Transmission de la douve du foie. Calcul du R0

P. Auger, A. Boujaoui, M. Khaladi, G. Sallet

IRD
Université Caddi Ayyad Marrakech
UR Géodes
et
Réseau MAT khaladi@ucam.ac.ma

RÉSUMÉ. On construit un modèle de transmission de la douve du foie et on calcule le taux de reproduction de base. Notre modèle confirme la stratégie du parasite

ABSTRACT.

MOTS-CLÉS : transmission, parasitisme, modélisation, taux de reproduction de base

KEYWORDS : Modélisation

1. Introduction

Nous nous intéressons à la modélisation et l'étude d'un modèle de la propagation de la douve du foie (fasciola hepatica). La douve est un parasite qui a la capacité d'endommager et de nuire à des vertébrés. Il se reproduit et se propage, en bénéficiant de deux hôtes : des mollusques d'eau douce (limnée), hôtes intermédiaires dans lesquels il passera par plusieurs stades larvaires et subira une multiplication asexuée, et des vertébrés, hôtes définitifs. L'hôte définitif se contamine en ingérant les végétaux sur lesquels sont fixées les larves parasitaires rejetées par les mollusques. Dans le foie des vertébrés, le parasite continue son développement puis commence à pondre des œufs qui seront expulsés dans les excréments des vertébrés. Ces œufs, après éclosion cherchent des hôtes intermédiaires et le cycle recommence. L'homme intervient dans le cycle parasitaire accidentellement en ingérant les larves métacercaires rejetées par les limnée et enkystées sur les feuilles de végétaux aquatiques (mche, cresson, pissenlit) [1].

Il s'agit d'un problème de santé publique important car il peut arriver que des végétaux contaminés soient commercialisés et affectent des consommateurs, comme cela s'est produit dans le nord de la France au début des années 2000. Les cheptels peuvent aussi être contaminés par le parasite comme cela est le cas pour les bovins dans la région de Marrakech [2]. Malgré l'importance de cette épidémie, à notre connaissance, aucun modèle mathématique n'a pour le moment été réalisé pour modéliser le cycle complet de ce parasite. Le manuscrit propose un modèle original du cycle de vie de ce parasite. Il est organisé de la manière suivante. Dans les deux paragraphes suivants, nous présentons le cycle de vie du parasite et son incidence au Maroc. Le second paragraphe présente le modèle mathématique du cycle parasitaire. Enfin, le troisième paragraphe présente le calcul du seuil épidémique R0. Rappelons à ce stade que lorsque le seuil épidémique est plus petit que 1, l'épidémie disparaît alors que lorsqu'il est supérieur à 1, l'épidémie se propage. Le manuscrit se termine par une conclusion.

1.1. Le cycle du parasite

Les principaux vertébrés touchés par l'infection sont les bovins. L'infection se produit principalement en fin d'été et en automne, elle est très courante dans les prairies. Les zones d'infection sont localisées dans les endroits humides et marécageux : Les rigoles, les résurgences de sources, les bordures de mares et d'étangs, les ruisseaux et les fonds de vallée.

L'infection des prairies est entretenue par les animaux porteurs qui expulsent des oeufs de douves dans leurs fèces [3] du printemps à l' automne. L'expulsion se fait de faon irrégulière en fonction du rythme des vidanges biliaires (de 3000 à 4000 oeufs peuvent tre éliminés quotidiennement par un adulte). Les oeufs de Fasciola hepatica résistent peu de temps au gel, mais peuvent survivre jusqu'à 1 ou 2 ans dans un environnement froid et humide.

Dans le milieu extérieur, un embryon cilié, le miracidium, se développe dans l'oeuf et en sort au bout d'un laps de temps très variable (3 à 6 semaines). Ce miracidium (minuscule larve) de forme triangulaire [5] est capable de nager dans l'eau pour aller à la rencontre de l'hôte intermédiaire : un mollusque d'eau douce, la limnée tronquée (Limnea truncatula)[4], pour poursuivre son évolution. Il meurt au bout de 12 heures environ s'il ne trouve pas d'hôte intermédiaire. Plusieurs stades larvaires se succèdent à l'intérieur des mollusques (sporocystes, rédies puis cercaires) [3], le miracidium pénètre dans la cavité respiratoire du mollusque et se transforme en une masse irrégulière appelée sporocyste.

Le sporocyste donne naissance à des organismes munis d'un tube digestif appelés rédies. Les rédies envahissent l'hépato-pancréas du mollusque, s'y développent et, suivant les conditions climatiques, donnent d'autres rédies (rédies filles). Chaque rédie donne naissance (multiplication asexuée) à une vingtaine d'organismes particuliers : les cercaires. L'infection des mollusques engendre une diminution de leur fécondité. Les cercaires sont éliminées par la limnée lorsque le milieu extérieur est particulièrement humide. Très rapidement les cercaires s'enkystent sur un végétal semi aquatique immergé et se transforment en métacercaires (larve d'une épaisse enveloppe leur permettant de résister dans le milieu extérieur). Leur survie peut durer plusieurs mois (jusqu'à 1 an), elles sont rapidement détruites par un climat chaud et sec [5].
L'hôte définitif se contamine en ingérant les végétaux sur lesquels sont fixées les métacercaires. La larve libérée de sa coque par action des sucs digestifs se transforme en une jeune douvule immature qui entreprend une migration vers le foie en traversant la paroi intestinale, elle se déplace à travers le péritoine vers la capsule de Glisson qu'elle perfore. La jeune douvule traverse le parenchyme hépatique en y créant des lésions avant de s'installer dans les voies biliaires o elle devient adulte 3 mois après la contamination. La longévité des douves adultes est de 3 à 5 ans environ. Les migrations provoquent des lésions du tissu hépatique. Des troubles fonctionnels hépatiques se développent (baisses de rendement des diverses fonctions hépatiques)[4].

1.2. La douve du foie au Maroc

Au Maroc la fasciolose demeure endémique avec une incidence assez importante. Elle touche en moyenne 40 % du bétail : 17 % dans le Haouz de Marrakech, 61 % dans le moyen Atlas et 30 % dans Le Gharb la gestion des communautés rurales souffre du manque à gagner causé par les saisies de foies infectés et des carcasses impropres à la consommation. Le taux de saisie des foies dépasse 29 % dans l'abattoir d'Amizmiz (région de Marrakech) [2]. En général, chez les ruminants, la fasciolose revt une grande importance sur le plan économique car elle provoque des retards de croissance, des baisses de la production lactée, des saisies à l'abattoir et parfois des mortalités.

2. Le modéle

Dans cette partie nous allons écrire les équations modélisant l'évolution et l'infection des hôtes (mollusques et vertébrés), et les équations décrivant l'évolution du cycle de vie du parasite (fasciola hepatica). Elles sont basées sur les hypothèses suivantes :

– La population des mollusques est composée de deux sous populations : les mollusques sains et les mollusques infectés. Leurs évolutions seront décrites par des lois de croissance logistiques. Le taux de mortalité est le même pour les sains et les infectés tandis que la fécondité des infectés est inférieure à celle des sains. Les nouveaux nés sont tous sains (pas de transmission verticale).

– La population des vertébrés est composée de deux sous populations : les vertébrés sains et les vertébrés infectés. Le taux de recrutement est fixe (décidé par le gestionnaire de l'élevage) tandis que la mortalité des infectés est supérieure à celle des sains. Les nouveaux nés sont tous sains (pas de transmission verticale).

– Nous avons découpé le cycle du parasite, suivant les changements de physiologie. Le comportement dynamique prene en compte deux phases : une phase que nous appellerons stade E et qui va de la ponte de l'oeuf jusqu'à la sortie des cercaires du mollusque, cette

phase comporte la multiplication asexuée des meracidiume à l'intérieur du mollusque. La deuxième phase C appelée cercaire va de la sortie de la cercaire du mollusque jusqu'à son ingestion par un vertébré.
Suivant ces hypothèses le modèle s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{V_S} = & \Lambda - \mu_S\, V_S - \beta_1\, C\, V_S \\ \dot{V_I} = & \beta_1\, C\, V_S - \mu_I\, V_I \\ \dot{E} = & \theta_1\, V_I - \mu_E\, E - \beta_2\, E\, (M_S + M_I) \\ \dot{M_S} = & r_S\, M_S + r_I\, M_I - \frac{r_S}{K}\, M_S\, (M_S + M_I) - \beta_2\, E\, M_S \\ \dot{M_I} = & \beta_2\, E\, M_S - \frac{r_I}{K} M_I\, (M_S + M_I) \\ \dot{C} = & \theta_2\, M_I - \mu_C\, C - \beta_1\, C\, (V_S + V_I) \end{cases} \tag{1}$$

V_S désigne les ruminants sains, V_I les ruminants infectés, E le stade correspondant à la phase qui va de la ponte jusqu'à la sortie des cercaires du mollusques, C le stade cercaire, M_S et M_I les mollusques susceptibles puis infectés.
Le recrutement chez les ruminants est représenté par la constante Λ déterminée par le gestionnaire de l'élevage. La mortalité est μ_S pour les susceptibles, le taux de contact entre les cercaires et les ruminants est β_1.
La mortalité chez les ruminants infectés est $\mu_I \geq \mu_S$, $\frac{1}{\mu_E}$ est la durée de vie moyenne d'un œuf dans la nature, β_2 est le taux de contact entre les larves et les mollusques susceptibles et infectés.
La démographie des mollusques est modélisée de faon classique par deux lois logistiques, une pour les mollusques susceptibles et une pour les mollusques infectés dont Les cœfficients sont r_S, r_I et K. Le coefficient K représente la capacité limite du milieu et est supposé être le même pour les mollusques sains et infectés. Seul change le taux de reproduction.
La constante θ_2 est le taux de production des cercaires dans les prairies par le mollusque, $\frac{1}{\mu_C}$ est la durée moyenne de suivie des cercaires dans le milieu extérieur. Quand un cercaire est absorbé par un ruminant (susceptible ou infecté), il disparat du milieu, ce qui explique le terme $-\beta_1\, C\, (V_S + V_I)$ dans la dernière équation.
Le paramètre θ_1 représente l'expulsion des « œufs » par les ruminants.

3. Calcul du taux de reproduction de base

Le nombre de reproduction de base est un des concepts les plus important en épidémiologie [2, 3] . Cette quantité est définie comme le nombre moyen de cas secondaires d'une maladie infectieuse, engendrés par un individu typique dans une population constituée entièrement d'individus susceptibles, durant toute sa période d'infectiosité.
Durant les 20 dernières années, $\mathcal{R}_0$ a été la base de nombreux articles consacrés à la modélisation mathématique des maladies infectieuses. $\mathcal{R}_0$ est un seuil de comportement. Plus précisément si $\mathcal{R}_0 < 1$ alors l'infection ne peut s'établir. Si $\mathcal{R}_0 > 1$ alors l'infection demeure dans la population et donne des états d'endémicité. En un certain sens $\mathcal{R}_0$ donne une idée de l'effort constant qu'il faudra développer pour éradiquer l'infection concernée.

Nous allons utiliser les résultats et techniques de van den Driessche et Watmough [5] pour le calcul de $\mathcal{R}_0$. On considére seulement la dynamique compartiments infectés et infectieux. Pour des raisons de calcul on change l'ordre, on obtient

$$\begin{cases} \dot{V}_I = & \beta_1\, C\, V_S - \mu_I\, V_I \\ \dot{M}_I = & \beta_2\, E\, M_S - \frac{r_I}{K} M_I\, (M_S + M_I) \\ \dot{E} = & \theta_1\, V_I - \mu_E\, E - \beta_2\, E\, (M_S + M_I) \\ \dot{C} = & \theta_2\, M_I - \mu_C\, C - \beta_1\, C\, (V_S + V_I) \end{cases} \tag{2}$$

On appelle $\mathcal{F}(V_I, M_I, E, C)$ tout ce qui rentre dans les compartiments infectés en raison de l'infection

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_1\, C\, V_S \\ \beta_2\, E\, (M_S) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Remarque : les termes $\theta_1\, V_I$ et $\theta_2\, M_I$ sont des termes de transport qui correspondent respectivement à l'excrétion des œufs et des cercaires.
On appelle $\mathcal{V}(V_I, M_I, E, C)$ les autres termes de transferts

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} -\mu_{V_I}\, V_I \\ -\mu_{M_I}\, M_I - \frac{r}{K} M_I\, (M_S + M_I) \\ \theta_1\, V_I - \mu_E\, E - \beta_2\, E\, (M_S + M_I) \\ \theta_2\, M_I - \mu_C\, C - \beta_1\, C\, (V_S + M_I) \end{bmatrix}$$

On note $\bar{V}_S = \frac{\Lambda}{\mu_S}$ et $\bar{M}_S = K$.
L'équilibre sans maladie (DFE en Anglais Disease Free Equilibrium) du système (1) est

$$(\bar{V}_S, 0, 0, \bar{M}_S, 0, 0)^T$$

Le Jacobien F de $\mathcal{F}$ au DFE, avec les coordonnées (V_I, M_I, E, C) s'écrit :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \beta_1\, \frac{\Lambda}{\mu_S} \\ 0 & 0 & \beta_2\, K & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Le Jacobien V de $\mathcal{V}$ au DFE s'écrit :

$$V = \begin{bmatrix} -\mu_I & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -r_I & 0 & 0 \\ \theta_1 & 0 & -\beta_2\, K & 0 \\ 0 & \theta_2 & 0 & -\mu_C - \beta_1\, \frac{\Lambda}{\mu_S} \end{bmatrix}$$

$$-V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\mu_I} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{r_I} & 0 & 0 \\ \frac{\theta_1}{\mu_I(\mu_E+\beta_2\,K)} & 0 & \frac{1}{\mu_E+\beta_2\,K} & 0 \\ 0 & \frac{\theta_2\,\mu_S}{r_I\,(\mu_C\,\mu_S+\beta_1\,)} & 0 & \frac{\mu_S}{\mu_C\,\mu_S+\beta_1} \end{bmatrix}$$

On a

$$-V^{-1}\,F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1\,\Lambda}{\mu_I\,\mu_S} \\ 0 & 0 & \frac{\beta_2\,K}{r_I} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\theta_1\,\beta_1\,\Lambda}{\mu_I\,\mu_S(\mu_E+\beta_2\,K)} \\ 0 & 0 & \frac{\theta_2\,\beta_2\,K\,\mu_S}{r_I\,(\beta_1+\mu_C\,\mu_S)} & 0 \end{bmatrix}$$

D'o

$$\mathcal{R}_0^2 = \left(\rho(-F\,V^{-1})\right)^2 = \frac{\theta_1\,\theta_2\,\beta_1\,\beta_2\,\Lambda\,K}{\mu_I\,\mu_S\,(\mu_E+\beta_2\,K)\,(\beta_1+\mu_C\,\mu_S)\,r_I}$$

Il s'agit bien du taux de reproduction de base. En effet prenons un cercaire au DFE. Sa vie moyenne est $\frac{1}{\mu_C+\beta_1\,\bar{V}_S}$. Il va donc produire $\frac{\beta_1\,\bar{V}_S}{\mu_C+\beta_1\,\bar{V}_S}$ ruminants infectés. Ceux-ci durant leur vie moyenne $\frac{1}{\mu_{V_I}}$ vont produire un nombre d'œufs de parasites égal à

$$\frac{\beta_1\,\bar{V}_S}{\mu_C+\beta_1\,\bar{V}_S}\,\frac{1}{\mu_{V_I}}\,\theta_1$$

œufs. Ceux-ci pendant leur vie moyenne $\frac{1}{\mu_E+\beta_2\,\bar{M}_S}$ vont infectés un nombre de limnées égal à

$$\frac{\beta_1\,\bar{V}_S}{\mu_C+\beta_1\,\bar{V}_S}\,\frac{1}{\mu_{V_I}}\,\theta_1\,\frac{1}{\mu_E+\beta_2\,\bar{M}_S}\,\beta_2\,\bar{M}_S$$

Ces limnées infectées vont produire, pendant leur vie moyenne $\frac{1}{r_I}$, un nombre secondaire de cercaires égal à

$$\frac{\beta_1\,\bar{V}_S}{\mu_C+\beta_1\,\bar{V}_S}\,\frac{1}{\mu_{V_I}}\,\theta_1\,\frac{1}{\mu_E+\beta_2\,\bar{M}_S}\,\beta_2\,\bar{M}_S\,\frac{1}{r_I}\,\theta_2$$

en remplaant $\bar{V}_S$ et $\bar{M}_S$ par leur valeur on retrouve bien le $\mathcal{R}_0^2$ obtenu.

4. Conclusion

Nous avons construit un modèle original de la transmission de *Fasciola hepatica*. Nous avons calculé et interprété le taux de reproduction de base.
Il est connu que le parasite fait baisser la fécondité du mollusque infecté. La formule de $\mathcal{R}_0$ montre que si r_I est grand, alors les mollusques infectés se reproduisent vite, mais cela

diminue leur durée de vie , ce qui n'avantage pas le parasite. La diminution de r_I augmente le taux de reproduction de base et donc celui du parasite. Notre modèle montre bien l'avantage de la stratégie de baisse de fécondité. En perspective, il nous semble important de rechercher des estimations des différents paramètres de notre modéle mathématique, la plupart dentre eux pouvant être trouvés dans la littérature. Nous pourrons ensuite donner une estimation de la valeur du R0 en particulier dans le cas de lépidémie au Maroc. Il sera alors possible de réaliser des simulations numériques du modéle pour diverses situations réelles. Par la suite, nous souhaiterions rechercher des politiques de gestion notamment de contrôle des populations de mollusques ou encore daménagement des systèmes dirrigation des prairies ou paissent les bovins pour diminuer le R0 en deçà du seuil critique de lunité pour éradiquer lépidémie.

5. Bibliographie

N. BEH, *Ministère de la santé, institut de veille sanitaire*, février 2003.

O. DIEKMANN AND J. A. P. HEESTERBEEK, *Mathematical epidemiology of infectious diseases*, Wiley Series in Mathematical and Computational Biology, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2000. Model building, analysis and interpretation.

O. DIEKMANN, J. A. P. HEESTERBEEK, AND J. A. J. METZ, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., 28 (1990), pp. 365–382.

M. E. GHAMIZI, *Les mollusques des eaux continentales du Maroc : systémique et Biologie*, PhD thesis, Université Caddi Ayyad, Marrakech, 1998.

P. VAN DEN DRIESSCHE AND J. WATMOUGH, *reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci., 180 (2002), pp. 29–48.