

Écologie de la transmission
d' *Echinococcus multilocularis* en Chine:
des données de terrain aux prédictions

Amélie Vaniscotte

Directeur: Patrick Giraudoux

Co-directeur: Francis Raoul

1. Introduction

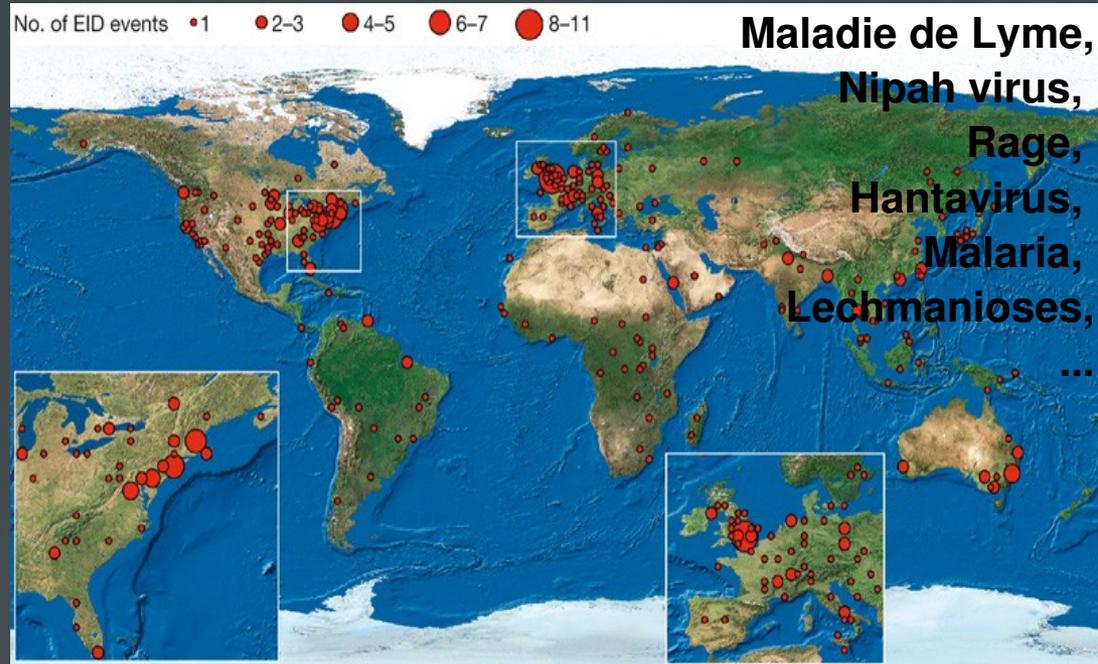
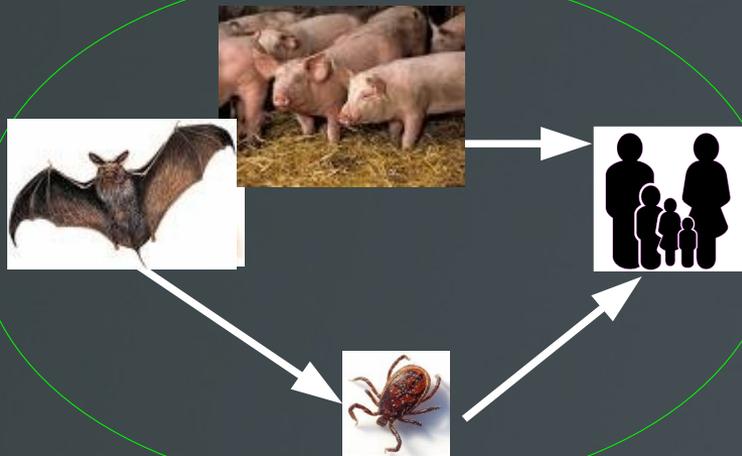
L'éco-épidémiologie: nouveau enjeux et défis

Les maladies infectieuses émergentes

75 % sont des zoonoses

Perturbations anthropiques

Système écologique



335 EIDs de 1940 à 2004

(Jones K et al., 2008)

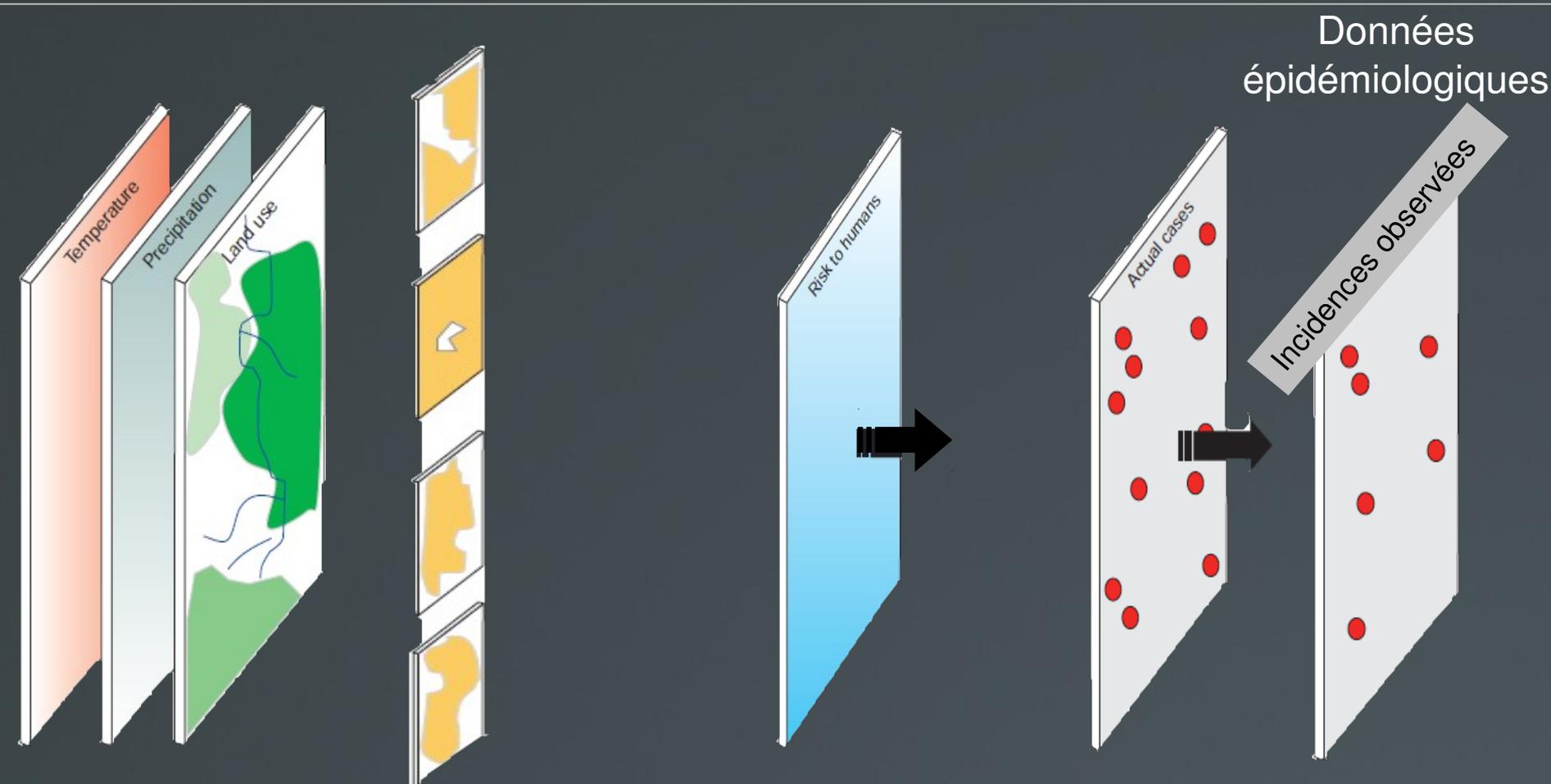
écologie des hôtes/vecteurs



Risque de transmission



L'éco-épidémiologie pour expliquer et prédire le risque écologique de transmission



(D'après Ostfeld et al., 2005)

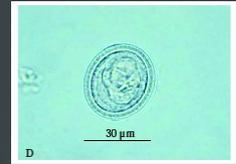
Paramètres écologiques de la transmission

Echinococcus multilocularis (Cl: cestode)

Adulte



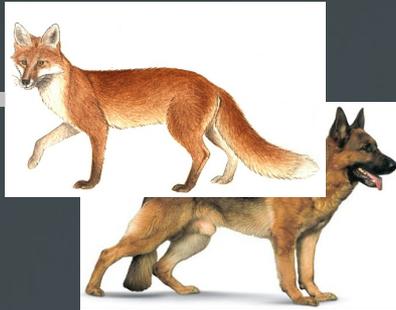
Oeufs



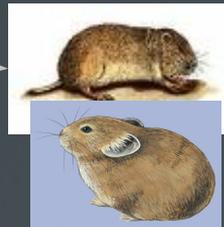
Stades larvaires:
métacestode Protoscolex



Hôte définitif



Hôte intermédiaire



Hôte accidentel



Une zoonose:
L'échinococcose
alvéolaire (EA)

Paramètres écologiques

Densités

(Romig, 2002; Raoul et al., 2003)

Défécation

(Guislain, 2006; Delattre et al., 1990)

Prédation

(Hegglin et al., 2007; Robardet et al., 2008)

Conditions climatiques

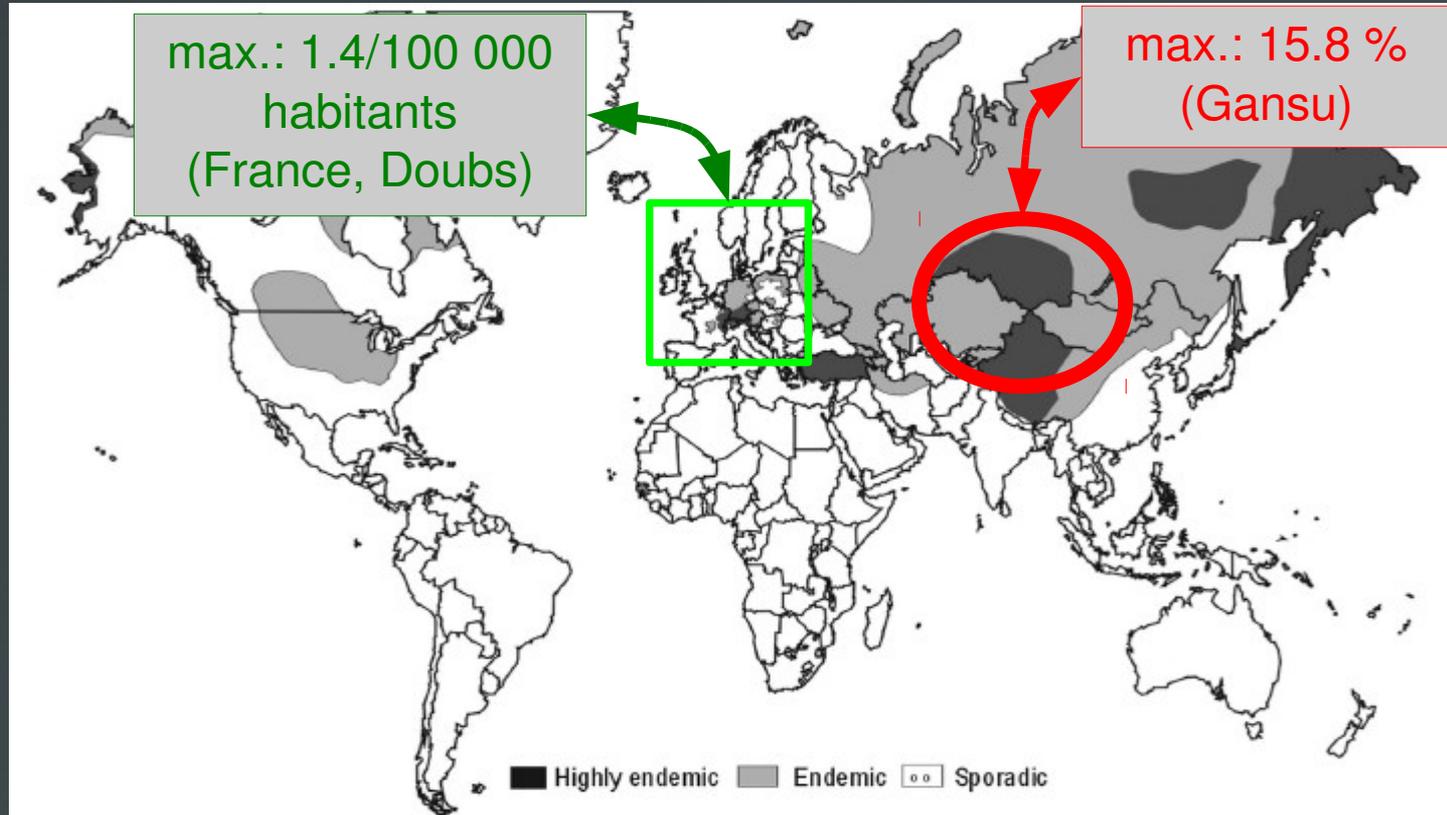
(Veit et al., 1995)

Distributions spatiales, densités,accessibilité

(Giraudoux et al., 1996; Saitoh et Takahashi, 1998; Raoul et al., 2001; Giraudoux et al., 2002)

Comportements

(Kern P et al., 2004; Macpherson C, 2005; Craig et al., 2000)



(Eckert, 2000)

EA négligée des rapports de l'OMS (Patz, 2005; WHO, 2006)

Pourtant, des facteurs d'émergence existent...

Ex: En Europe, Doubs

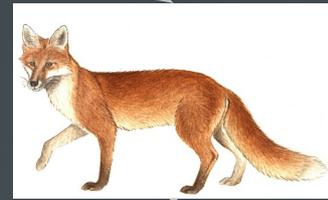


Arvicola terrestris

↗ Densités



↗ transmission



↗ Prévalences
(Raoul et al., 2001;
Pleydell et al., 2004)

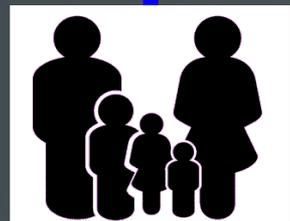


% Prairies permanentes
(Giraudoux et al., 1997)



% habitat optimal
(ROMPA)

PAYSAGE

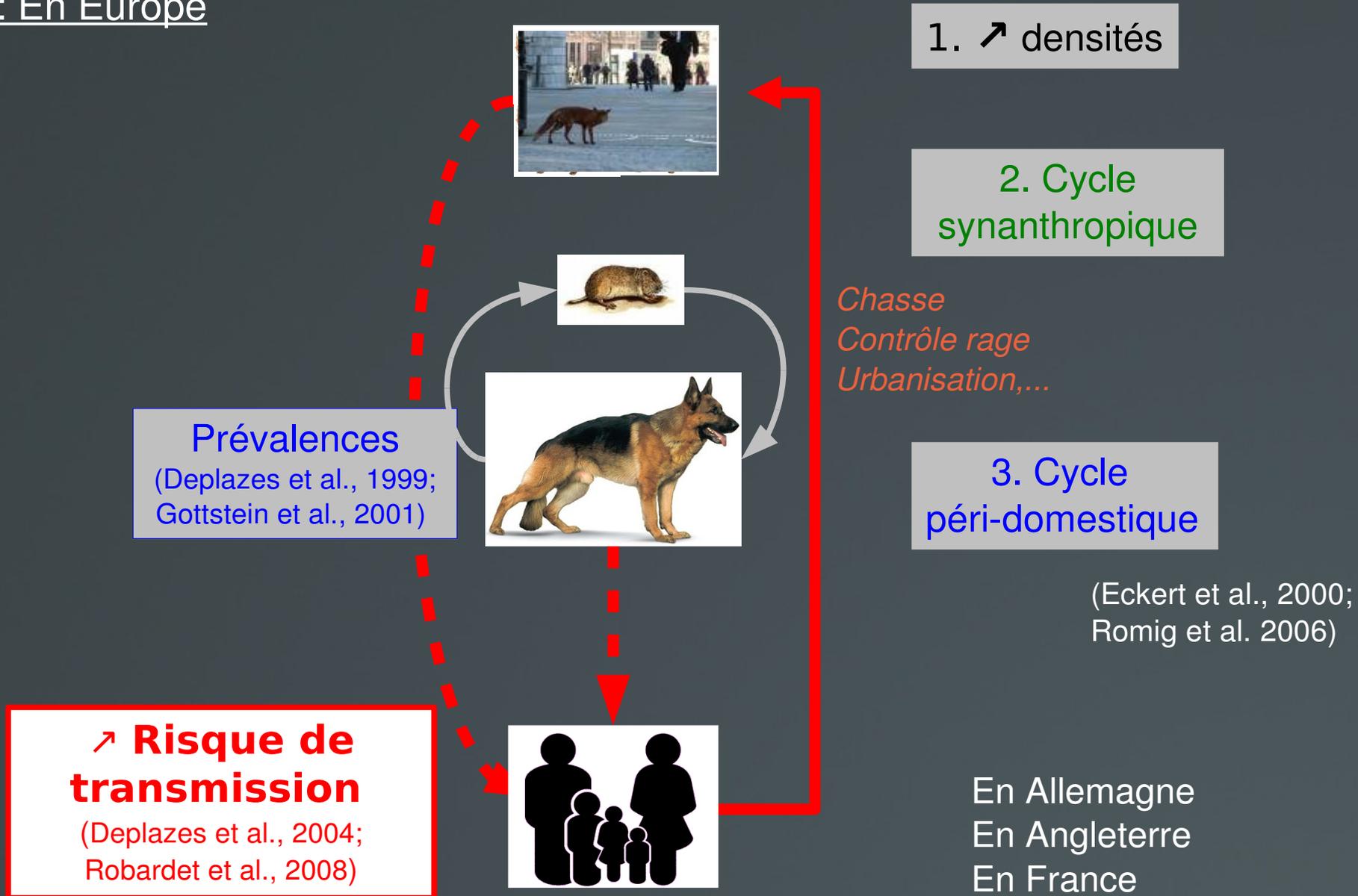


↗ Prévalences



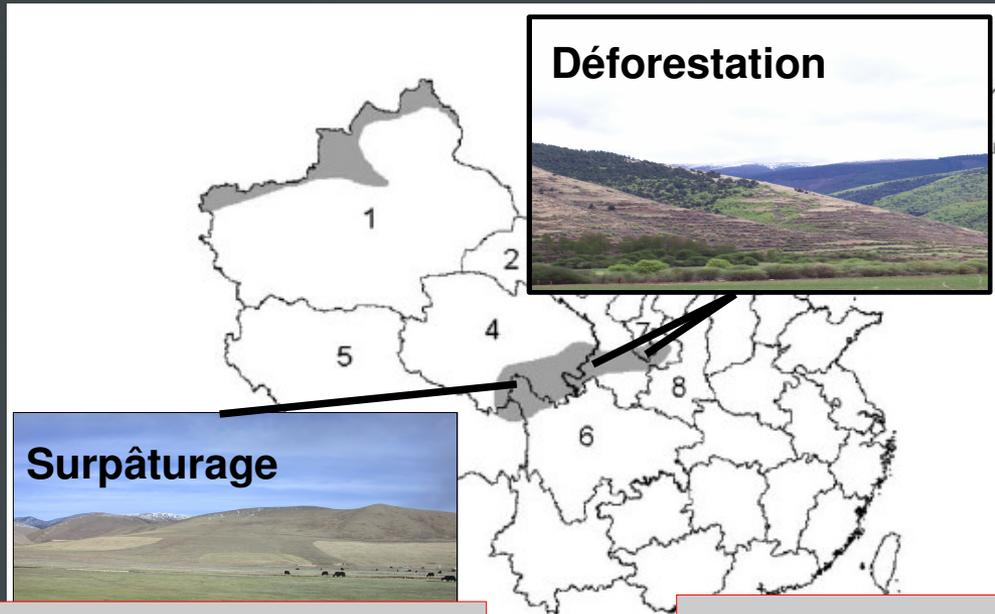
(*)sur 10000
habitants
(Viel et al., 1999;
Giraudoux et al. 2003)

Ex: En Europe



En Chine, AE = problème de santé publique

Perturbations paysagères



Cycle péri-domestique



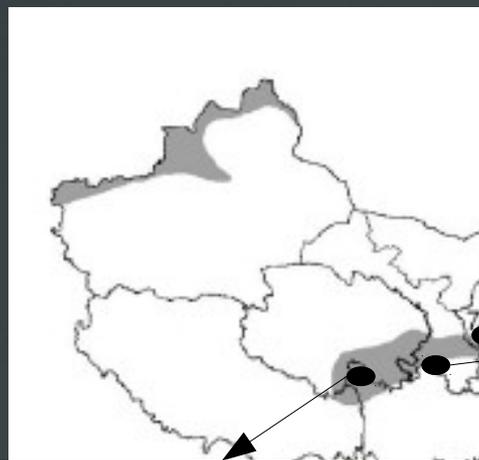
1. Distributions des **espèces** de micro-mammifères

2: Comportements « à risque » des **populations** de chiens domestiques

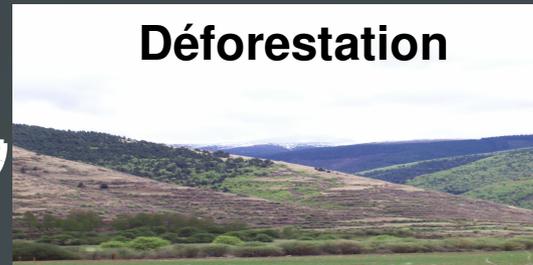
Prévalences humaines

Quantifier et spatialiser les principaux paramètres écologiques des populations hôtes pour *Em*

— — — — — ➔ *Modèle de transmission ?*

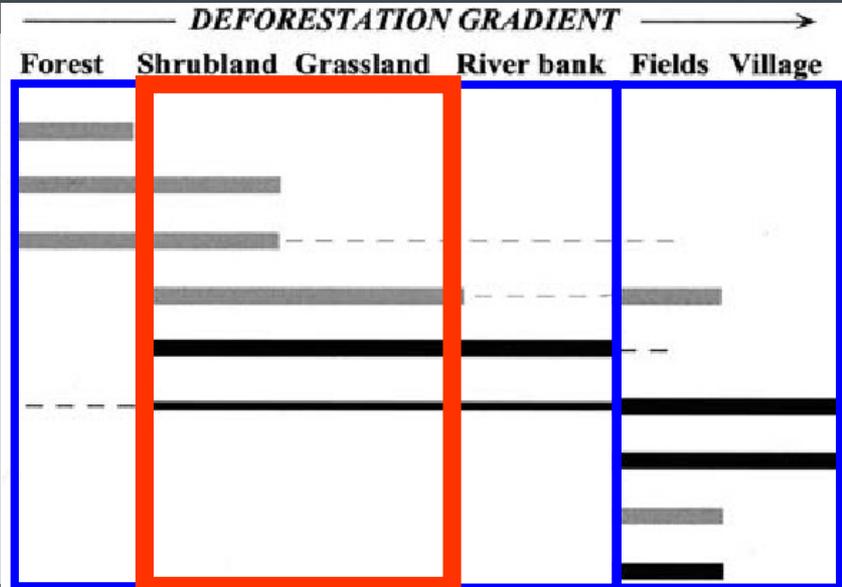


Ningxia:
Apodemus peninsulae
Ochotona sp
Cricetulus sp
Allacta siberica
Dipus sagitta,...



Déforestation

Gansu:
A. draco
N.confucianus
E. setchuanus
A. peninsulae
C. longicaudatus *
M. limnophilus *
A agrarius.
M. fontanieri
T. triton



Plateau tibétain:

Ochotona curzoniae
Ochotona cansus
Microtus limnophilus
Microtus irene
Cricetulus kamensis,....

Assemblages = groupes de transmission

Comment expliquer et prédire les distributions spatiales des **assemblages** de micro-mammifères?

Modélisation spatiale et statistique



Sur le plateau tibétain:

- ✓ Caractère sacré (bouddhisme)
- ✓ Densités importantes



Données épidémiologiques:

1. Prévalences chez l'homme (0% à 14.3%) (Li Tiaoying et al., 2005)
~ Prévalences chez le chien (12 %, CI=13-33 %) (Budke et al., 2004)
2. Facteurs de risque (Craig et al., 2000; Li Tiaoying et al., 2005)
3. Nombre d'infections: 1/1.2 ans (Budke et al., 2005)

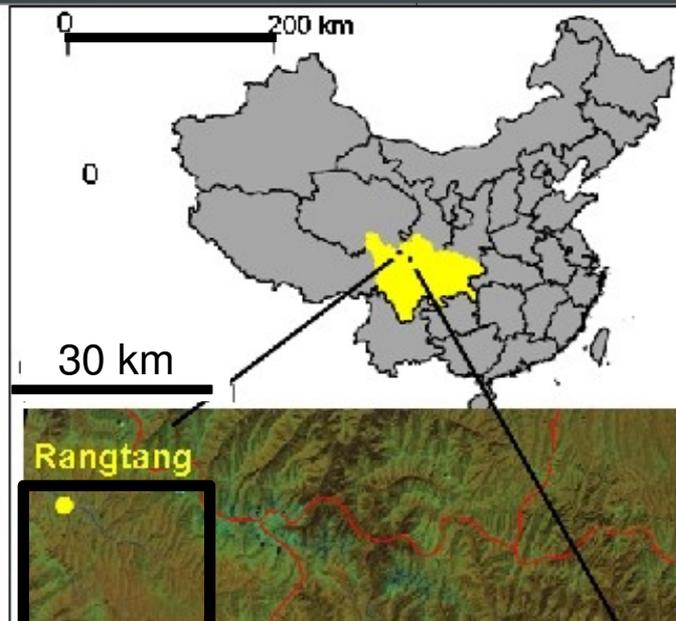
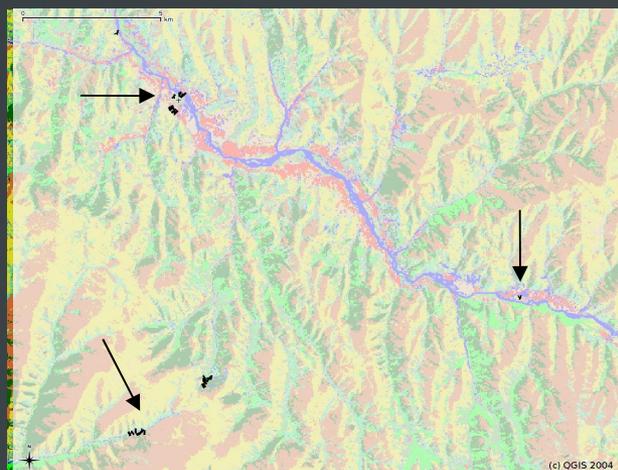
Q2. Quels sont les patrons spatiaux des comportements des chiens domestiques impliqués dans la transmission?

Écologie comportementale

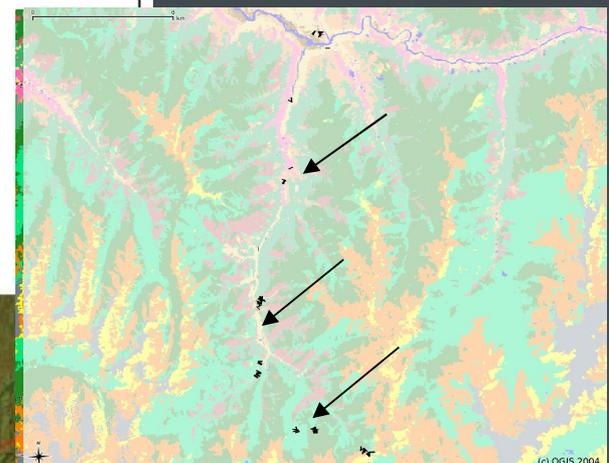
1.

Comment expliquer et prédire les distributions spatiales des assemblages de micro-mammifères?

Rangtang (2005)

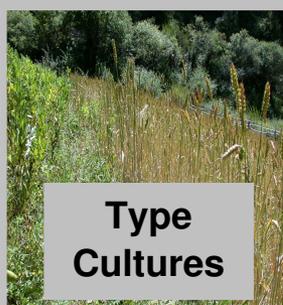


Maerkang (2006)



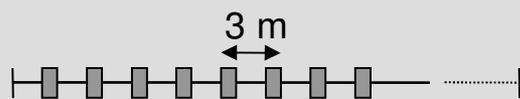
Habitats définis *a priori* : composition/structure végétation

12 habitats à Rangtang



18 habitats à Maerkang

Piégeage standard:



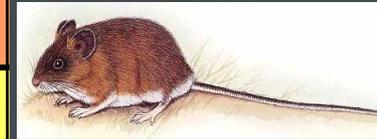
- 1 ligne = 25 pièges
- 2 types de pièges
- pendant 3 nuits

Effort total d'échantillonnage:
8085 nuit-pièges

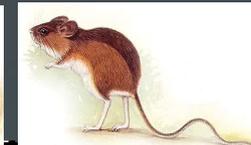
173 individus piégés - 15 espèces - 4 communes aux 2 sites

Rongeurs:

<i>Espèces</i>	<i>Pièges vides</i>	<i>Apodemus peninsulæ</i>	<i>Apodemus latronum</i>	<i>Apodemus draco</i>
Maerkang	4516	3	14	17
Rangtang	3396	68	0	0



<i>Microtus irene</i>	<i>Microtus limnophilus</i>	<i>Micromys minutus</i>
1	0	6
1	13	0



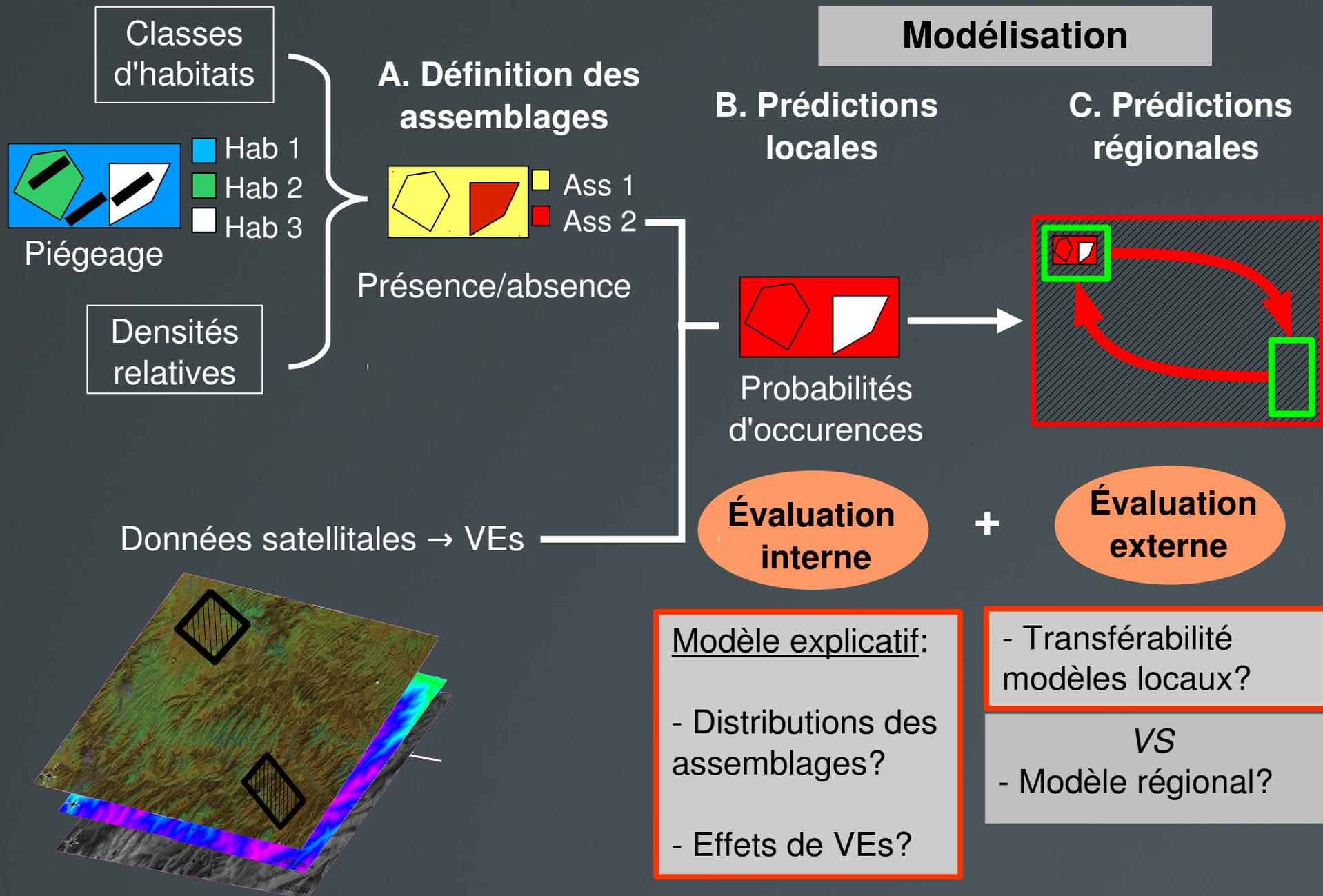
<i>Eospalax fontanieri</i>	<i>Eozapus setchuanus</i>	<i>Niviventer confucianus</i>	<i>Sicista concolor</i>
1	1	19	1
0	1	0	0

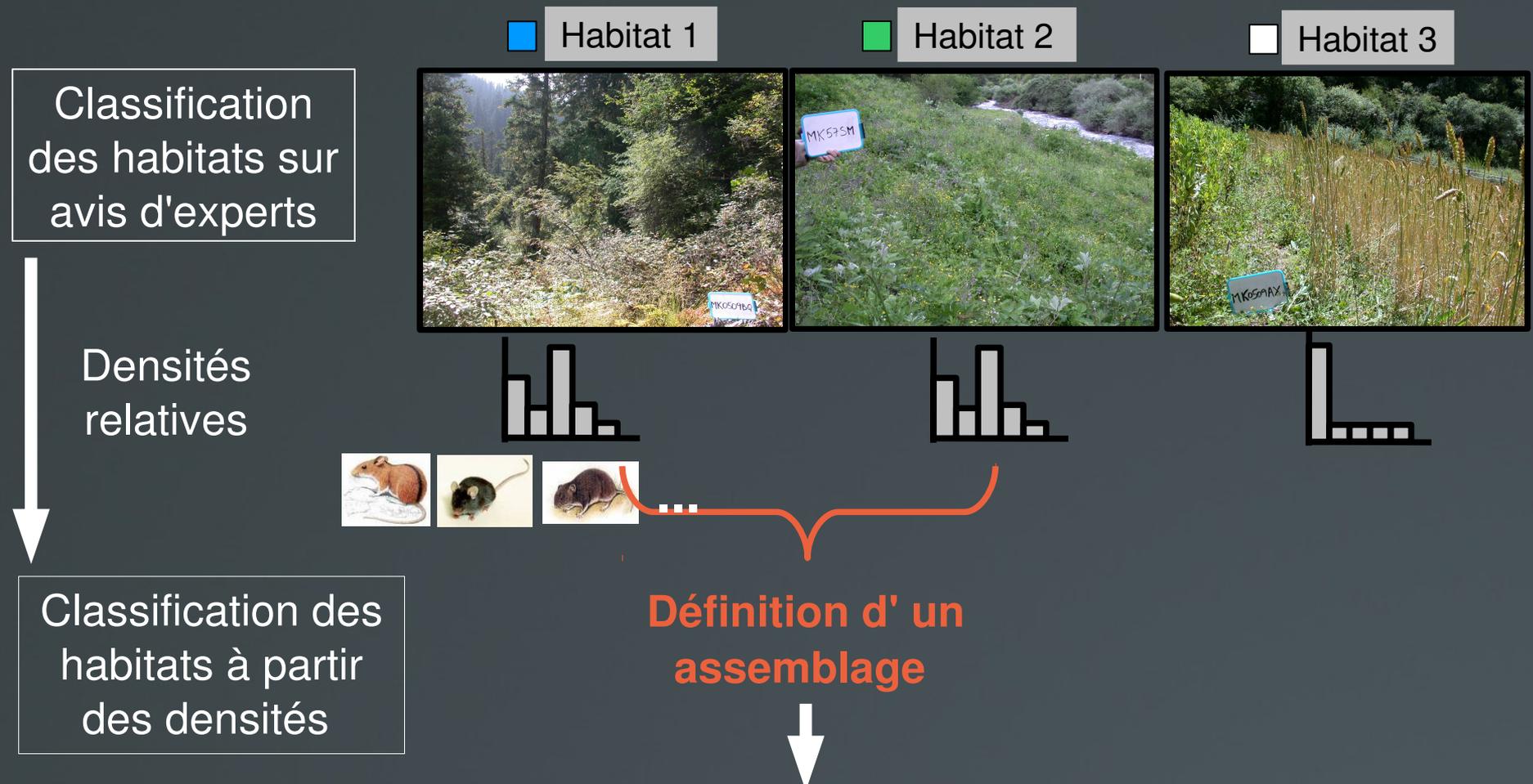
Lagomorphes:

<i>Ochotona cansus</i>
5
7

Insectivores:

<i>Sorex cylindricauda</i>	<i>Sorex thibetanus</i>	<i>Chodsigoa hypsibia</i>	<i>Uropsilus soricipes</i>
1	2	10	2
0	0	0	0





Objective / statistiques multivariées: GLM multinomial

Nombre de captures de l'espèce j dans le piège i

$$Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{in}) = f(\text{classe habitat} + \text{nuit} + \text{type piège})$$

$$\sim \text{Multinomiale}(n_i, \pi_j)$$

Vraisemblance

Probabilités de capture

Équation de régression pour chaque espèce (j) et nuit-piège (i) :

$$\text{pr}(Y_0 = y_0, \dots, Y_k = y_k; n, \pi)$$

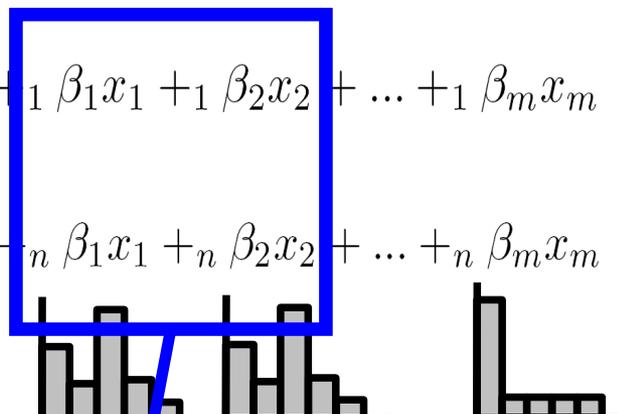
$$\pi_i = \frac{\exp(\eta_i)}{\sum_{j=1}^k \exp \eta_j}$$

$$\eta_{1,j} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m$$

$$\eta_{n,j} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m$$

AIC

Optimisation vraisemblance



Réduction redondance

Regrouper les habitats par paire:

Nouveau modèle

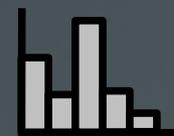
$$\eta_j = \beta_0 + \beta_1(x_1 + x_2) + \dots + \beta_m x_m$$

Comparer les AICs:

Meilleur modèle



Super classe:



..... ➔ Nombre minimal de classes = ASSEMBLAGES

Maerkang: 18 classes habitats

→ 4 ASSEMBLAGES

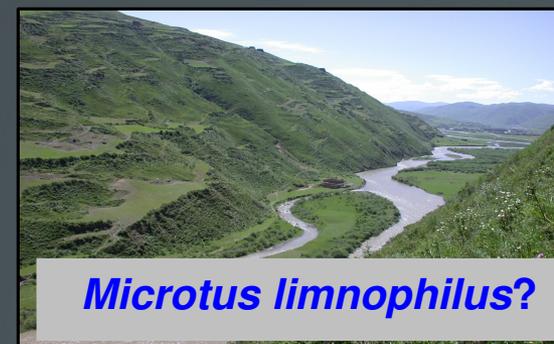
Assemblages	M1	M2	M3	M4
Nb lignes	20	7	34	5
Esp. dominantes	<i>Niviventer confucianus</i>	<i>Micromys minutus</i>	<i>Ochotona cansus</i> *	<i>Apodemus draco</i>
Richesse (Simpson)	2.6	2.8	7.9	2
Habitats	Buissons champs forêts chênes	Cultures	Forêts mixtes	Forêts bouleaux

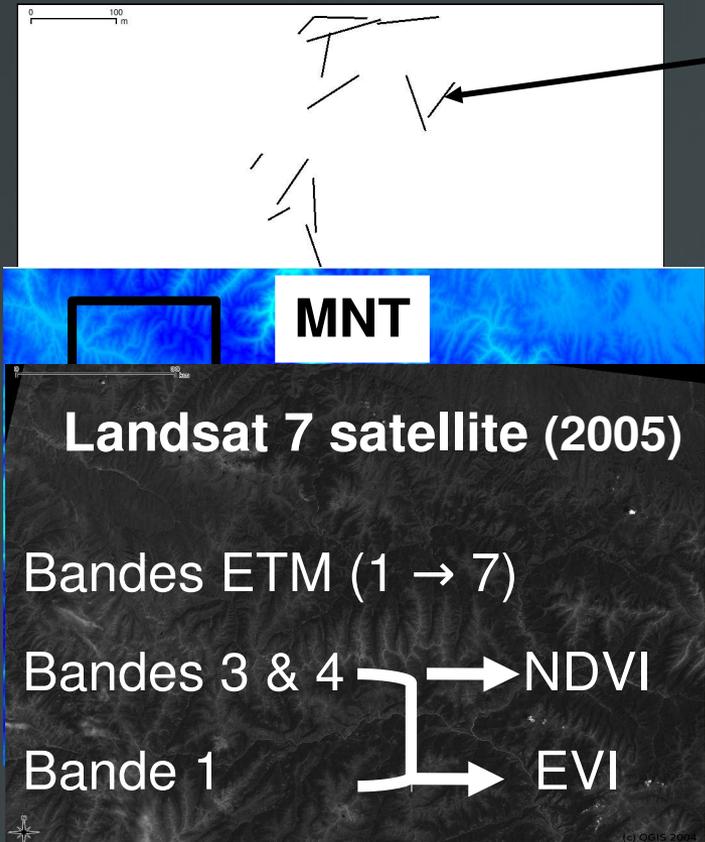
Rangtang: 12 classes habitats

→ 4 ASSEMBLAGES

R1	R2	R3	R4
23	18	2	14
<i>Apodemus peninsulae</i>	<i>Apodemus peninsulae</i>	<i>Microtus*</i> <i>limnophilus</i>	<i>Ochotona cansus</i>
1.1	1.3	1.3	2.5
Champs Buissons Cultures	Buissons Jardins Conifères	Prairies hautes	Forêts rhododendron & conifères

Groupes de transmission?





ligne (i) ↔ (Ass₁, Ass₂, ..., Ass_n)

(Ass. 1, ..., Ass. K) ~ VEs

Discrimination des assemblages:

✓ Dans chaque site:

$$\Pr (Y = \text{Ass. } 1, \dots, \text{Ass. } K \mid EV_1, EV_2, \dots, EV_n)$$

✓ Entre sites:

$$\Pr (\text{Ass (Rangtang)}, \text{Ass (Maerkang)} \mid \ll \gg)$$

Q1. Quelles distributions des assemblages?

Comparaison des techniques de modélisation → Meilleure technique

Q2. Effets des variables environnementales:

- sur la discrimination?
- sur les distributions de chaque assemblage?

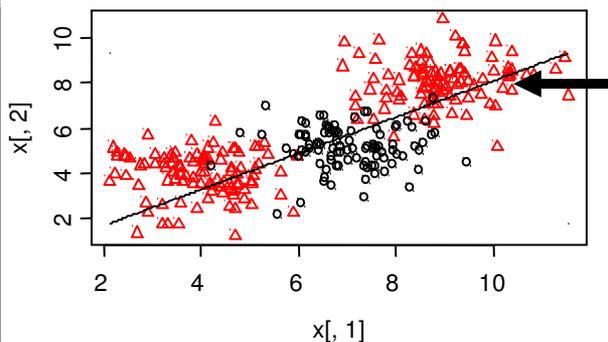
Les techniques de modélisation

Régression logistique multinomiale

GLM (MM)

$$f_k(X) = \beta_{k0} + \sum_{j=1}^p X_j \beta_{jk}$$

Linéaire

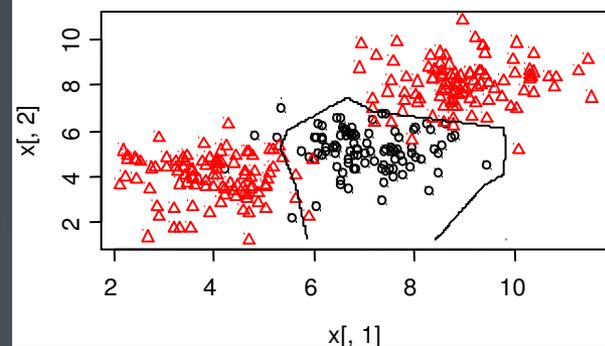


Frontière de décision

- △ Classe 1 (G=1)
- Classe 2 (G=2)

Régressions multiples adaptatives (MARS)

Non linéaire

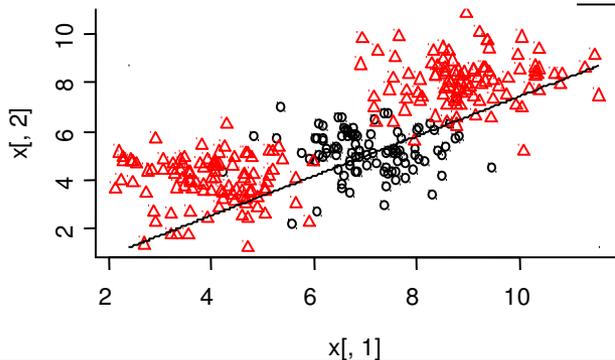


Analyses discriminantes

Linéaire (LDA)

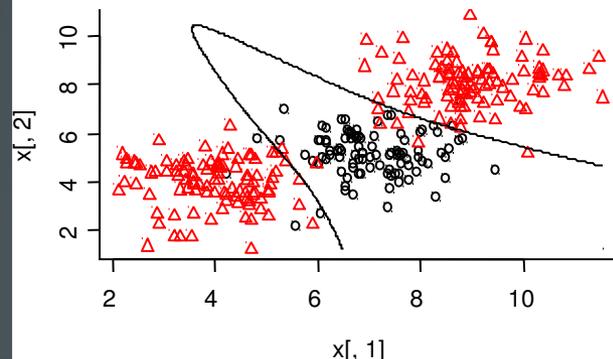
$$f_k(X) \sim \mathcal{N}(\mu, \Sigma)$$

Linéaire



Mélange de Gaussiennes (MDA)

Non Linéaire



	LDA		MDA		MN		MARS	
	RD	Error	RD	Error	RD	Error	RD	Error
Maerkang								
Train	86.66	0.21	55.25	0.12	70.88	0.20	0.00	0.00
Boot	111.32	0.27	105.49	0.26	107.58	0.31	53.59	0.22
Rangtang								
Train	46.82	0.18	71.92	0.07	13.06	0.06	0.00	0.00
Boot	67.08	0.31	65.10	0.27	44.39	0.25	41.14	0.23
Sites								
Train	51.69	0.11	17.51	0.03	41.23	0.08	0.00	0.00
Boot	56.29	0.11	46.62	0.07	57.40	0.10	16.93	0.03

Critères d'évaluation:

- ✓ **Calibration:**
déviance résiduelle ("RD")
- ✓ **Discrimination:**
erreur classification (« Error »)

✓ MARS: meilleures performances

→ assemblages ~ distributions non Gaussiennes (libre)

Sur la discrimination multiple des assemblages: « Hierarchical partitioning »

	ETM 7	Elevation	Slope	SI	NDVI	EVI
Maerkang						
I %	20.912	39.196	11.461	2.208	11.068	15.156
Z.score	2.13	9.36	0.17	-0.15	-0.03	0.52
sig.	*	*	ns	ns	ns	ns
Total	23.096	39.691	15.099	3.601	11.091	16.627
Rangtang						
I %	16.410	23.318	21.160	2.263	29.058	7.790
Z.score	1.9	5.88	4.13	-1.1	2.92	-0.27
sig.	*	*	*	ns	*	ns
Total	17.251	18.888	9.694	2.369	26.061	5.812
Region						
I %	26.842	37.132	8.529	0.316	21.024	6.156
Z.score	12.68	16.4	3.79	0.19	7.35	2.74
sig.	*	*	*	ns	*	*
Total	31.888	58.427	16.210	-0.549	39.418	13.850

Contributions indépendantes

Test de permutation

Contributions totales

Contributions différentes des variables en fonction du site et de l'échelle d'analyse.

Effets dans chaque cas des facteurs indirects

Effets variables des facteurs directs

Saturation du NDVI à Maerkang?

Sur chaque assemblage (Ex. à Rangtang)

« Taille » des effets:

$$\Delta \mu_{j10} = \mu_{j1} - \mu_{j0}$$

μ_{j0} : moyenne des probabilités d'occurrence des modèles incluant j

μ_{j1} : “ “ des modèles excluant j

		R1	R2	R4
Altitude	Train	0,16	0,13	0,12
	CV	0,21*	0,07*	0,13*
Pente	Train	0,15	0,23	0,07
	CV	0,19*	0,31*	0,05*
NDVI	Train	0,08	0,20	0,30
	CV	0,04*	0,08*	0,22*

(*) Quantile 95 % de $\Delta \mu_{j10} > 0$
= effets significatifs

R1



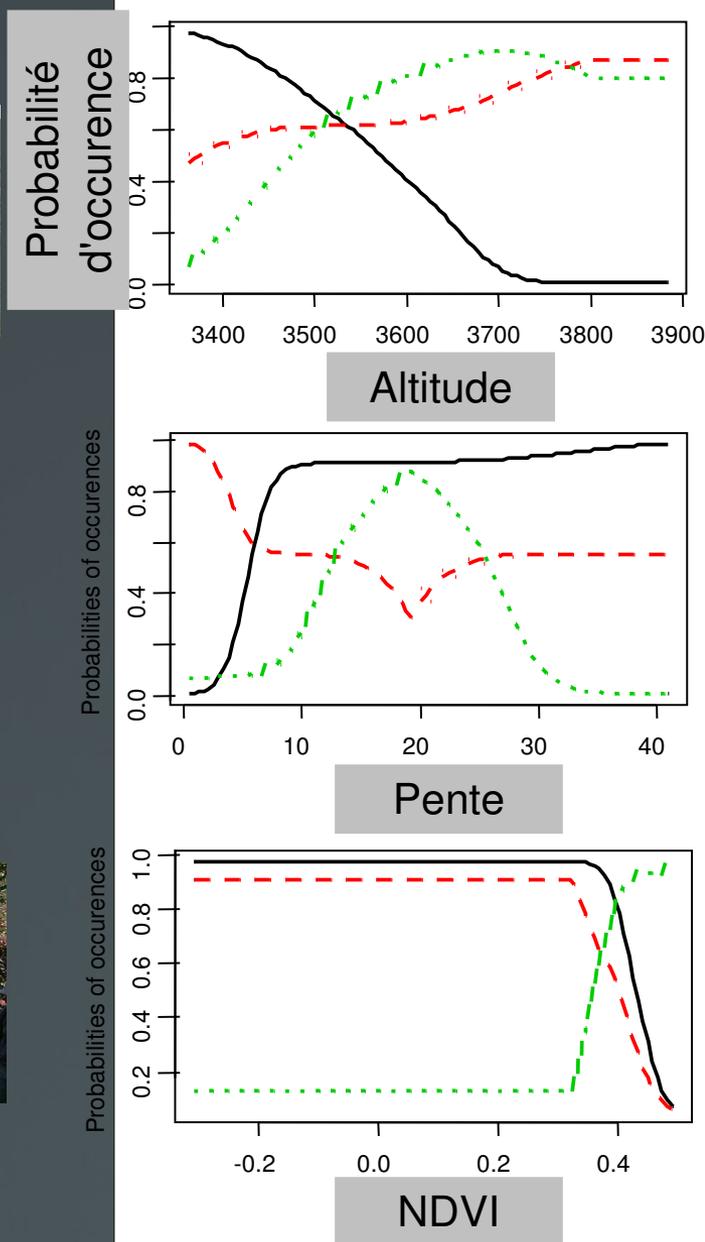
R2



R4



« Signe » des effets:



Q1. Les **modèles locaux** peuvent-ils prédire les assemblages sur des aires différentes?

(Randin et al, 2006; Murphy et al, 2007)

→ Évaluation externe des modèles locaux

Q2. Les prédictions d'un **modèle régional** sont-elles plus précises que celles des modèles locaux?

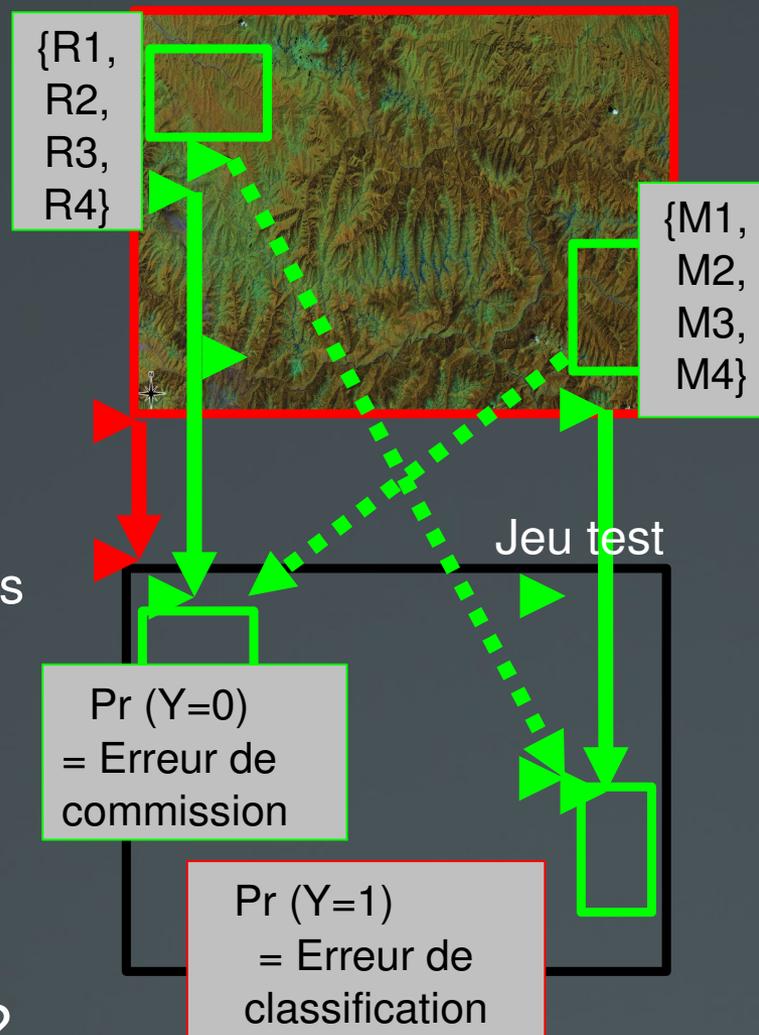
→ Évaluation interne du modèle régional

2 type de modélisation des assemblages:

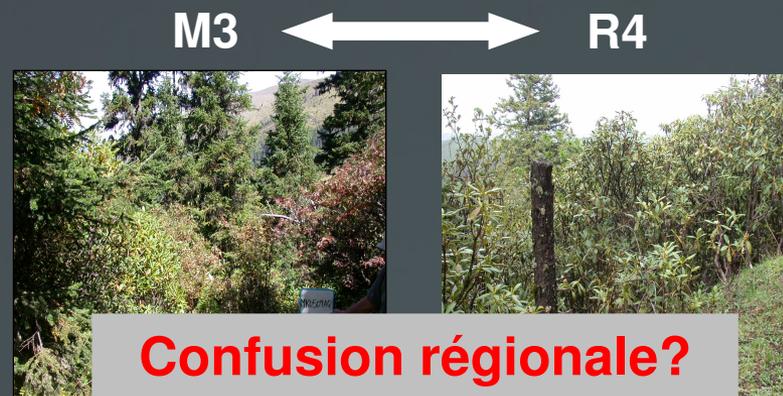
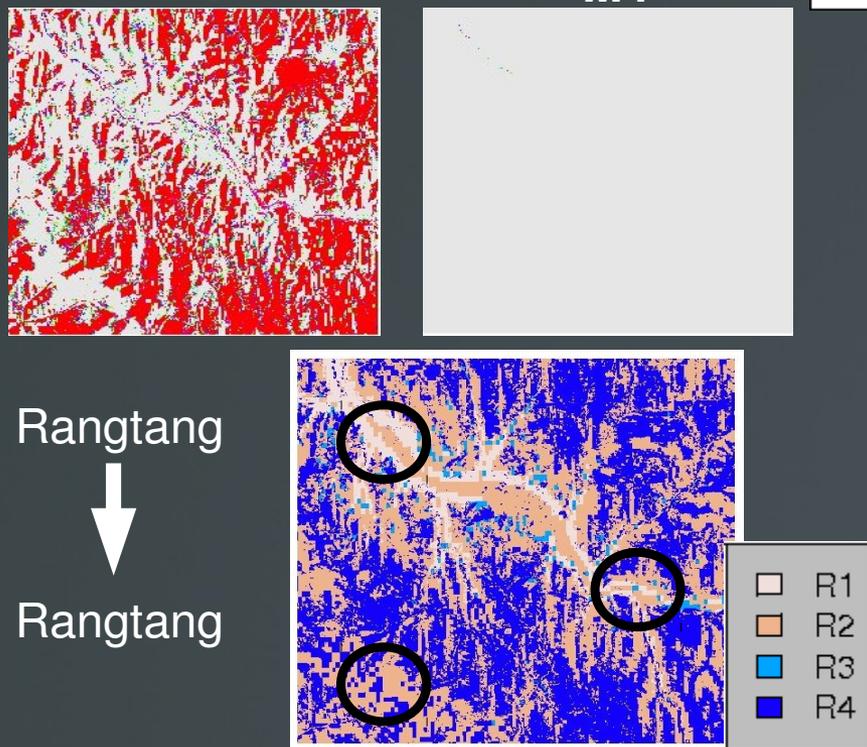
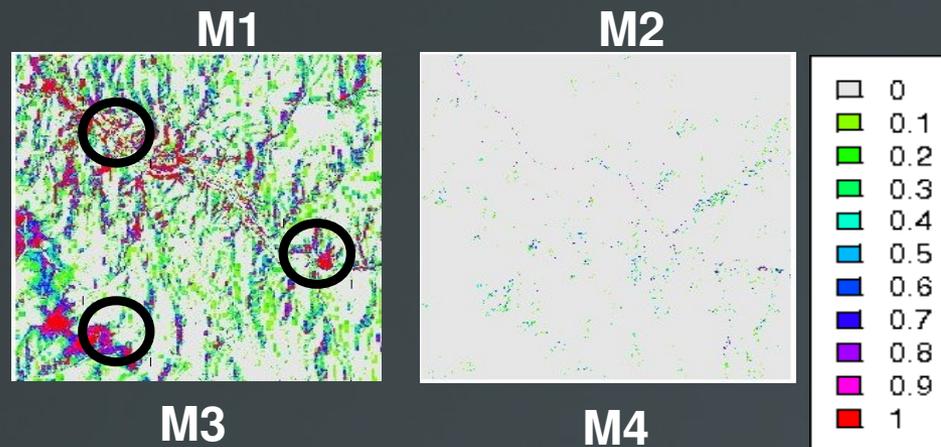
MULTIPLE OU INDIVIDUELLE ?

Ass 1	Ass.2
Ass.4	Ass.3

1	0.9
0	0.5

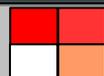


Modèle de Maerkang → aire de Rangtang



Modèles locaux non transférables

Classification individuelle



Modèle régional



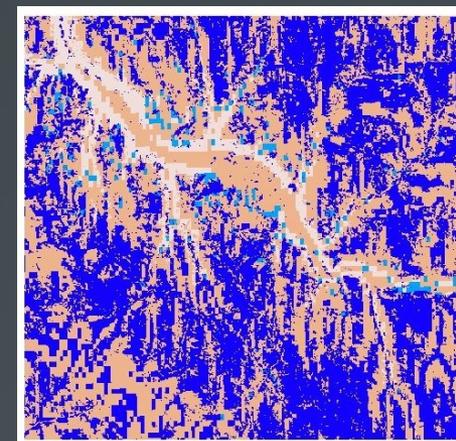
Rangtang



Modèle de Rangtang

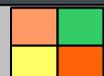


Rangtang

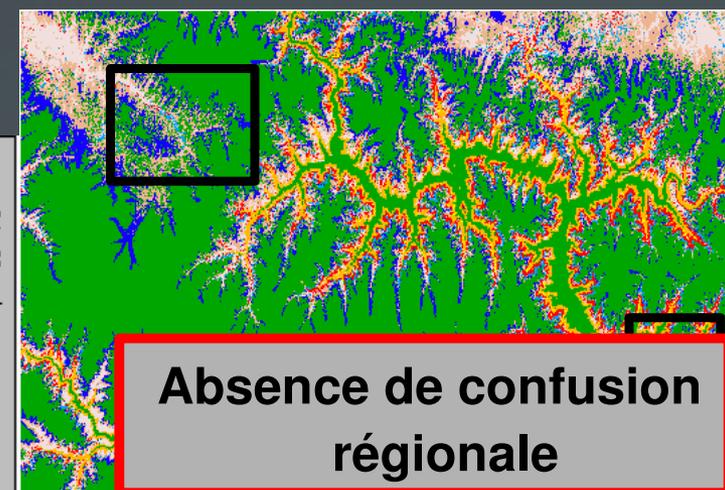


Confusion régionale

Classification multiple



Prédits	Observés				R1	R2	R3	R4
	M1	M2	M3	M4				
M1	17	1	3	0	0	0	0	0
M2	2	6	0	0	0	0	0	0
M3	1	0	30	0	0	0	0	0
M4	0	0	0	5	0	0	0	0
R1	0	0	1	0	23	0	0	0
R2	0	0	0	0	0	18	0	0
R3	0	0	0	0	0	0	2	0
R4	0	0	0	0	0	0	0	14

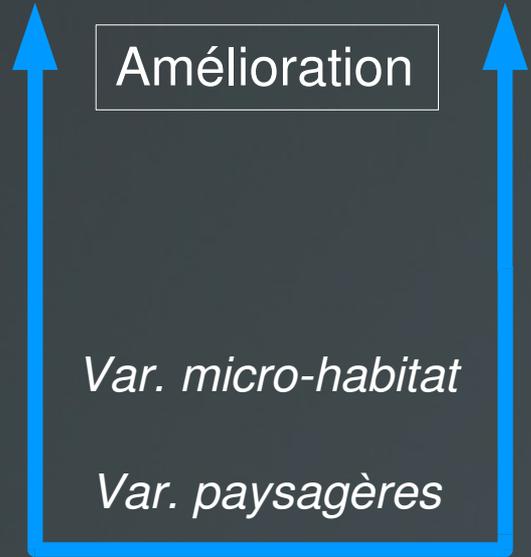


Absence de confusion régionale

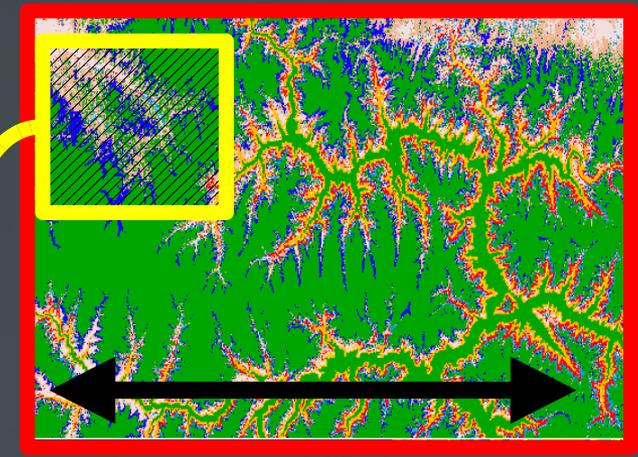
1. Protocole

2. Modélisation

3. Prédiction



Modèles locaux



Erreur de prédiction

Sources d'erreurs:

- Omission VEs
- Prévalence des assemblages ...

zones enviro.^{tales} et biogéographiques homogènes

+ Contextes environnementaux et biogéographiques différents?

Modèle régional
+ Évaluation externe

(Murphy and Lovett-Doust, 2007)

2.

Quels sont les patrons spatiaux des comportements des chiens domestiques impliqués dans la transmission?

Dans 4 villages du plateau Tibétain
(comté de Shiqu, Sichuan)

- **Comportement de défécation**

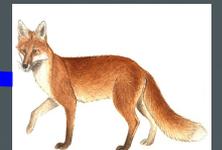
Q1. Quel est le rôle du chien dans la contamination en comparaison au renard?

Q2. Comment se distribue la contamination dans l'environnement des hommes?

- **Utilisation de l'espace**

Q3. Comment le chien utilise l'environnement des hommes et des micro-mammifères (MM)?

Q4. Où se situent les zones potentielles d'interactions entre chiens et MM ?



33 QUADRATS (1 ha):

17 extérieur et 16 intérieur des 4 villages

→ Géoréférencement et collecte de fèces
(min. 15/ quadrat)

▪ **Quelles fèces sont contaminées?
fèces de chiens ou de renard?**

→ PCR mutiplex en temps réel, par Thomas Romig,
(Université d'Hohenheim, Allemagne) (Dinkel et al., 1998)

▪ **Les fèces sont-elles agrégées ou distribuées aléatoirement dans et autour des villages?**

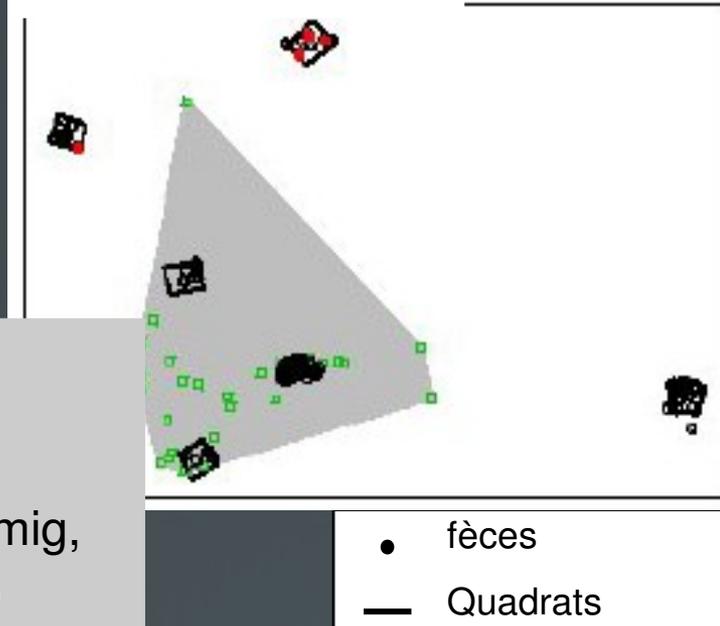
A l'intérieur de chaque quadrat → Indice R de Clark and Evans

Entre quadrats → Variance/moyenne

Par rapport à la distance aux habitations

→ densité fèces ~ distance minimale aux habitations
(GLM)

Ex: Jiefan 2007

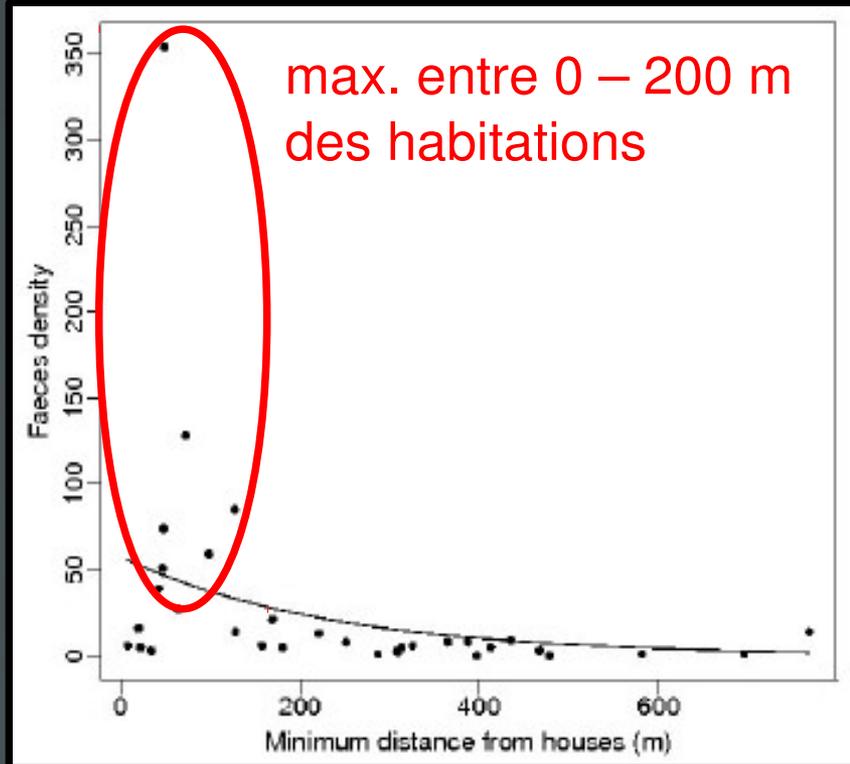
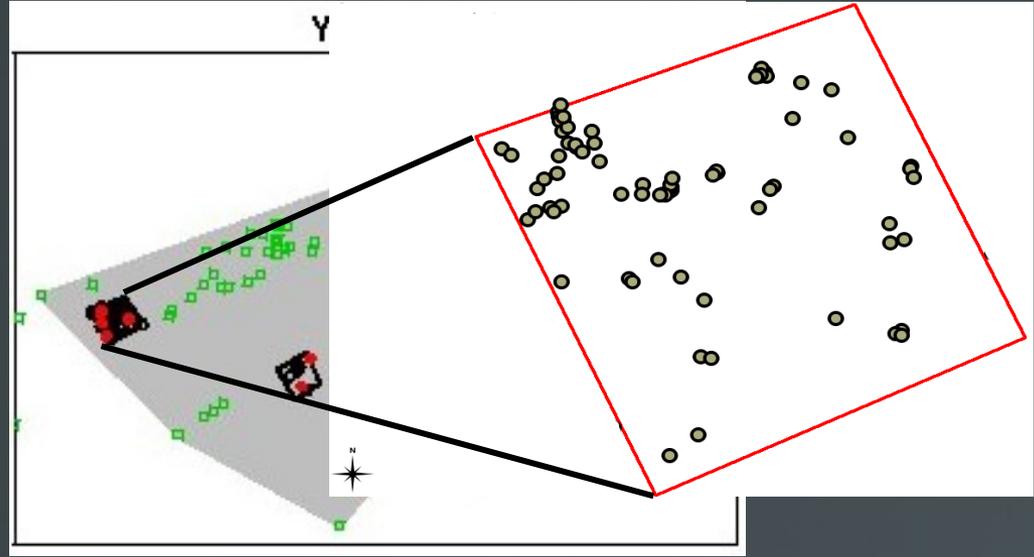


✓ Résultats PCR:

	Total	Chiens	Renards
Fèces analysés	173	82 %	8 %
Prévalence (%)	20.8	22.5	15.4

Renards dans village!
(●)

✓ Fèces agrégées entre les quadrats ($\sigma/\mu > 1$): distribution Binomiale négative



✓ Fèces agrégées dans 84 % des quadrats (indices $R > 1$)

Suivis et données télémétriques:

- ✓ 78 chiens équipés dans les 4 villages
- ✓ 3 facteurs individuels:
 - Fréquence d'attache
 - Visite des pâtures d'été
 - Sexe

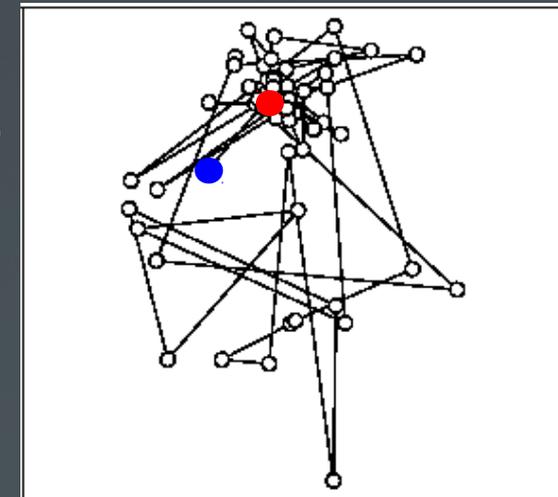
➔ 85 nuits/chien



Colliers GPS
(BlueSky, WildTraX)

1 position/ 10 min,
pendant 24h min/chien

Point de lâcher = ●
habitation du propriétaire



Analyse des trajectoires:

A) *Comment se distribuent les positions autour des habitations?*

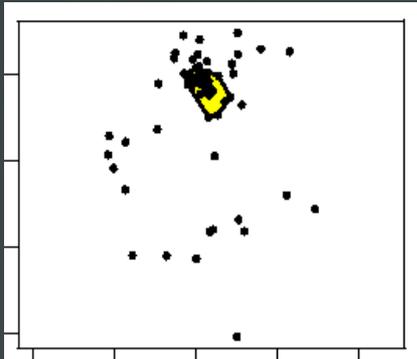
B) *Les chiens effectuent-ils des trajectoires excursives?*

Estimation des aires coeurs:

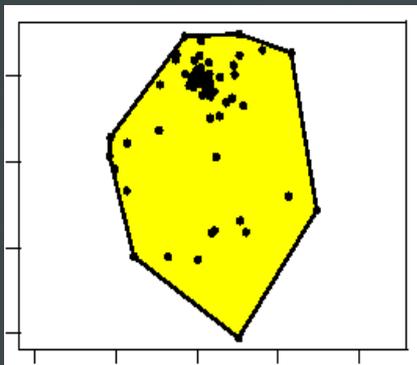
Aires « Polygones Minimum Convexes » (MCP):

Individus

50%

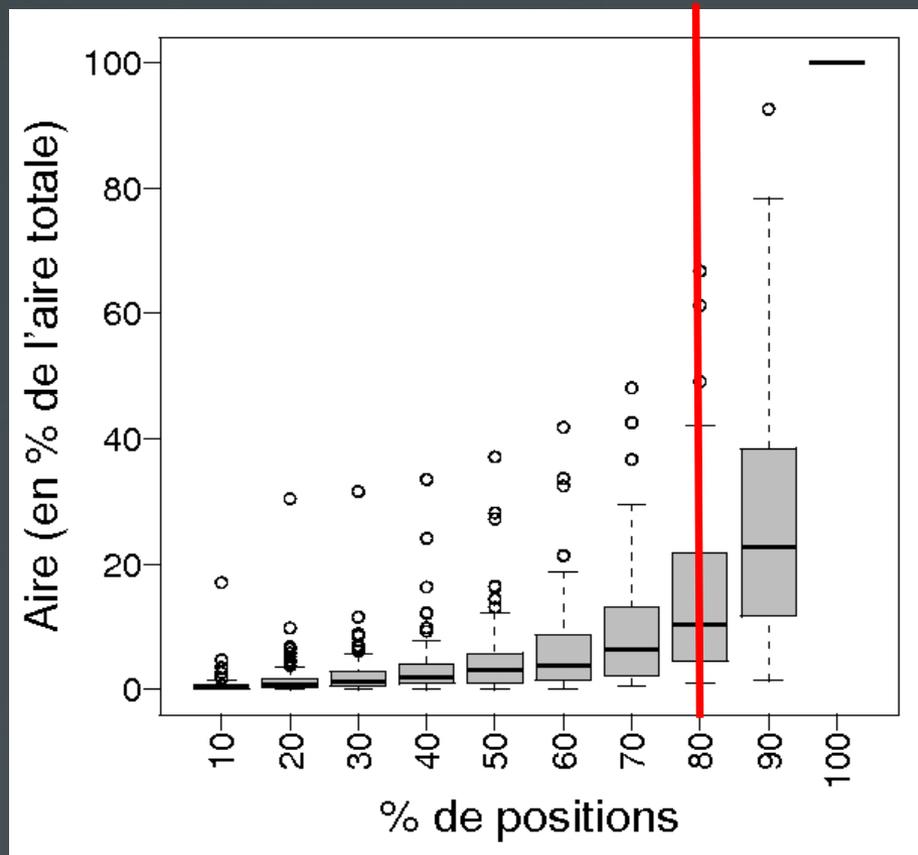


100%



Test de
comparaison
multiples de
Friedman

Population



« Aires coeurs » =
aires incluant 80 %
des positions

1 position/heure/chien

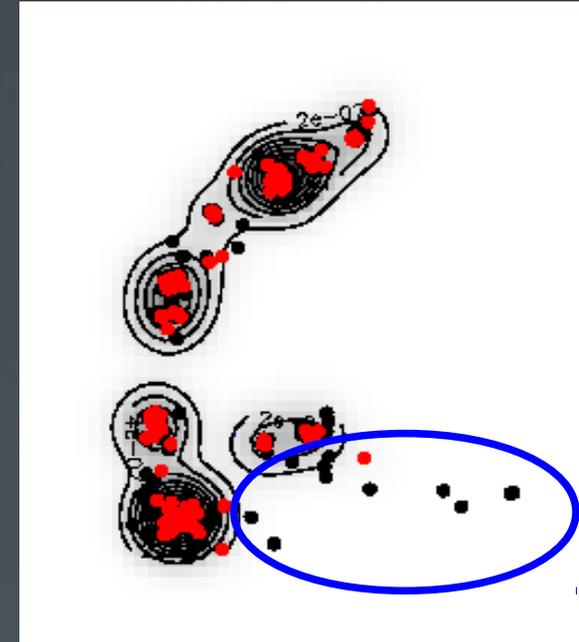
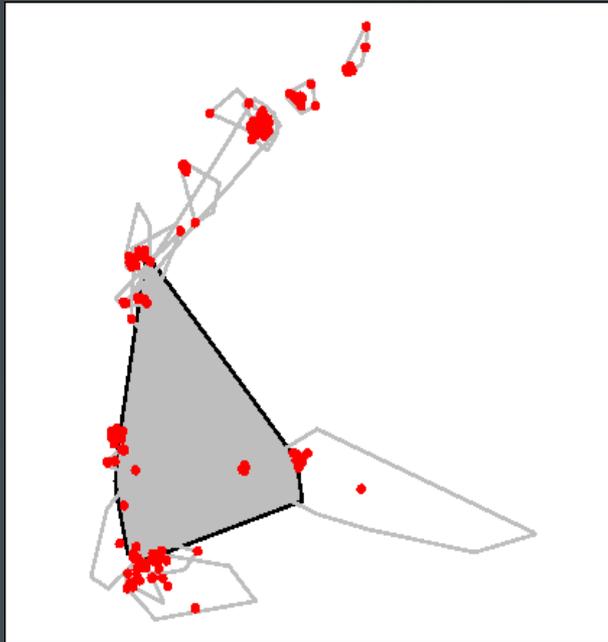
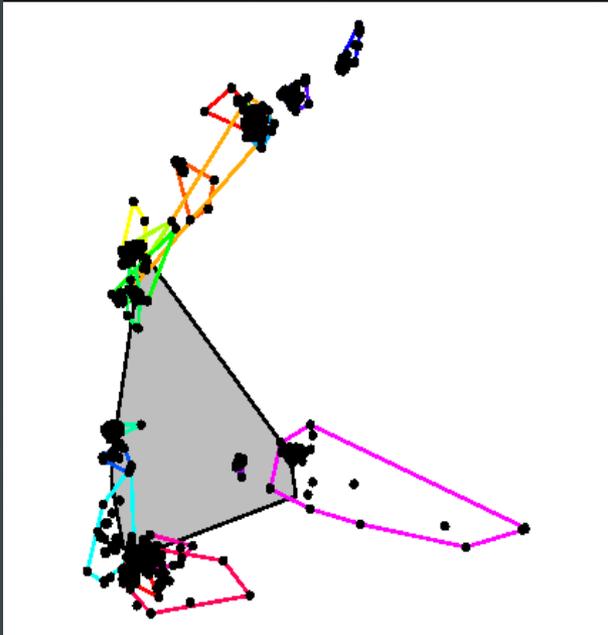
Méthode kernel



Sous-échantillonnage des positions

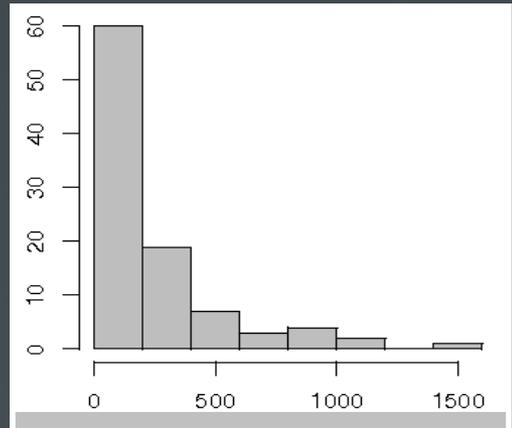
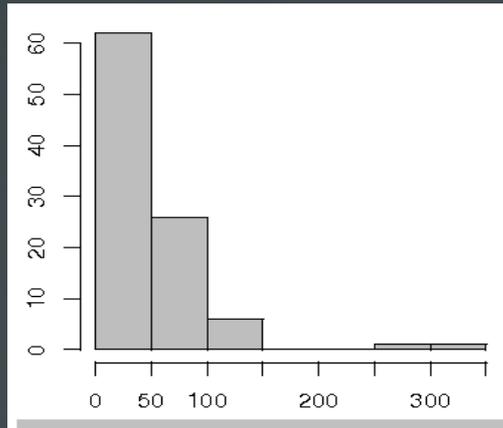
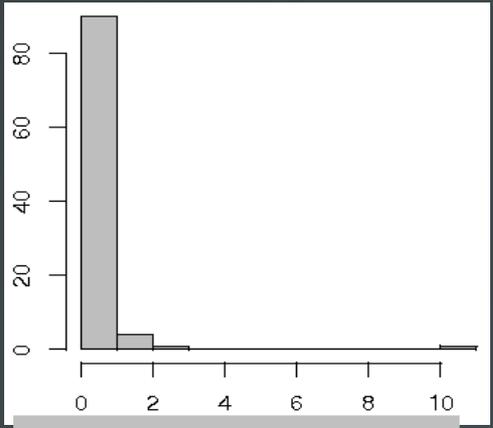
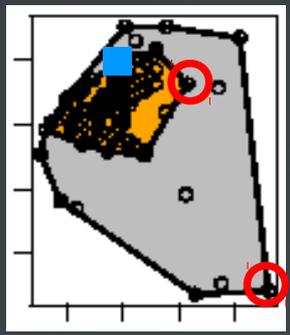
Aire d'activité moyenne de la population

Positions et aires MCP/chien



**Positions
« excursives »**

A) Autour des habitations



■ Point de lâcher
 95 % chiens
 Maximum

Aires coeurs
 (ha)

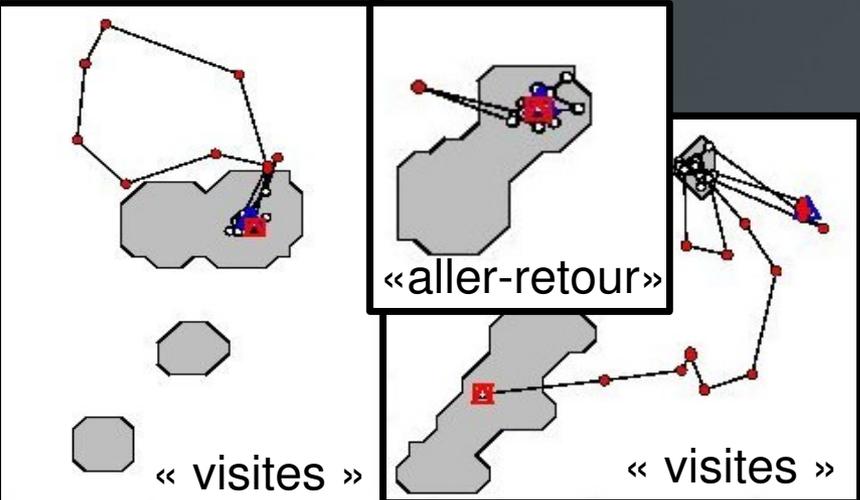
< 1.2
 10

Distances max.
 dans l'aire coeur (m)

< 115
 345

Distances max.
 (m)

< 921
 1519



B) Excursions:

- 2 types de trajectoires
- 11 chiens ont effectué des visites
- Durée max.: 80 min

Dist. max. mâles > dist. max. femelles

Populations de micro-mammifères



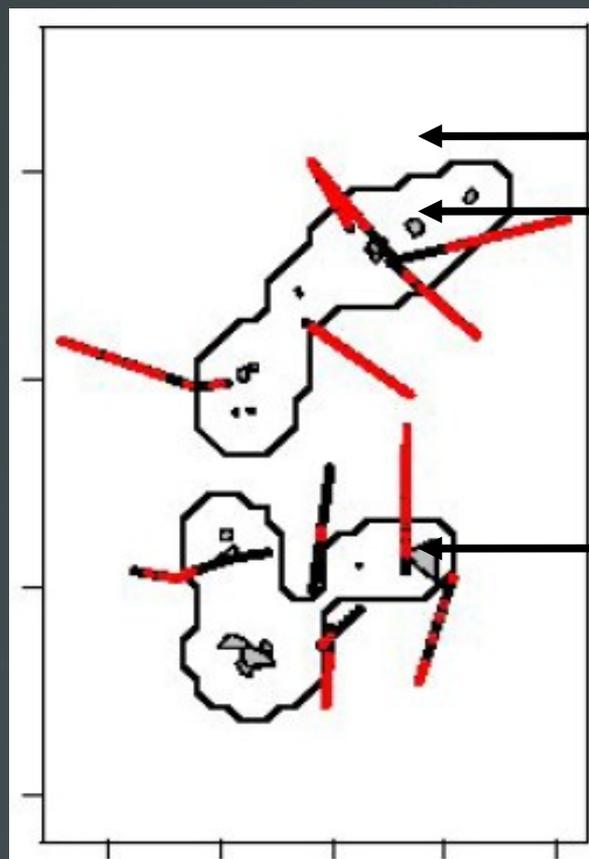
Populations de chiens

Transects radians

- Présence
- Absence

Total: 42 transects radians/ 4 villages

Distribution Binomiale



Aire d'excursions

Aire d'activité population

Aires coeurs

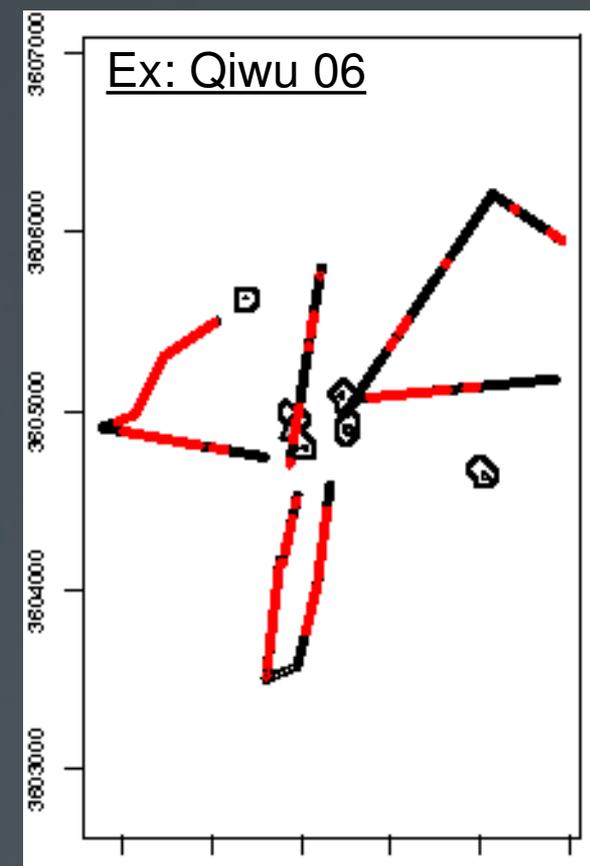
Y-a-t-il des différences de fréquences d'occurrences des MM entre les aires d' utilisation de l'espace des chiens?

Présence/ Absence MM ~ type d'aire

GLM à effets mixtes (+ effets aléatoire: site d'étude)

	Aires coeurs % présence	Aire population moyenne % présence	Aire d'excursions % présence	Risk ratios
Jiefan 07	0 (0-37.1)	23 (18-29)	56 (52-61)	1.8 (1.5-2.2)
Mengsha 07	0 (0-22.9)	7 (4-11)	46 (40-52)	1.4 (1.2-1.7)
Qiwu 07	0 (NA)	3 (0-17)	26 (22-30)	1.5 (1.3-1.8)
Yiniu 07	0 (NA)	37 (27-48)	29 (25-33)	2.0 (1.7-2.4)
Yiniu 06	0 (NA)	9 (4-20)	16 (13-18)	2.1(1.8-2.4)
Qiwu 06	92 (62-100)	36 (21-55)	39 (36-42)	2.0 (1.7-2.3)

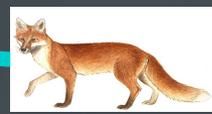
- ✓ fréquences MM dans aires excursives
>
fréquences MM dans aires d'activités moyennes
- ✓ Des colonies proches des habitations (min. 32 m)
dans des aires coeurs (Qiwu, 2007)



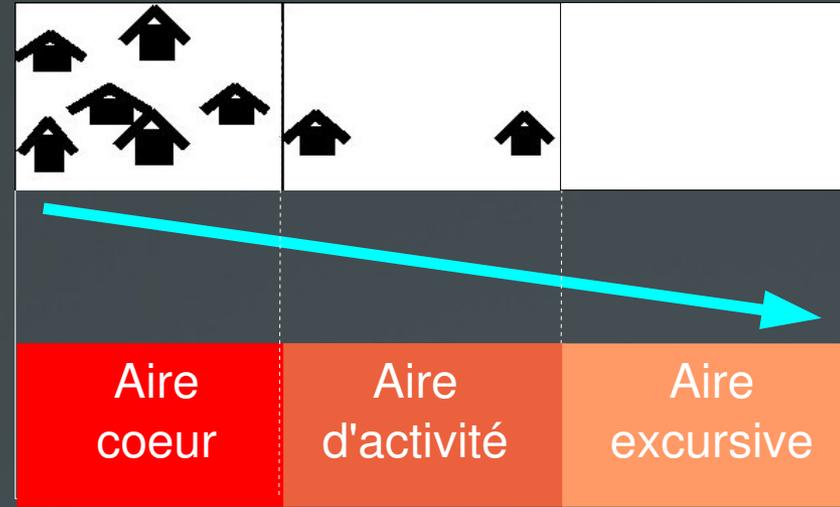
1. Contamination des villages

Risque de transmission?

+ Comportements des hommes?



Facteurs d'aléa

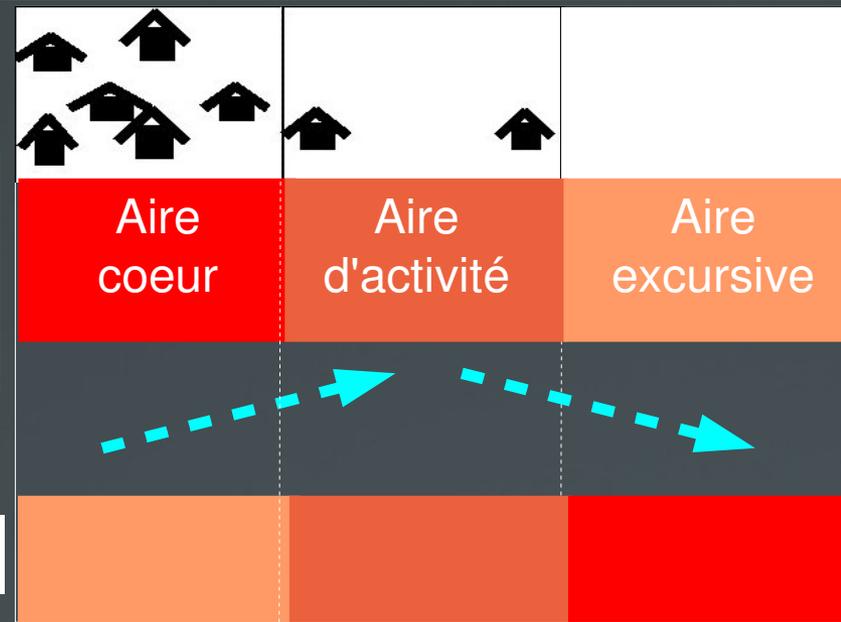


- ✓ Rôle prédominant du chien: à proximité des habitations
- Zones d'agrégation → Micro foyer de contamination?
- + (Cycle sauvage péri-domestique)

2. Interactions chiens/MM

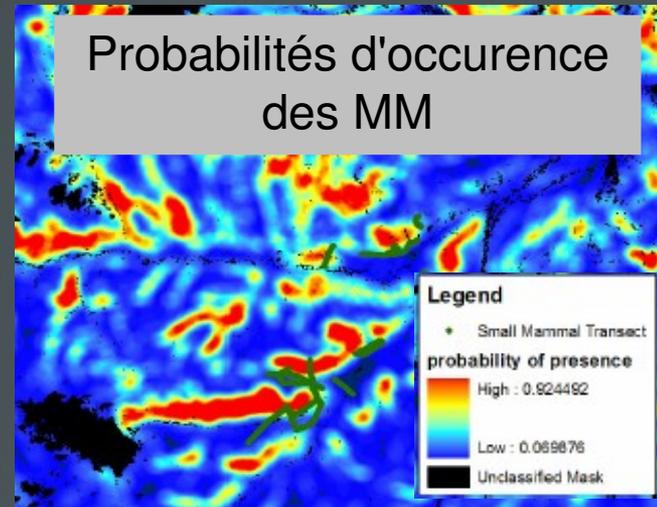
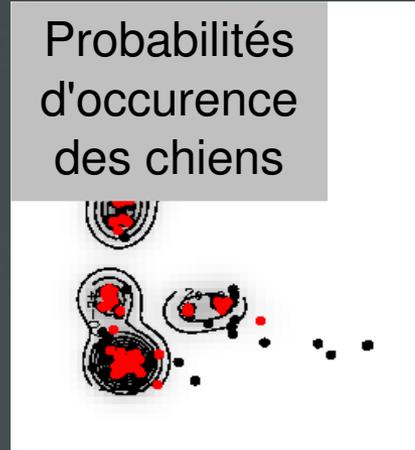
- ✓ Max. dans aires d'activité des chiens
- ✓ Possibilité de contact dans le village

Micro-foyers de transmission ?



Probabilité de contact ?
(β)

=



X

- Comportements:
- variations individuelles?
 - des chiens errants?

Conclusion générale

Apport de connaissances

- ✓ Les comportements du chien domestique
- ✓ Le rôle du chien dans la contamination environnementale

✓ Distribution des assemblages de MM

- A différentes échelles
- Dans différents sites
- Hypothèse de stabilité temporelle
- ...

} Explication incomplète de la transmission



Développement de nouvelles approches méthodologiques

Outils d'écologie comportementale

Outils statistiques de modélisation et d'évaluation

→ Limites et amélioration du protocole

Données ↔ Modèles

Écologie ↔ Épidémiologie

Remerciements

A l'équipe internationale du projet « Transech » et ses financeurs



TranseCh 中国

Transmission Ecology of *Echinococcus* in China



Université d'Hohenheim (All): T.Romig et A. Dinkel

Université de Salford (RU): J.Moss, C. Marston, P. Craig, M.Danson

CDC de Chengdu: T. Li, J. Qiu, Q. Wang

Aux collègues de terrain et d'analyses:

David Pleydell (INRA, Montpellier)

Jean Pierre Quéré (CBGP, Montpellier)

Marie-Lazarine Poulle et Marie-Hélène Guislain (CERFE, Ardennes)

Jean Christophe Weidmann (LPO, Besançon)

Aux membres de l'UMR Chrono-environnement