Modélisation des charges oocystiques : Application à l'étude de l'effet de certains gènes de l'immunité du moustique contre *Plasmodium*

Présenté par

BISSECK BI BELL Dieudonné

en vue de l'obtention du Master de Statistique Appliquée

Sous la direction du:

Pr. Henri GWET

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE POLYTECHNIQUE

Plan

- Problématique
- Données
- Méthodologie
- Résultats
- Conclusion
- Perspectives

Problématique

- Le paludisme : un problème majeur de santé publique en régions tropicales, notamment dans les pays d'Afrique, au sud du Sahara.
- 300 à 500 millions de victimes chaque année dans le monde, et près de 2 millions de décès, principalement des enfants de moins de 5 ans. (Rapport sur le paludisme en Afrique, OMS/UNICEF, 2003).
- De nouvelles stratégies de lutte contre la transmission de cette maladie reposent sur le contrôle génétique de *Anophèle* vecteur de *Plasmodium*. Les données d'une telle étude présentent un marqueur génétique d'un côté, et de l'autre, un décompte d'oocystes présents dans l'abdomen du moustique 7 jours après l'infection.

Problématique

- Les méthodes d'analyse des données les plus utilisées jusqu'à présent sont basées sur des tests de comparaison : Student, Wilcoxon-Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Kolmogorov-Smirnov, test permutationnel de Monte Carlo.
- Or une régression permettrait d'expliquer la variable d'intérêt (la charge oocystique), à partir de certaines covariables comme la gamé-tocytémie du porteur (le vertébré), les gènes inhibés et bien d'autres. D'où la nécessité de trouver un modèle d'ajustement. Et c'est cela la préoccupation principale de notre travail.

Données

sur

- Nous avons utilisé des données réelles d'une étude menée par l'OCEAC, en vu d'évaluer l'effet de certains gènes de l'immunité de *A.gambiae* (Analyse2), ainsi que l'effet de l'injection (Analyse1), sur le développement de *P. falciparum*.
- Des *A. gambiae* originaires des banlieues de la ville de Yaoundé ont été élevés depuis 1988 pour accepter de prendre des repas de sang sur une membrane de parafilm.
- Un prélèvement veineux de sang a été fait sur des enfants de 5 à 12 ans dans les écoles de Mfou, une banlieue située à une trentaine kilomètres de Yaoundé. Ces enfants sont volontaires, naturellement infectés et porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum*.

Données

- Analyse1
  1. Effectifs : 1977 moustiques répartis en 18 replicats ;
  2. Variables : Lacz1, Lacz2, H_2O1, H_202, Ctrl et Nooc (Nombre d'oocystes).
- Analyse2
  1. Effectifs : 1209 moustiques répartis en 16 replicats;
  2. Variables : TEP1, REL1, Cactus, APL, G1, G2, G3, G4, G7, G8, G14 et Nooc.

Méthodologie

- Test permutationnel de Monte Carlo basé sur la statistique de Kolmogorov-Smirnov, pour la comparaison des distributions oocystiques ;
- Ajustement de la charge parasitaire par trois modèles : le modèle de Poisson, le Modèle Binomial Négatif (MBN), et le Modèle de Poisson Généralisé (MPG) ;
- Test d'adéquation du Chi-deux pour juger de la qualité d'ajustement des différents modèles.

Test permutationnel de Monte Carlo

Principe du test

Soient $X_{11}, X_{12}, ..., X_{1n}\ et\ X_{21}, X_{22}, ..., X_{2m}$, deux échantillons (i.i.d), de fonctions de répartitions respectives : F_1 et F_2, continues ou non. Le problème est de tester l'hypothèse

$H0 : F_1 = F_2$ contre $H1 : F_1 \neq F_2$

Test permutationnel de Monte Carlo

Algorithme du test

Soit T la statistique de test choisie sous l'hypothèse $H0$. La procédure du test de Monte Carlo se réalise en quatre étapes :

1. Calculer la valeur T_0 prise par T sur les observations ;
2. Calculer les valeurs $T_1, T_2, ..., T_n$ prises par T sur N permutations des observations ;
3. Soit R_0, le rang de T_0 dans $T_1, T_2, ..., T_n$, une estimation de la valeur-p associée au test de Monte Carlo est :
   - $p_0 = 1 - \frac{R_0 - 1}{N+1}$ (test unilatéral à droite)
   - $p_0 = \frac{R_0}{N+1}$ (test unilatéral à gauche)
4. Prendre une décision en fonction du seuil α choisi.

Test permutationnel de Monte Carlo

Gènes	Lacz1	Lacz2	H_2O1	$H_2 02$
p-values	$1.9.10^{-4}$	$1.9.10^{-4}$	$1.9.10^{-4}$	$1.9.10^{-4}$

Table 1: p-values du test MC.KS : données agglomérées (Analyse1).

Test permutationnel de Monte Carlo

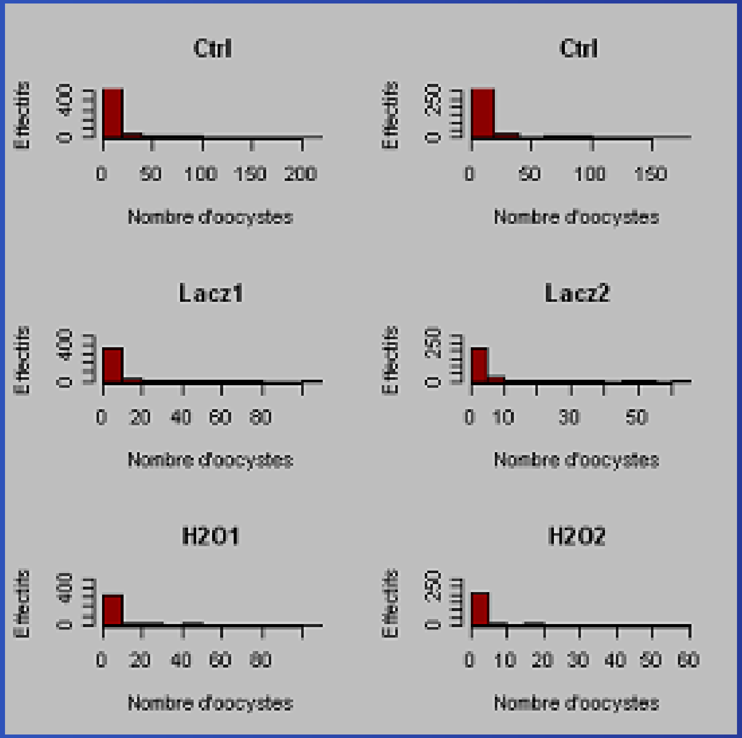


Figure 1: Distribution des oocystes (Analyse1).

Test permutationnel de Monte Carlo

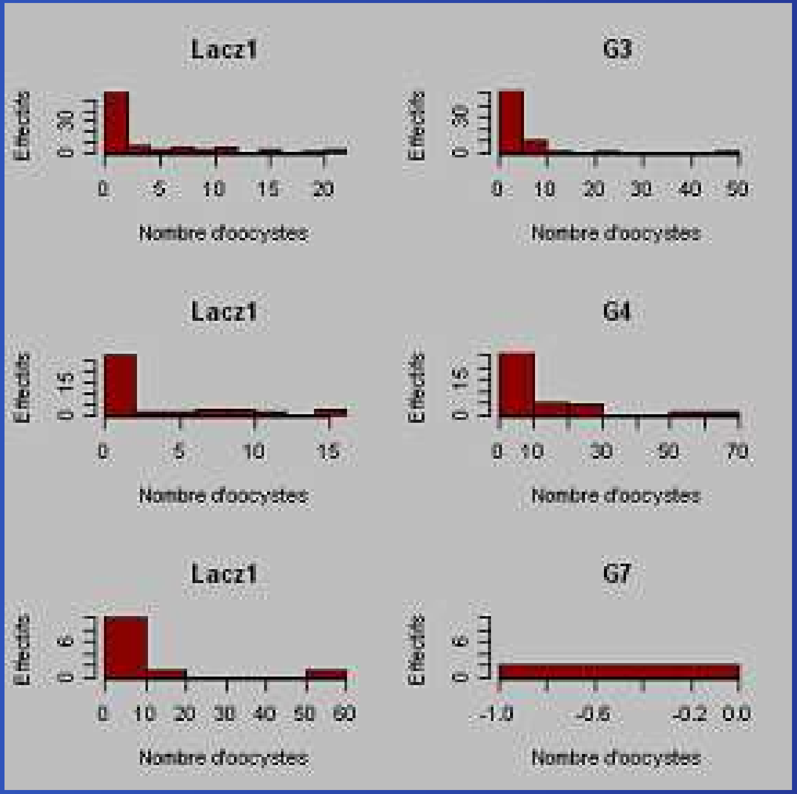


Figure 2: Distribution des oocystes par d'autres gènes (Analyse2).

Test permutationnel de Monte Carlo

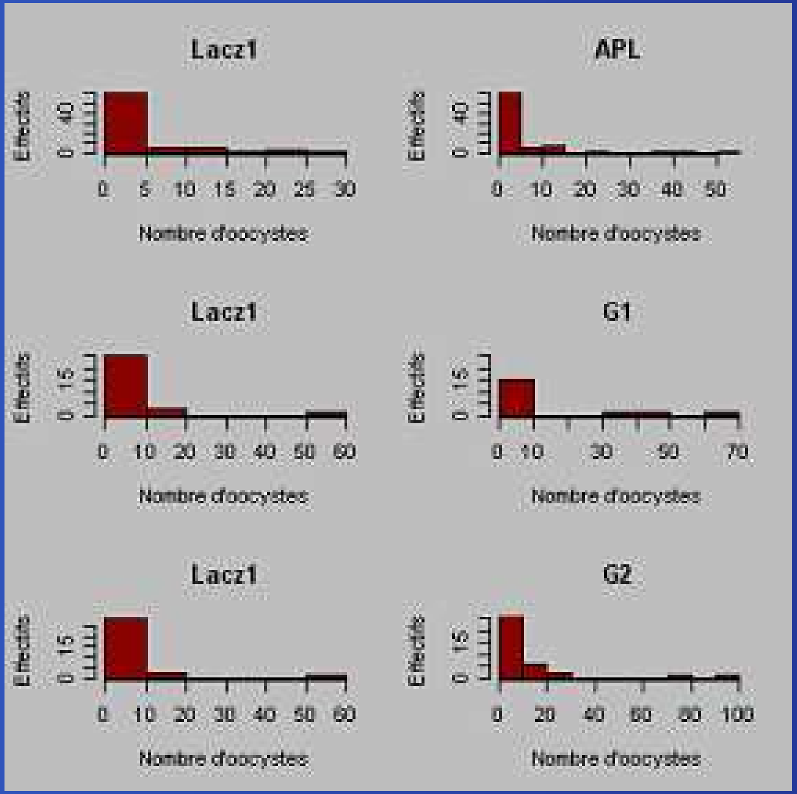


Figure 3: Distribution des oocystes par certains gènes (Analyse2).

Ajustement

Le modèle de Poisson

$$P_r(X = x|\mu) = e^{-\mu}.\frac{\mu^x}{x!}\ ,\qquad x=0,1,2,...,\infty\ ;\qquad (1)$$

- Paramètre : $\mu = \sigma^2 = E(X)$;
- Hypothèse d'homogénéité des données.

Ajustement

Le modèle binomial négatif

$$P_r(X = x|\mu, k) = \frac{\Gamma(\frac{1}{k} + x)}{\Gamma(x+1)\Gamma(\frac{1}{k})} \times \left(\frac{\frac{1}{k}}{\frac{1}{k} + \mu}\right)^{\frac{1}{k}} \times \left(\frac{\mu}{\mu + \frac{1}{k}}\right)^{x}, \qquad (2)$$

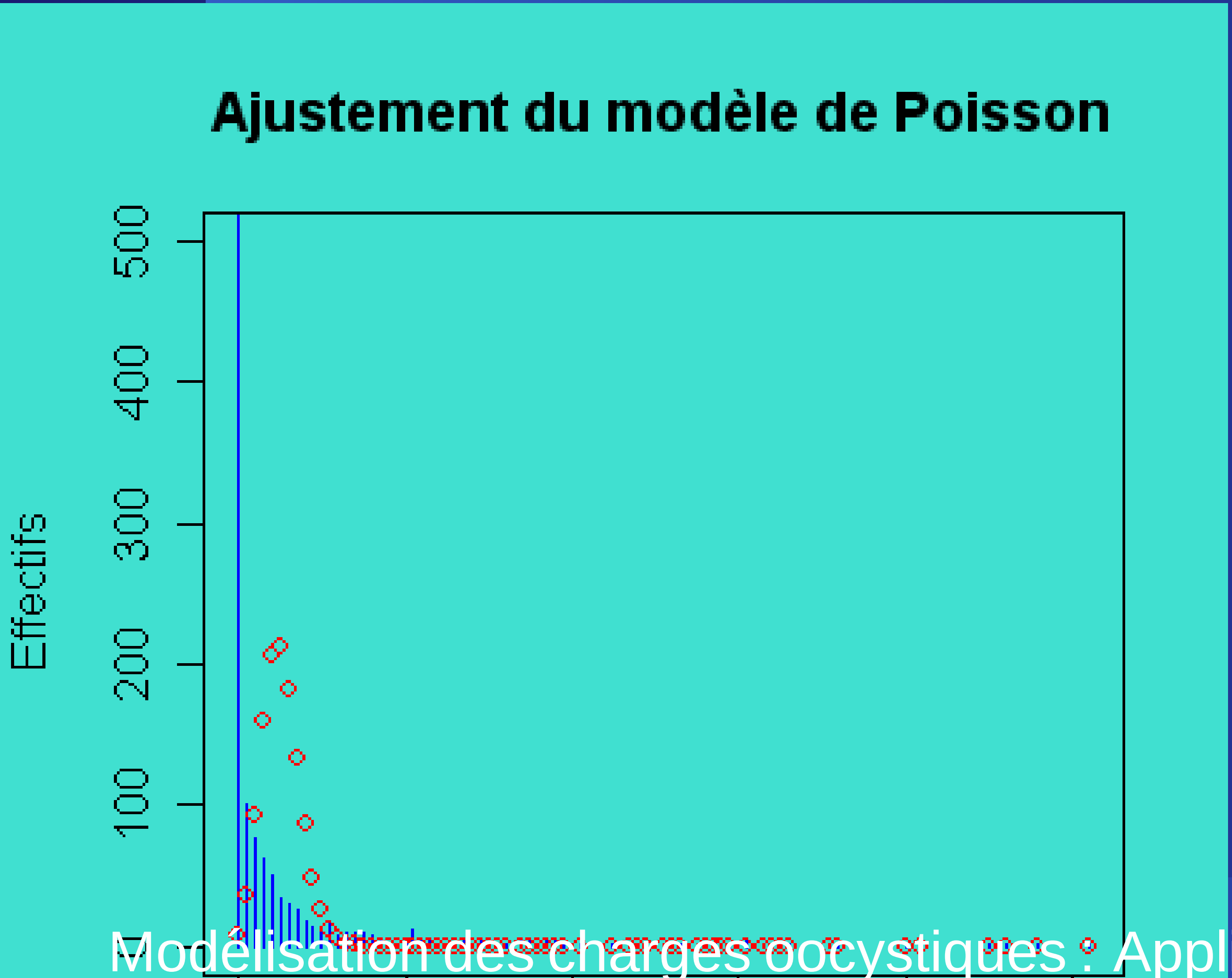
$$x = 0, 1, 2, ..., \infty.$$

Deux paramètres

- $\mu = E[X]$, la moyenne
- $k \in \mathbb{R}$, le paramètre de dispersion tel que : $\sigma^2 = Var(X) = \mu(1 + k\mu)$.

Résultats Ajustement

Gène	Poisson(χ^2)	MBN(χ^2)	MPG(χ^2)
Ctrl	$2.2.10^{-16}$	0.309	7.10^{-8}
Lacz1	$2.2.10^{-16}$	0.272	$4.4.10^{-4}$
Lacz2	$2.2.10^{-16}$	0.682	0.129
H_2O1	$2.2.10^{-16}$	0.541	0.010
H_2O2	$2.2.10^{-16}$	0.489	$5.8.10^{-8}$
TEP1	$2.2.10^{-16}$	0.471	0.125
REL1	$2.2.10^{-16}$	0.877	0.755
Cactus	$2.2.10^{-16}$	0.519	0.283
APL	$1.2.10^{-11}$	0.420	0.382
G1	$2.4.10^{-5}$	0.290	0.479


Ajustement du modèle de Poisson
Effectifs
500
400
300
200
100

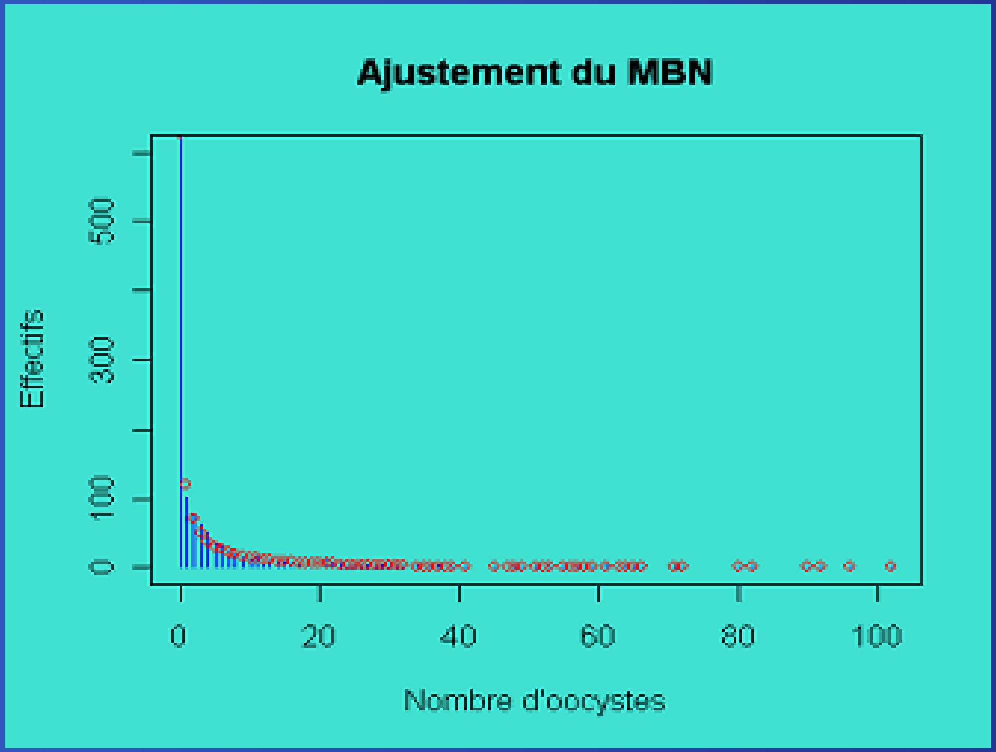
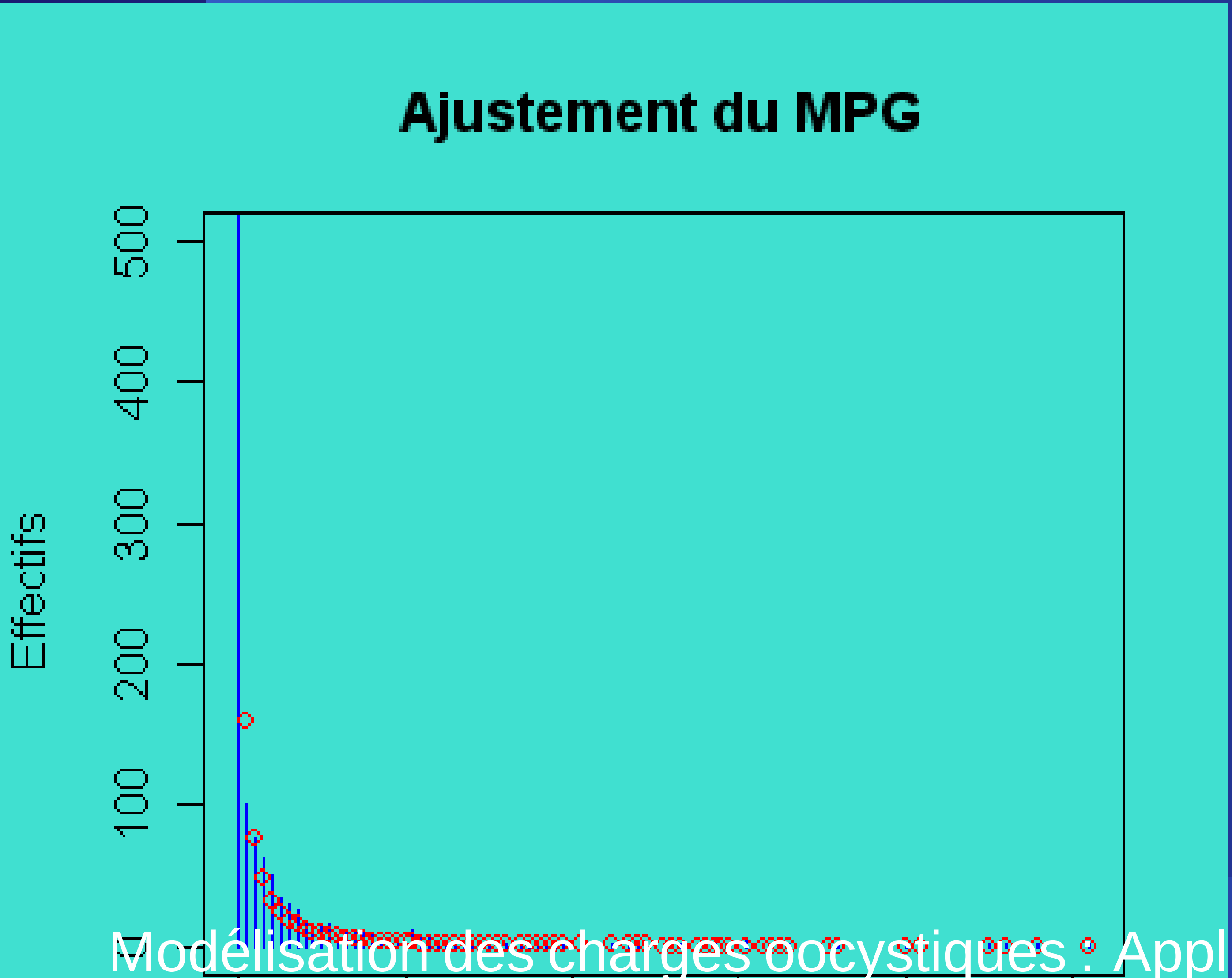


Figure 5: Ajustement du MBN (population2).


Ajustement du MPG
Effectifs
500
400
300
200
100

Résultats

- Nous obtenons que le fait d'injecter une aiguille dans *A. gambiae* a un effet significatif sur son rendement oocystique. En particulier, le développement de *P. falciparum* est ralenti ;
- nous obtenons aussi que, le modèle binomial négatif ajuste significativement les charges oocystiques issues d'une infection expérimentale, ceci dans une interaction *A.gambiae-P.falciparum*.

Conclusion

- Après avoir appliqué les trois modèles, Il apparaît que les résultats obtenus par Pichon et al. sont applicables dans le cas d'infection expérimentale *A. gambiae-P.falciparum*. Et à ce titre, nous pouvons retenir de ce travail que le modèle binomial négatif est le meilleur modèle pour l'ajustement des charges oocystiques aussi bien dans un système d'infection naturelle comme Pichon et al. l'ont trouvé, que dans un système d'infection expérimentale. La seule différence étant que dans ce dernier type d'infection, le paramètre de dispersion n'est pas commun à tous les replicats.
- Il apparaît aussi à travers le test permutationnel de Monte Carlo basé sur la statistique de Kolmogorov-Smirnov, que le fait d'injecter une aiguille dans le moustique inhibe le développement de *P. falciparum*

Perspectives

- Avec la bonne qualité d'ajustement du MBN, nous pensons que pour des recherches futures, on peut tenter une régression avec ce modèle.
- On pouvait découvrir davantage les qualités d'ajustement du modèle de Poisson généralisé ; mais le fait que les données ne présentent que la surdispersion, constitue un obstacle aux interprétations. Et pour ce faire des travaux futures pourront sûrement apporter un plus au présent document.
- Etant donné que l'injection a un effet sur le rendement oocystique, il serait mieux que dans une infection expérimentale, on injecte quand une molécule neutre aux moustiques du groupe contrôle.

Merci pour votre

aimable

attention