peut retracer actuellement les étapes avec une certaine précision (Garanger, 1972; Dubois, 1977).

Ce phénomène semble avoir été provoqué par le long isolement dans les îles de la Polynésie occidentale (Fidji, Samoa et Tonga, où on a découvert des poteries (lapita) antérieures à 1 200 avant J.C.), d'éléments originaires de l'Australonésie et de la Mélanésie. Pendant un millénaire se sont constituées la race, la langue (qui est rattachée aux langues malayo-malgaches) et la civilisation polynésiennes. Il convient de signaler que le parasite rencontra sur place des vecteurs endémiques, les *Aedes* (*Finlaya*) du groupe *kochi*, qui sont très efficaces (Ramalingam & Belkin, 1964) et sont proches de son vecteur ancestral (Ramalingam, comm. pers.). Peu à peu, le parasite a pu s'adapter aux *Aedes* (*Stegomyia*) du groupe *scutellaris*, dont la spéciation s'est effectuée au gré des voyages océaniques. Les expériences de Laurence et Pester (1967) prouvent que ce phénomène peut être assez rapide.

Vers le début de notre ère, il se produisit un véritable éclatement. Ceux qui étaient devenus des Polynésiens partirent pour de lointaines expéditions vers toutes les directions. Emportant avec eux leur « complexe parasitologique » (Gaillard, 1948) (le parasite et son vecteur), ils peuplèrent la Polynésie orientale. D'autres partirent vers la Mélanésie, se mêlant aux populations locales et y fondant diverses colonies. Le parasite y rencontra de nouveaux vecteurs, les *Anopheles*, que leur nombre ou d'autres caractères (longévité, puissance de vol), rendait plus compétitifs. La brève période d'activité nocturne de ces moustiques sélectionna une souche strictement périodique chez le parasite. Puisque leurs extraordinaires dons de navigateurs permirent sans doute aux Polynésiens d'atteindre l'Amérique et, d'en rapporter la patate douce (Barbera & Kirch, 1973), il est permis de penser que certains s'aventurèrent vers l'Ouest, bien au-delà de la Mélanésie, peut-être même jusqu'en Inde (Chatterjee, 1951) en qui certains pensent reconnaître l'Hawaïki, le paradis originel, de la mythologie polynésienne.

Divers arguments de navigation vont à l'appui de cette thèse (Robinson, 1975). De tels « retours » permettraient de rendre compte de l'existence de quelques foyers du Sud-Est Asiatique où la filariose a conservé son caractère subpériodique, comme chez certains peuples montagnards du Viêt-Nam, d'origine malayo-polynésienne (Canet, 1950), ou dans les îles Nicobar (Aikat & Das, 1976). Ces étonnants voyages, de même que l'extrême plasticité de *W. bancrofti* vis-à-vis des espèces les plus diverses de vecteurs, permettraient d'expliquer la vaste répartition de

ce parasite par rapport à ses cousins, qui ne sont guère éloignés du berceau australonésien.

4.4. Hypothèse sur le mode d'action de la di-ethyl-carbamazine (D.E.C.)

Admettre que l'activité périodique régulière, synchronisée ou non, est un caractère fondamental des microfilaires conduit à envisager qu'il est important, voire vital, pour chacune d'entre elles de se trouver à un moment donné, à un endroit précis. Les microfilaires dont le biorythme est égal à 24 heures ou celles qui ont perdu toute autonomie retrouveront à peu près les mêmes conditions chaque jour à la même heure. Celles qui disposent d'un biorythme indépendant de 24 heures prennent des repères sur le ou les synchroniseurs d'ambiance de l'hôte et réajustent progressivement leurs besoins. Il s'agit d'une situation analogue à celle des oiseaux migrateurs, dont le biorythme est circannuel.

Cette hypothèse permettrait d'expliquer les résultats généralement décevants des essais de transfusion. En effet, on retrouve rarement plus de 10 % des microfilaires que l'on a injectées à un nouvel hôte (Knott, 1935; Hawking, 1953). La disparition brutale des microfilaires pourrait être attribuée à un dérèglement de leur comportement en face de circonstances brutales et « inattendues », constituées par le transfert dans un environnement dont les synchroniseurs, les points de repère, sont totalement modifiés. On pourrait alors également réinterpréter l'expérience de transfusion sur un hôte inversé, où Hawking *et al.* (1965) se basent sur la rapide disparition (12 h) du biorythme du donneur, pour conclure que le biorythme endogène des microfilaires est faible et dominé par l'hôte. Les deux vagues successives ne sont peut-être pas produites par les mêmes microfilaires. Celles qui avaient un rythme circadien puissant ont pu être éliminées par les conditions anormales, et remplacées par des microfilaires au rythme moins autonome.

Bien que la D.E.C. soit employée depuis près de trente ans à grande échelle pour lutter contre la filariose, le mode d'action de ce produit demeure mystérieux (Hawking, 1978). On sait qu'il agit peu sur les filaires adultes, et qu'il est essentiellement efficace sur les microfilaires. En outre, plusieurs expériences montrent qu'il n'a pratiquement pas d'action sur les microfilaires *in vitro* (Moreau & Pichon, 1972). On a parlé d'un phénomène d'opsonisation (Brumpt, *in* Moreau & Pichon, 1972) c'est à dire d'un déclenchement des processus de défense de l'hôte, mais peut-être ceux-ci sont-ils en fait consécutifs à une fragilisation des microfilaires, directement ou indirectement provoquée par la D.E.C.

Récemment, Iwamoto (1971) a mis en évidence une nouvelle propriété de la D.E.C. : lorsqu'elle est administrée, même en très faible quantité, pendant la journée à un sujet porteur de microfilaires périodiques nocturnes,

PÉRIODICITÉ CHEZ LA FILAIRE *WUCHERERIA BANCROFTI* VAR. *PACIFICA*

celles-ci sont presque immédiatement libérées dans la circulation périphérique. Ce test de provocation est à présent couramment employé pour le dépistage.

Il convient d'ajouter que la D.E.C. provoque chez l'homme, même non parasité, de légers troubles passagers (sensation de malaise, insomnie ou somnolence, menstruation précoce...) assez comparables à ceux qu'on observe après un vol transméridien, et qui sont provoqués par une désynchronisation des biorythmes circadiens.

De ce qui précède, on peut se demander si la D.E.C. ne serait pas essentiellement un modificateur des systèmes contrôlant les biorythmes des microfilaries et/ou de l'hôte. Pour reprendre l'analogie avec les oiseaux migrateurs, on imagine quels effets catastrophiques aurait une drogue qui les inciterait à gagner les régions tempérées en hiver, ou, ce qui revient au même, qui modifierait profondément certains points de repères temporels (rapport lumière/obscurité, position des étoiles, etc...). Il nous paraît donc intéressant d'étudier l'activité de la D.E.C. sous un angle chronopharmacologique.

Manuscrit reçu au Service des Publications de l'O.R.S.T.O.M. le 21 juin 1979.

RÉFÉRENCES

- AIKAT (T.K.) & DAS (M.), 1976. — A modified statistical method for analysis of periodicity of microfilariae. *Multigr., Org. mond. Santé*, WHO/FIL/76.142, 12 pp.
- BAHR (P.H.), 1912. — *Filariasis and elephantiasis in Fiji*. *J. Lond. Sch. trop. Med. Hyg.*, suppl. 1, 192 pp.
- BARRERA (W. jr.) & KIRCH (P.V.), 1973. — *J. Polynesian Soc.*, 82, 176, cité par DUBOIS (M.J.), 1977.
- BELKIN (J.), 1962. — *The mosquitoes of the South Pacific*. Vol. I. Univ. of Calif. Press., Berkeley, 608 pp.
- BRENGUES (J.), 1975. — *La filariose de Bancroft en Afrique de l'Ouest*. Mémoires O.R.S.T.O.M., n° 79, Paris, 299 pp.
- BRUMPT (E.), 1972. — in MOREAU (J.P.) et PICHON (G.), 1972.
- BUXTON (P.A.), 1928. — *Researches in Polynesia and Melanesia*. *Res. Mem. Lond. Sch. Trop. Med.*, 2, Londres.
- CABRERA (B.D.) & ROZEBOOM (L.E.), 1965. — The periodicity characteristics of the filaria parasites of man in the Republic of the Philippines. *Am. J. Epid.*, 81, 2 : 192-199.
- CANET (J.), 1950. — La filariose humaine en Cochinchine : recherches épidémiologiques en pays Moï. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 43 : 332-354.
- CHATTERJEE (S.), 1951. — Race movements and prehistoric culture in the Vedic age, cité par B. SUBBARAO, 1962, dans *Indian Anthropology*, Asia Publishing House, Madan and Gopala Sarana, Ed., cité par ROZEBOOM (L.E.) & CABRERA (B.D.), 1966.
- DUBOIS (M.J.), 1977. — Le peuplement du Pacifique. *La Recherche*, 8 : 47-66.
- EDESON (J.F.B.), HAWKING (F.) & SYMES (C.B.), 1957. — *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 51, 359, cité par HAWKING (F.), 1967.
- EDESON (J.B.F.) & WHARTON (R.H.), 1958. — The experimental transmission of *Wuchereria* infections from man to various animals in Malaya, *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 52, 25.
- EDGAR (S.A.), BEYE (H.K.) & MILLE (R.), 1952. — A preliminary report on a « periodic tendency » of microfilariae of *W. bancrofti* observed in Tahiti, French Oceania. *Amer. Jour. Trop. Med. Hyg.*, 1 : 1009-1019.
- EYLES (D.E.), HUNTER (G.W.) & WARREN (V.G.), 1947. — The periodicity of microfilariae in two patients with filariasis acquired in the South Pacific. *Amer. J. trop. Med.*, 27 : 203-209.
- FÜLLEBORN (F.), 1929. — in : *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 3e Ed., Jena, cité par HAWKING (F.), 1953.
- GAILLARD (H.), 1948. — *Conférence sur la Filariose*. Imprimerie du Gouvernement, Papeete, Tahiti, 15 pp.
- GARANGER (J.), 1972. — Archéologie et mise en place des populations de l'Océanie, in *Ethnologie régionale 1* — Encyclopédie de la Pléiade, Paris, 1608 pp.
- GERMAIN (M.), EOZAN (J.P.), FERRARA (L.), BUTTON (J.P.), 1973. — Données complémentaires sur le comportement et l'écologie d'*Aedes africanus* dans le nord du Cameroun. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd., et Parasitol.*, vol. XI, n° 2 : 127-146.
- GONNERT (R.), 1942. — *Zbl. Bakt.*, 149, 75, cité par HAWKING (F.), 1953.
- HAIRSTON (N.G.) & JACHOWSKI (L.A.), 1968. — Analysis of the *Wuchereria bancrofti* population in the people of American Samoa. *Bull. Org. mond. Santé*, 38 : 29-59.
- HAIRSTON (N.G.) & DE MEILLON (B.), 1968. — On the inefficiency of transmission of *Wuchereria bancrofti* from mosquito to human host. *Bull. Org. mond. Santé*, 38 : 935-941.
- HARINASUTA (C.), SUCHARIT (S.), DEESIN (T.), SURATHIN (K.) & VUTIKES (S.), 1970. — Bancroftian filariasis in Thailand, a new endemic area. *South east Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth*, 1, 2 : 233-245.
- HARKER (J.E.), 1961. — *Ann. Rev. Ent.*, 6, 131, *ibid.*
- HAWKING (F.), 1953. — The periodicity of microfilariae. III. Transfusion of microfilariae into a clean host. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 47, 1 : 82-83.
- HAWKING (F.), 1964. — Advances in filariasis, especially concerning periodicity of microfilariae. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 58, 9-21, discussion : 22-25.
- HAWKING (F.), 1967. — The 24 hour periodicity of microfilariae : biological mechanisms responsible for its production and control. *Proc. Roy. Soc., B*, 169 : 59-76.
- HAWKING (F.), 1975. — Circadian and other rhythms of parasites. *Advances in Parasit.*, 12 : 123-182.
- HAWKING (F.), 1978. — Diethylcarbamazine. A review of the literature. *multigr., Org. mond. Santé*, WHO/ONCHO/78.142, 82 pp.
- HAWKING (F.) & CLARK (J.B.), 1967. — The periodicity of microfilariae. XIII — Movements of *Dipetalonema witei* microfilariae in the lungs. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61, 6 : 817-826.

- HAWKING (F.) & DENHAM (D.A.), 1971. — The distribution of human filariasis throughout the world. Part. I — The Pacific Region, including New Guinea. *Multigr. Org. mond. Santé*, WHO/FIL/71.94.
- HAWKING (F.) & THURSTON (J.P.), 1951. — The periodicity of microfilariae. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 45 : 307-340.
- HAWKING (F.), WORMS (M.J.) & WALKER (P.J.), 1965. — The periodicity of microfilariae. IX — Transfusion of microfilariae (*Edeson filaria*) into monkeys at a different phase of the circadian rhythm. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 59, 1 : 26-41.
- HINMAN (E.H.), FAUST (E.C.) & DE BAKEY (M.E.), 1934. — *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.*, 31, 1043, cité par LANE (C.), 1948.
- IWAMOTO (I.), 1971. — Effect of diethylcarbamazine on microfilarial rhythm of *W. bancrofti*, *Trop. Med.*, 13 : 1-6.
- IYENGAR (M.O.T.), 1954. — Rapport préliminaire au sujet d'une enquête sur la filariose en Nouvelle-Calédonie. *Multigr. Comm. Pac. Sud, Nouméa*, 6 pp.
- JACHOWSKY (O.), 1954. — Filariasis in American Samoa. V. Bionomics of the principal vector, *Aedes polynesiensis* Marks — *Amer. J. Hyg.*, 60, 2 : 186-203.
- KNOTT (J.), 1935. — The periodicity of the microfilariae of *Wuchereria bancrofti*. Preliminary report of some injection experiments. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 29, 1 : 59-64.
- LANE (C.), 1948. — Bancroftian filariasis. Biological mechanisms that underlie its periodicity and other of its clinical manifestations. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 41 : 717-784.
- LAURENCE (B.R.), 1968. — Elephantiasis and Polynesian Origins. *Nature, Lond.*, 219, 5154 : 561-563.
- LAURENCE (B.R.), 1970. — Problems of the adaptation of filarial worms to their mosquito hosts. *H.D. Srivastava Commemoration Volume*, Lucknow : 9-17.
- LAURENCE (B.R.), 1970. — The Curse of Saint-Thomas. *Med. hist.*, 14, 4 : 352-363.
- LAURENCE (B.R.) & PESTER (F.R.N.), 1967. — Adaptation of a filarial worm, *Brugia patet*, to a new mosquito host, *Aedes togoi*. *J. Helminth*, 41 : 365-392.
- LAVONDES (H.) & PICHON (G.), 1971. — Des « nono » et des hommes. *Bull. Soc. Et. Océaniques*, 15, 6 : 150-168.
- MANSON (P.), 1883. — The *Filaria sanguinis hominis* and certain new forms of parasitic disease. in MANSON-BAHR (P.), 1959.
- MANSON-BAHR (P.), 1959. — The story of *Filaria bancrofti*. Part II. Metamorphosis of *W. bancrofti* in the mosquito and filarial periodicity. *J. trop. Med. Hyg.*, 62 : 85-94.
- MATTINGLY (P.F.), 1962. — Some considerations relating to the role of *Culex pipiens fatigans* Wied in the transmission of human filariasis. *Bull. Org. mond. Santé*, 27 : 569-578.
- MATTINGLY (P.F.), 1965. — The evolution of parasite-arthropod vector systems. in : *Evolution of parasites*, A.E.R. TAYLOR ed. (3rd symp. *Br. Soc. Parasit.*), 29, Oxford : Blackwell, cité par SCHACHER (J.F.) & GEDDANI (M.K.), 1969.
- MOREAU (J.P.) & PICHON (G.), 1972. — Action *in vitro* de la diéthyl-carbamazine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 65 : 98-103.
- PICHON (G.), PERRAULT (G.) & LAIGRET (J.), 1974. — Rendement parasitaire chez les vecteurs de filarioses. *Bull. Org. mond. Santé*, 51 : 517-524.
- PICHON (G.), RIVIÈRE (F.), THIREL (R.), CHEBRET (M.) & TETUANUI (A.), 1979. — Étude de la variabilité dans la mesure de la microfilarémie. (en préparation).
- RAGHAVAN (N.G.S.), 1957. — Epidemiology of filariasis in India. *Bull. Org. mond. Santé*, 16, 553.
- RAMALINGAM (S.) & BELKIN (J.N.), 1964. — Vectors of subperiodic bancrofti filariasis in the Samoan-Tongan area. *Nature*, 201, 105.
- RAMALINGAM (S.), 1968. — The epidemiology of filarial transmission in Samoa and Tonga. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 62, 3, 305.
- RAGEAU (J.), ESTIENNE (J.), 1959. — Enquête sur la filariose à Wallis. *Multigr.*, ORSTOM, Nouméa-Paris, 37 pp.
- REINBERG (A.), 1971. — La chronobiologie. *La Recherche*, 2 : 241-250.
- REINBERG (A.), GHATA (J.), 1964. — *Les rythmes biologiques*. P.U.F., Paris.
- ROBINSON (W.A.), 1972. — *Return to the Sea*. J. de Graff, éd., N.Y., 232 pp.
- ROSEN (L.), 1955. — Observations on the epidemiology of human filariasis in French Oceania. *Am. J. Hyg.*, 61 : 219-248.
- ROSEN (L.), 1956. — Human filariasis in the Marquesas Islands. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 3, 4 : 742-745.
- ROZEBOOM (L.E.) & CABRERA (B.D.), 1966. — Filariasis in the Republic of the Philippines : epidemiology and possible origins. *Acta. Med. Philipp.*, 3, 2 : 112-116.
- SASA (M.) & TANAKA (H.), 1972. — Studies on the methods for statistical analysis of the microfilarial periodicity survey data. *S.E. Asian J. trop. Med. Publ. Hlth.*, 3 : 518-536.
- SCHACHER (J.F.) & GEDDAWI (M.K.), 1969. — An analysis of speciation and evolution in *Wuchereria bancrofti* by the study of nuclear constancy (eutely) in microfilariae. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 63, 1 : 67-82.
- SHARP (G.W.G.), 1961. — *Nature (Lond.)*, 190, 146, *ibid*.
- THORPE (V.G.), 1896. — *Brit. med. J.*, 2, 922, cité par MATTINGLY (P.F.), 1962.
- VANDEN DRIESSCHE (T.), 1971. — Les rythmes circadiens, mécanisme de régulation cellulaire. *La Recherche*, 2 : 255-261.
- WHARTON (R.H.), 1963. — Adaptation of *Wuchereria* and *Brugia* to mosquitoes and vertebrate hosts in relation to the distribution of filarial parasites. *Zoonoses Research*, 2, 1 : 1-12.
- YORKE (W.) & BLACKLOCK (D.B.), 1917. — *Ann. trop. Med. Parasit.*, 11, 127, cité par MATTINGLY (P.F.), 1962.

ANNEXE

Ajustement des fluctuations journalières de microfilariémie à une fonction sinusoïdale (d'après Aikat et Das, 1976).

On suppose que la densité microfilarienne y varie en fonction de l'heure h suivant la relation :

$$y = m + a \cos 15 (h - k)^{\circ} \quad (1)$$

où m , a et k sont respectivement la moyenne, l'amplitude et l'acrophase.

On transforme l'équation (1), qui devient

$$y = m + b \cos 15 h^{\circ} + c \sin 15 h^{\circ} \quad (2)$$

où $b = a \cos 15 k^{\circ} \quad (3)$

$$c = a \sin 15 k^{\circ} \quad (4)$$

de telle sorte que $a^2 = b^2 + c^2$

ou $a = \sqrt{b^2 + c^2} \quad (5)$

et que

$$\text{tang } 15 k = \frac{c}{b} \quad (6)$$

L'estimation des paramètres m , a et k de (1) revient donc à estimer les paramètres de (2), puis à appliquer les relations (5) et (6).

Par la méthode des moindres carrés (Kenney et Keeping, 1951) les estimations de m , b et c sont :

$$m = \frac{\sum y}{n} \quad (7)$$

$$b = \frac{2 \sum y \cos 15 h}{n} \quad (8)$$

$$c = \frac{2 \sum y \sin 15 h}{n} \quad (9)$$

où n est le nombre de mesures régulièrement espacées au cours de l'intervalle de 24 h. Ce nombre doit être pair et au moins égal à 4.