

15>18
OCTOBRE
2024

Cayenne
PRÉSENTIEL & VISIO



AgiT

Assises guyanaises
d'infectiologie et de médecine
Tropicale

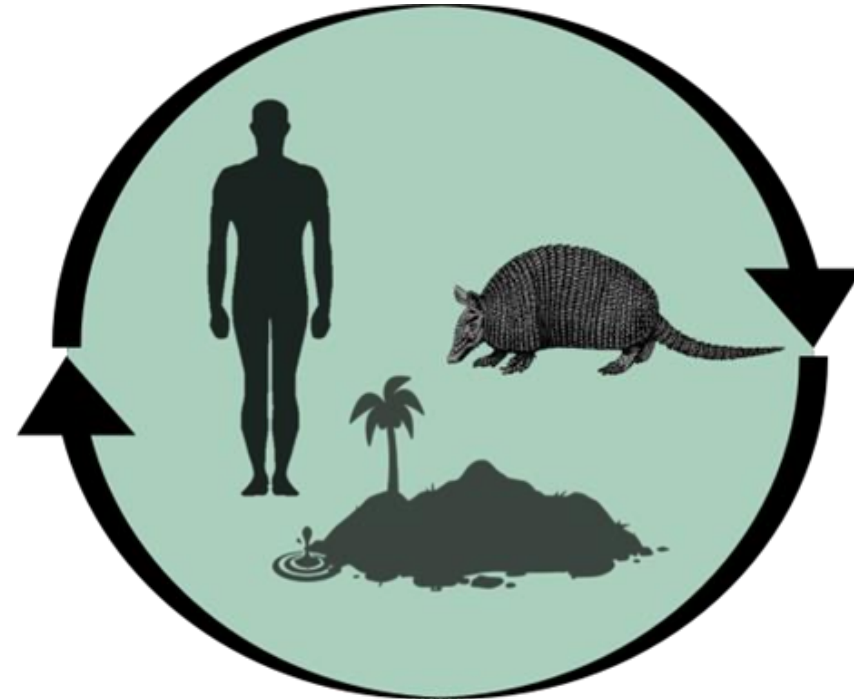


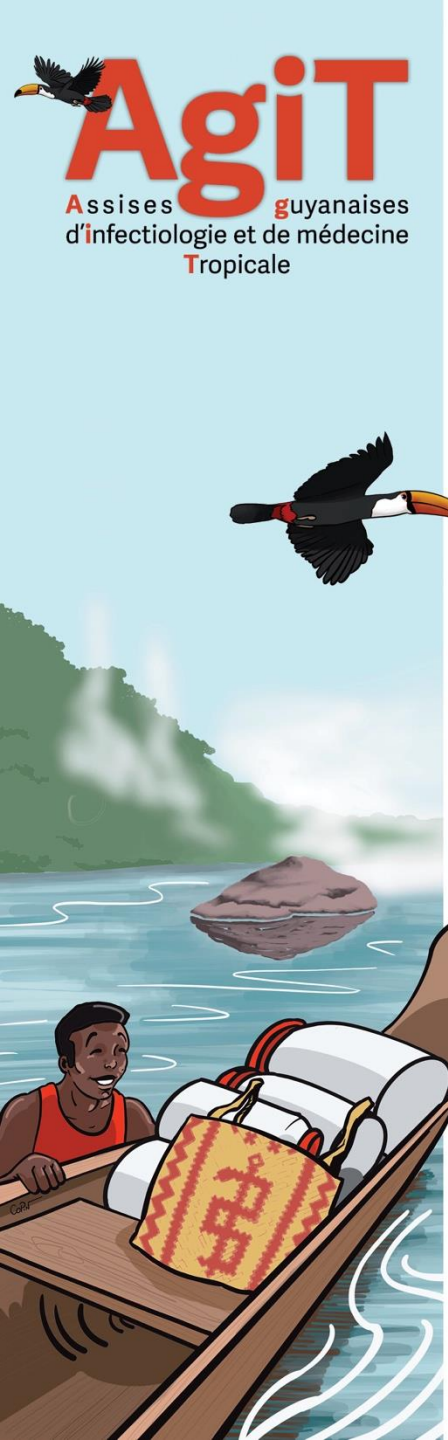
MÉDECINE TROPICALE
ZONoses
PATHOLOGIES VECTORIELLES
RISQUES INFECTIEUX
EMERGENCES
PRÉVENTIONS
... :)



Roxane SCHAUB

Approche One Health sur la lèpre en Amazonie





La lèpre ou maladie de Hansen

- Maladie infectieuse chronique
- Incubation 2 à 20 ans, évolution lente
- Susceptibilité variable : environ 95% des personnes exposées ne développent pas la maladie
- Atteinte peau et nerfs périphériques
- Diagnostic clinique et histologique
 - Perte de sensibilité au niveau d'une lésion dermatologique
 - Épaississement nerf périphérique
 - Visualisation de bacilles dans les prélèvements
- Polychimiothérapie rifampicine-dapsone-clofazimine
- Séquelles, mutilations, stigmatisation
-



Lésions de type multibacillaire

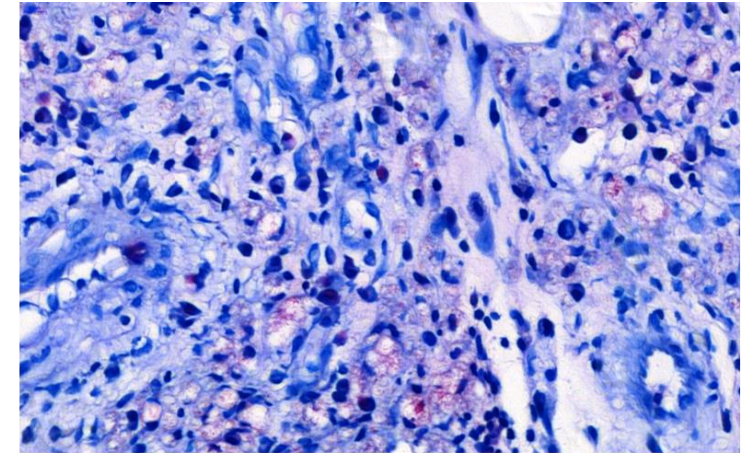


CDC/ Dr. Andre J. Lebraun



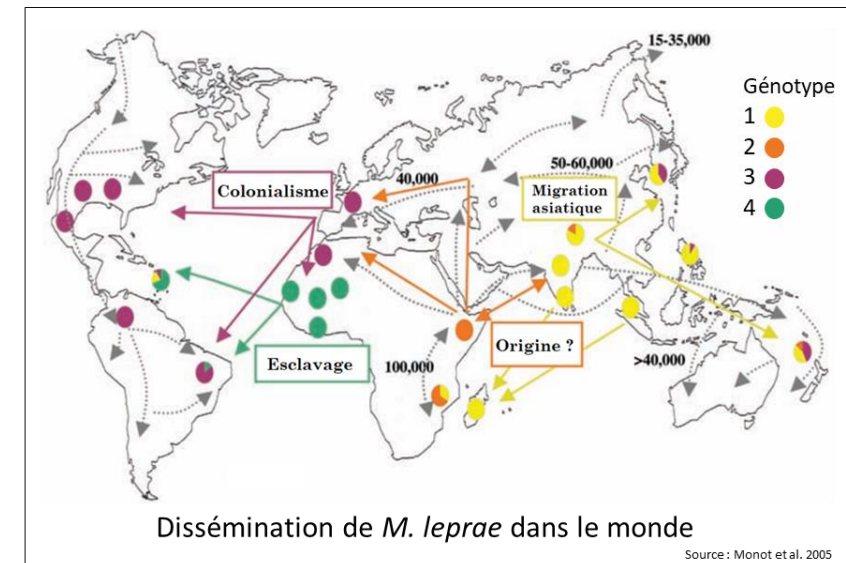
Mycobacterium leprae et *M. lepromatosis*

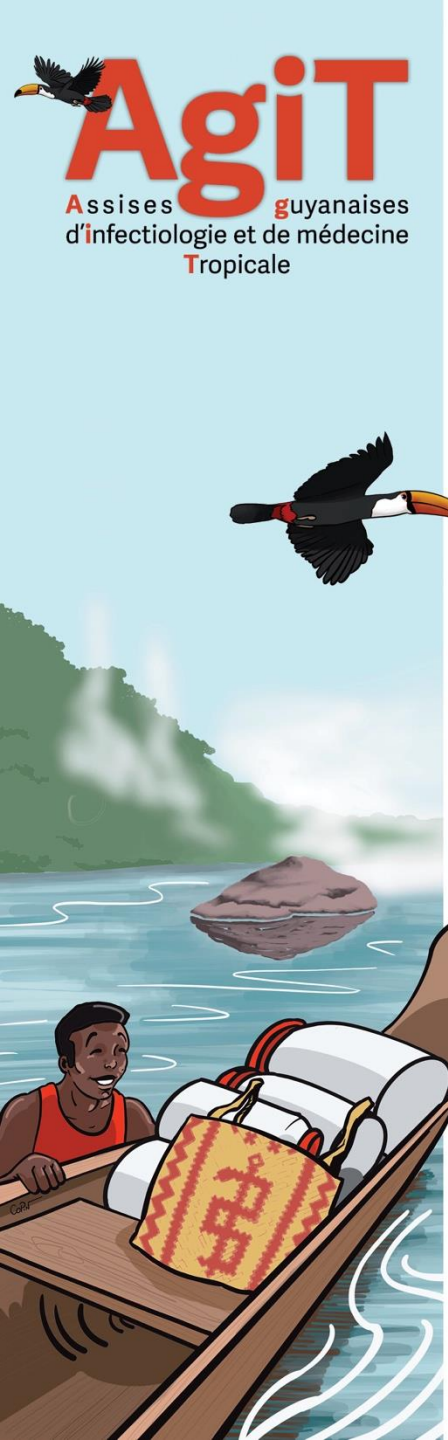
- Bacilles acido-alcoololés résistants (BAAR)
- Intracellulaire
- Non cultivable in vitro
- Cultivable in vivo
 - Coussinets de souris
 - Tatou à 9 bandes
- Enveloppe cellulaire résistante
 - Contient PGL-1
- Détectable en biologie moléculaire
- Génotypage *M. leprae*
 - 4 types, 16 sous-types
 - Dissémination suivant les migrations humaines



Biopsie de peau avec nombreux BAAR en rouge. Coloration de Ziehl-Neelsen, grossissement 100x.

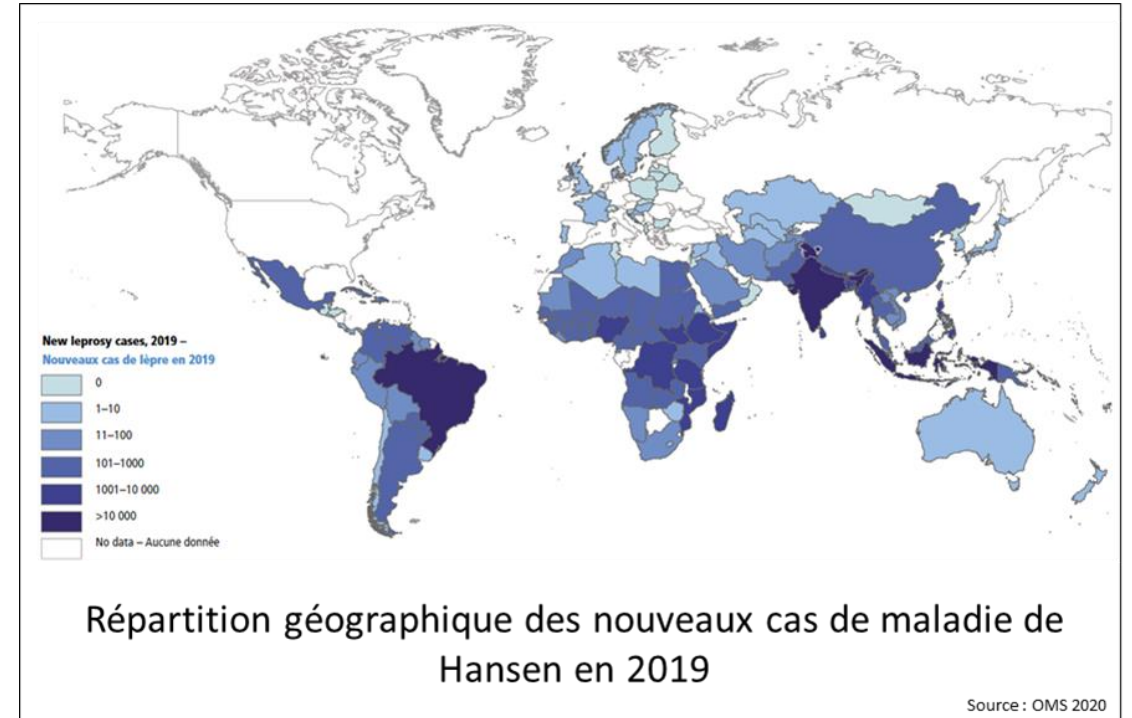
Source : Dr. Drak Alsibai





Epidémiologie et transmission

- Actuellement 200 000 nouveaux cas par an dans le monde
- Persistance de la transmission
- Transmission interhumaine
 - Inhalation de gouttelettes
 - Contact direct et prolongé avec une personne infectée
 - Risque accru avec nombre de contacts, proximité, charge bactérienne



- Mais réservoirs et modes de transmission mal connus
 - Cas sans source expliquée dans des zones de non-endémie
 - Dans un même foyer on retrouve souvent plusieurs souches différentes
 - Cas subcliniques dans le réservoir humain ?
 - Réservoir animal (primates, écureuils roux, tatous) ?
 - Réservoir environnemental (eau, terre) ?



Les tatous : principal réservoir animal connu

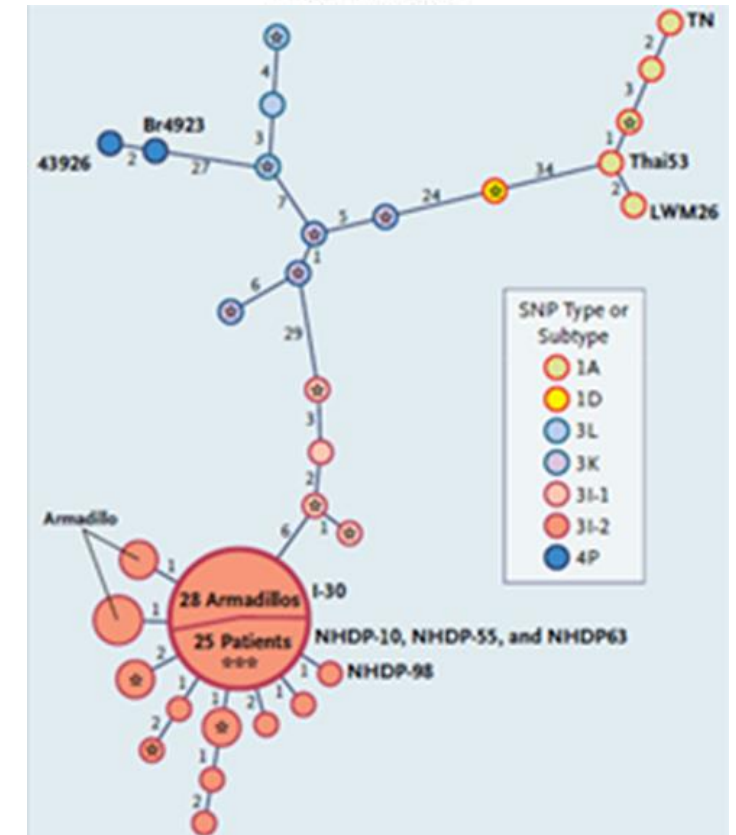
- Tatous uniquement présents dans les Amériques
- Tatous sauvages infectés
 - *Dasyus novemcinctus* (USA, Mexique, Brésil, Colombie, Equateur, Argentine)
 - *Euphractus sexcinctus* (Brésil)
- Atteinte similaire à l'homme
 - Pas de maladie visible sauf stade avancé
 - Foie, rate, ganglions, peau
 - Sérologie, biologie moléculaire, histologie
- Souche 3I de *M. leprae* prédominante chez les tatous et très fréquente chez les humains aux États-Unis

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Probable Zoonotic Leprosy in the Southern United States

Richard W. Truman, Ph.D., Pushpendra Singh, Ph.D., Rahul Sharma, Ph.D., Philippe Busso, Jacques Rougemont, Ph.D., Alberto Paniz-Mondolfi, M.D., Adamandia Kapopoulou, M.S., Sylvain Brisse, Ph.D., David M. Scollard, M.D., Ph.D., Thomas P. Gillis, Ph.D., and Stewart T. Cole, Ph.D.





La lèpre en Amazonie

- Transmission persistante et stabilisation du nombre de nouveaux cas
- Réservoirs animaux et suspicion d'un réservoir environnemental
- Complexité des mécanismes de transmission
- Particularités de la région amazonienne
 - Données parcellaires
 - 10 espèces de tatous
 - Importante consommation de tatous
 - Régions à prévalence variable et foyers hyper endémiques

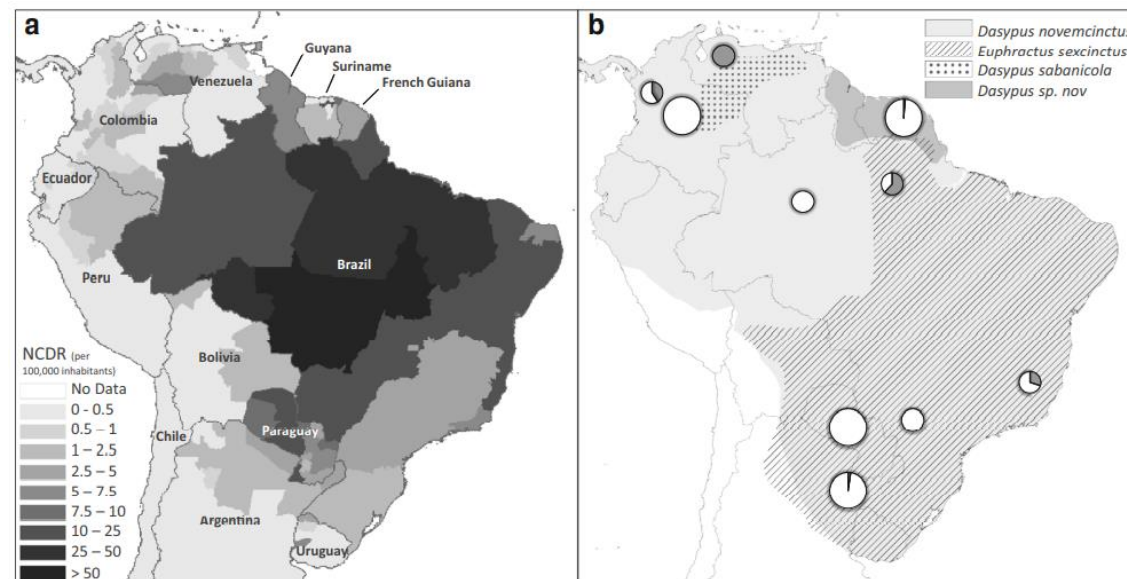
Current Tropical Medicine Reports
<https://doi.org/10.1007/s40475-020-00206-1>

AMAZONIAN DISEASES IN ISOLATE POPULATIONS (M NACHER, SECTION EDITOR)



Leprosy Transmission in Amazonian Countries: Current Status and Future Trends

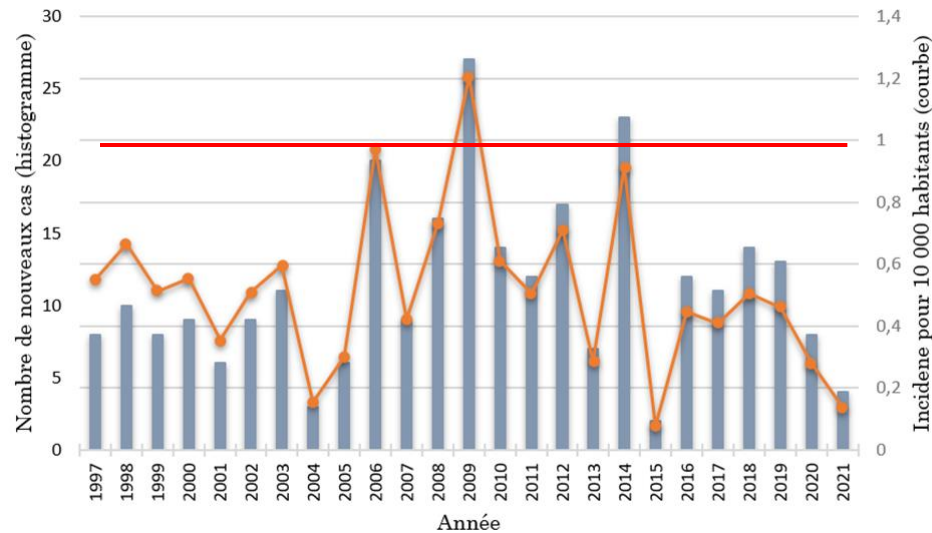
Roxane Schaub^{1,2} · Charlotte Avanzi^{3,4} · Pushpendra Singh^{5,6} · Alberto Paniz-Mondolfi^{7,8} · Nora Cardona-Castro⁹ · Pedro Legua¹⁰ · Lucibel Crespo¹¹ · Karin Sewpersad¹² · John Jairo Dávila¹³ · Josafá Barreto¹⁴ · Purna Dwivedi⁵ · Heather Morris-Wilson¹⁵ · Maria Paredes Larrea^{16,17} · Carolina Talhari¹⁸ · Ramanuj Lahiri¹⁹ · Richard W. Truman²⁰ · Rodolphe E. Gozlan²¹ · Pierre Couppié^{2,22} · Benoit de Thoisy²³



Incidence de MH pour 100 000 habitants (A); Aires de répartition et proportion d'animaux infectés par *M. leprae* pour 4 espèces de tatous.

Epidémiologie de la lèpre en Guyane

- Prévalence importante jusque dans les années 1980
- Actuellement environ 10 nouveaux cas diagnostiqués chaque année
- 53% des cas incidents 2007-2014 n'ont pas rapporté de contact avec un malade
- Chasse et consommation importante de tatou



Incidence et nombre de nouveaux cas de la maladie de Hansen en Guyane entre 1997 et 2021



Le projet EPI LEPR 1

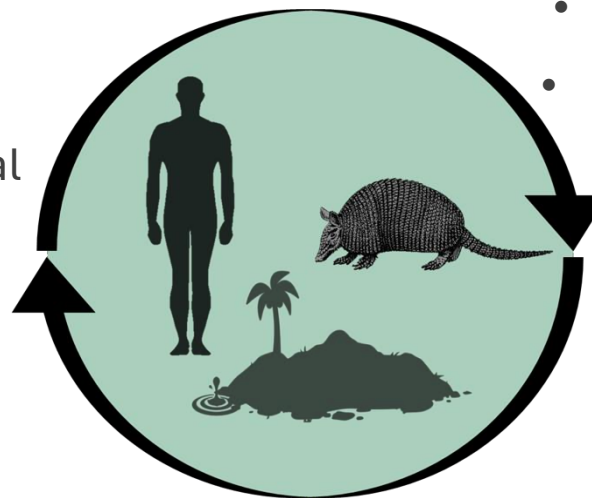
Approche transversale One Health des liens éco-épidémiologiques de la lèpre pour l'amélioration de la compréhension des réservoirs et modes de transmission en Guyane

Volet humain

- Diversité des bacilles
- Facteurs de risque de lèpre
- Liens avec le réservoir animal

Volet animal

- Présence et diversité des bacilles
- Distribution et densité du réservoir



Volet environnemental

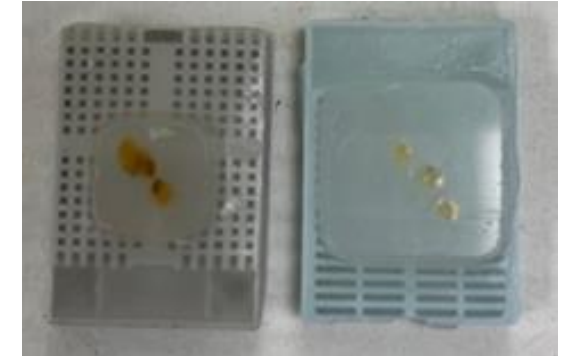
- Détection des bacilles dans la terre



Volet humain : matériels et méthodes

Patients diagnostiqués entre 2006 et 2022

- Etude transversale
 - Biopsies de peau
 - qPCR RLEP (*M. leprae*)
 - qPCR RLPM (*M. lepromatosis*)
 - Génotypage de *M. leprae* par séquençage génome complet Illumina
- Cas-témoins pour facteurs de risque de lèpre
 - Contact avec des cas
 - Contact avec des tatous
 - Questionnaire sur les facteurs de risques connus et l'exposition aux tatous (chasse, dépeçage, préparation, consommation, contact indirect)



Biopsies de peau en bloc FFPE





Volet humain : résultats de biologie moléculaire

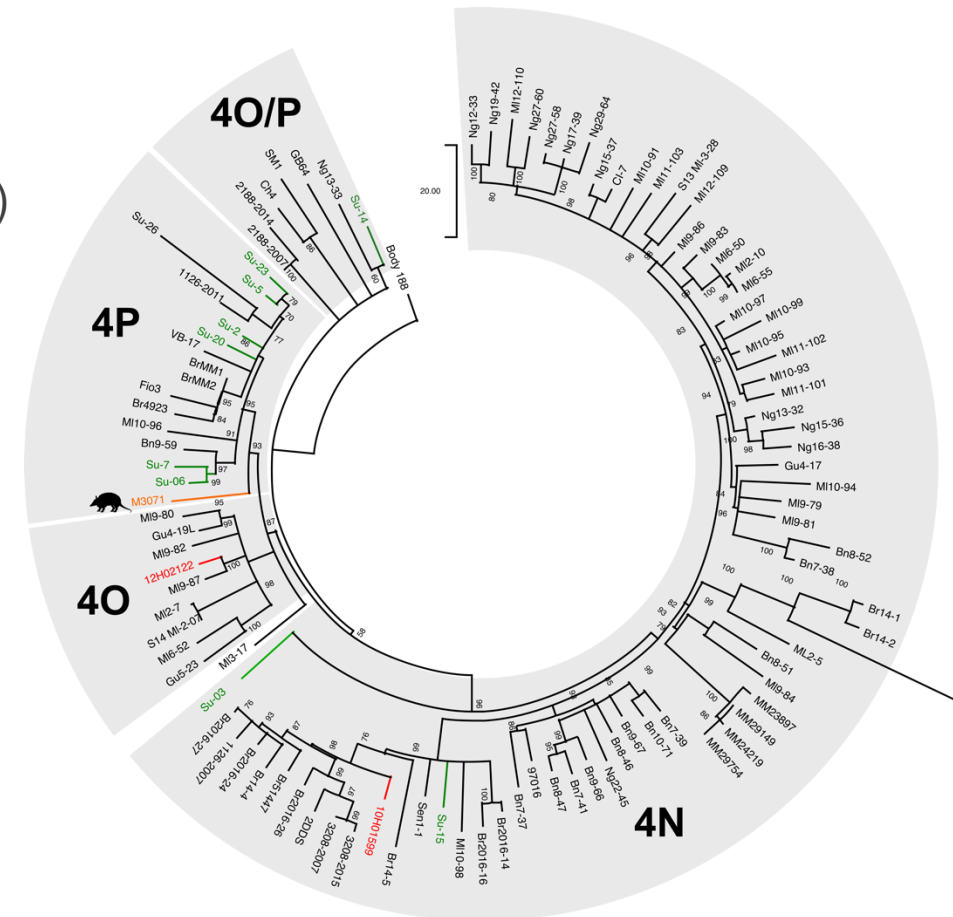
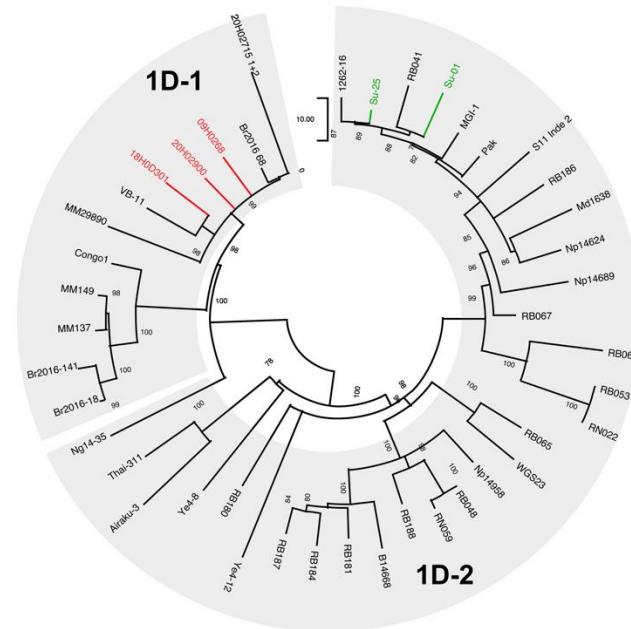
49 patients avec analyse de biopsie

- qPCR RLEP (*M. leprae*) + pour 29 patients
- Aucune qPCR RLPM (*M. lepromatosis*) +

- Séquençage génome complet : 6 patients

- 4 patients génotype 1D-1 (Brésil, Venezuela)

- 1 patient génotype 4N (Brésil)
- 1 patient génotype 4O (Afrique de l'Ouest)



Volet humain : résultats de l'analyse des facteurs de risque

Tableau : Analyses bivariées des facteurs de risque de MH en Guyane en régression logistique conditionnelle (OR bruts)

- Facteurs de risque
- Faible niveau d'étude
 - Cas de MH dans l'entourage
 - Contact direct avec les tatous
 - ORa : 2,3 à 3
 - Consommation de tatou non significatif après ajustement

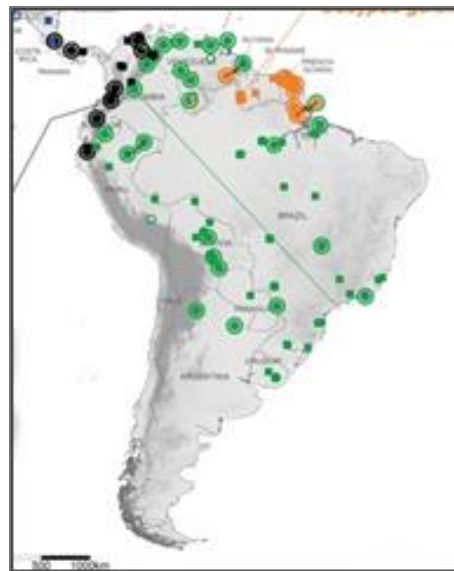
Facteurs de risque connus ou suspectés de MH		Cas (N=46)	Témoins (N=128)	OR [IC 95 %]	p
Cas de MH dans l'entourage (N (%))	Oui	14 (30 %)	7 (5 %)	11,1 [3,1-39,1]	p=0,0002
	Non	32 (70 %)	121 (95 %)	-	
Niveau d'études (N (%))	Aucun / primaire	21 (46 %)	8 (6 %)	13,0 [4,4-38,2]	p<0,0001
	Secondaire / Supérieur	25 (54 %)	120 (94 %)	-	
Contact direct avec les tatous (N (%))	Oui	22 (48 %)	26 (20 %)	3,6 [1,7-7,7]	p=0,0009
	Non	24 (52 %)	102 (80 %)	-	
Consommation de tatou (N (%))	Oui	28 (61 %)	57 (44 %)	2,1 [1,0-4,4]	p=0,045
	Non	18 (39 %)	71 (56 %)	-	



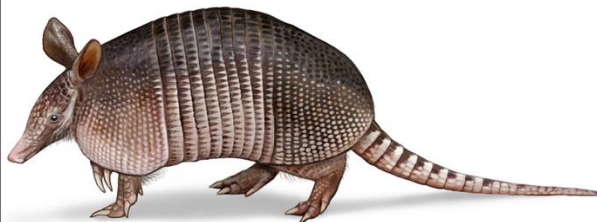
Volet humain : conclusion

- Pas de *M. lepromatosis*
- Cohérence des souches de *M. leprae* retrouvées avec les souches régionales actuelles et l'histoire migratoire de la Guyane
- Importante exposition directe aux tatous, similaire au Brésil
- Difficultés des analyses des facteurs de risque de lèpre
- Risque lié au contact direct avec tatous
 - OR ajusté 2,3 - 3
 - Cohérent avec méta-analyse OR=2,6
- La consommation n'est pas un facteur de risque
- Rôle de l'exposition environnementale ?

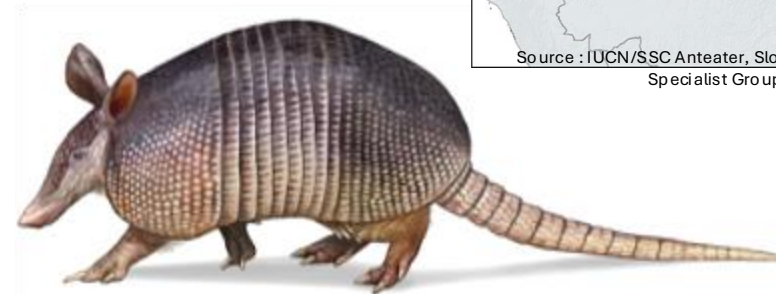
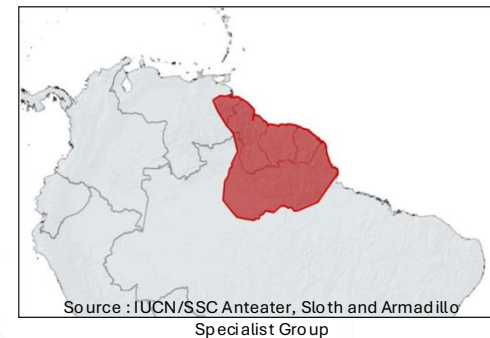
Volet animal : les tatous de Guyane



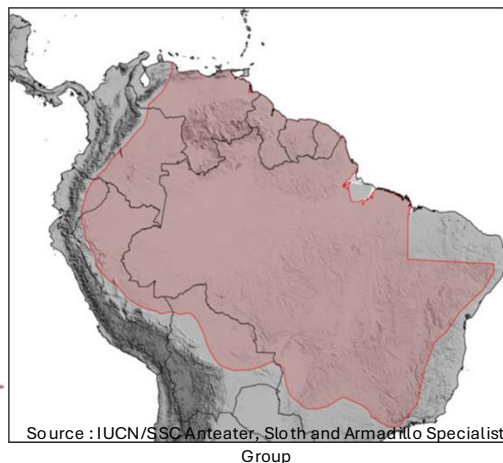
Dasypus guianensis
 ± 5 kg



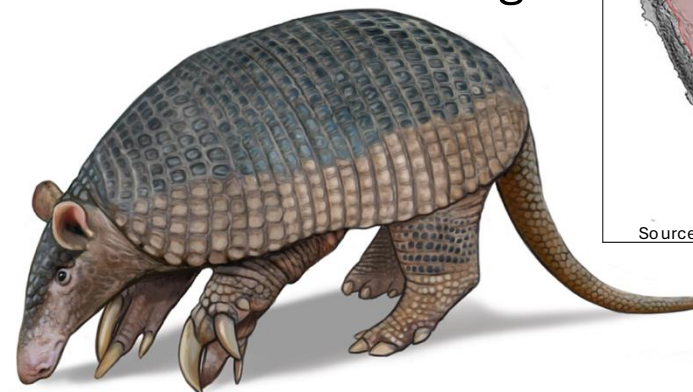
Dasypus kappleri
 ± 12 kg



Cabassous unicinctus
 ± 3 kg



Priodontes maximus
 ± 30 kg



Volet animal : récolte d'échantillons

- Collection JAGUARS
 - Échantillons du barrage de Petit-Saut: sérums et biopsies
 - Récolte dédiée
 - *Roadkills*, chasseurs, grand public
 - Sang sur papier buvard
 - Oreille
 - Foie, rate, ganglions lymphatiques
- Détection de *M. leprae* et *M. lepromatosis*
 - qPCR RLEP et RLPM
 - Histologie
 - Sérologies : ELISA PGL-1 et LID-1
- Séquençage génome complet de *M. leprae*





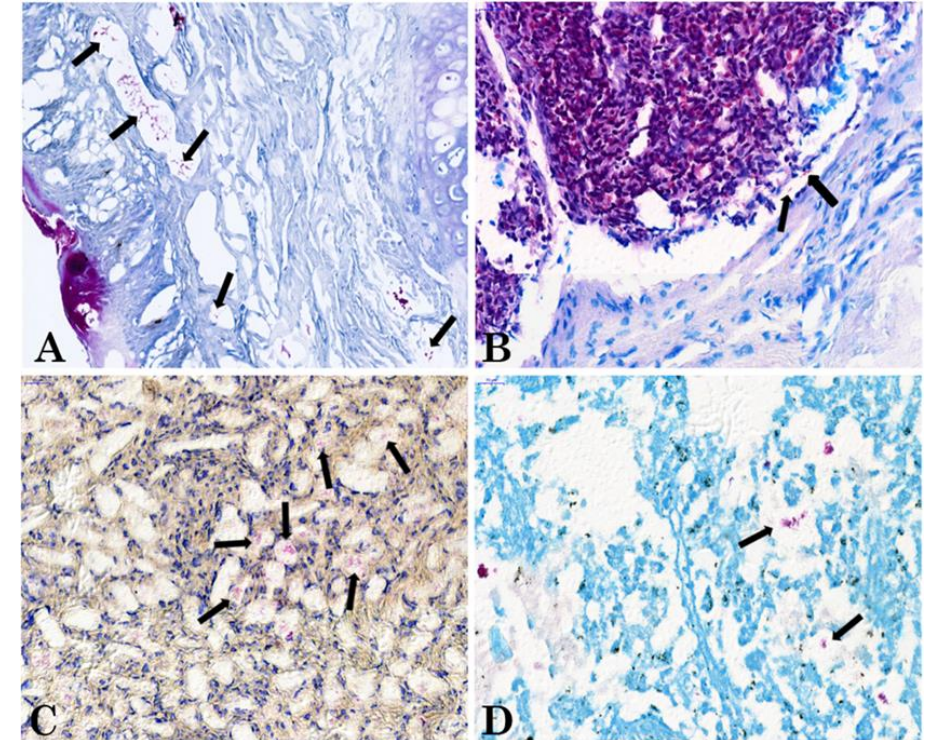
Volet animal : résultats d'analyse

Petit-saut : 200 *Dasyus*

- 6,6% *D. guianensis* + PGL-1
- Pas de positifs LID-1, RLEP, RLPM
- Pas de positifs *D. kappleri*

Collection dédiée : 186 tatous

- 21,5 % (40/186) tatous infectés
 - 12,4% (23/186) + qPCR RLEP
 - BAAR dans 21/23 + RLEP
 - 38,1 % (24/63) + PGL-1 et/ou LID-1
- Pas de *M. lepromatosis* détecté
- Séquençage chez un *D. guianensis* de Montsinéry
 - Sous-type 4P de *M. leprae*



BAAR (flèches) dans des tissus de *Dasyus guianensis* (60X).

A : oreille ; coloration de Ziehl-Neelsen (ZN)

B : ganglion mésentérique; ZN

C et D : rate ; coloration de Fite-Faraco (C) et ZN (D)

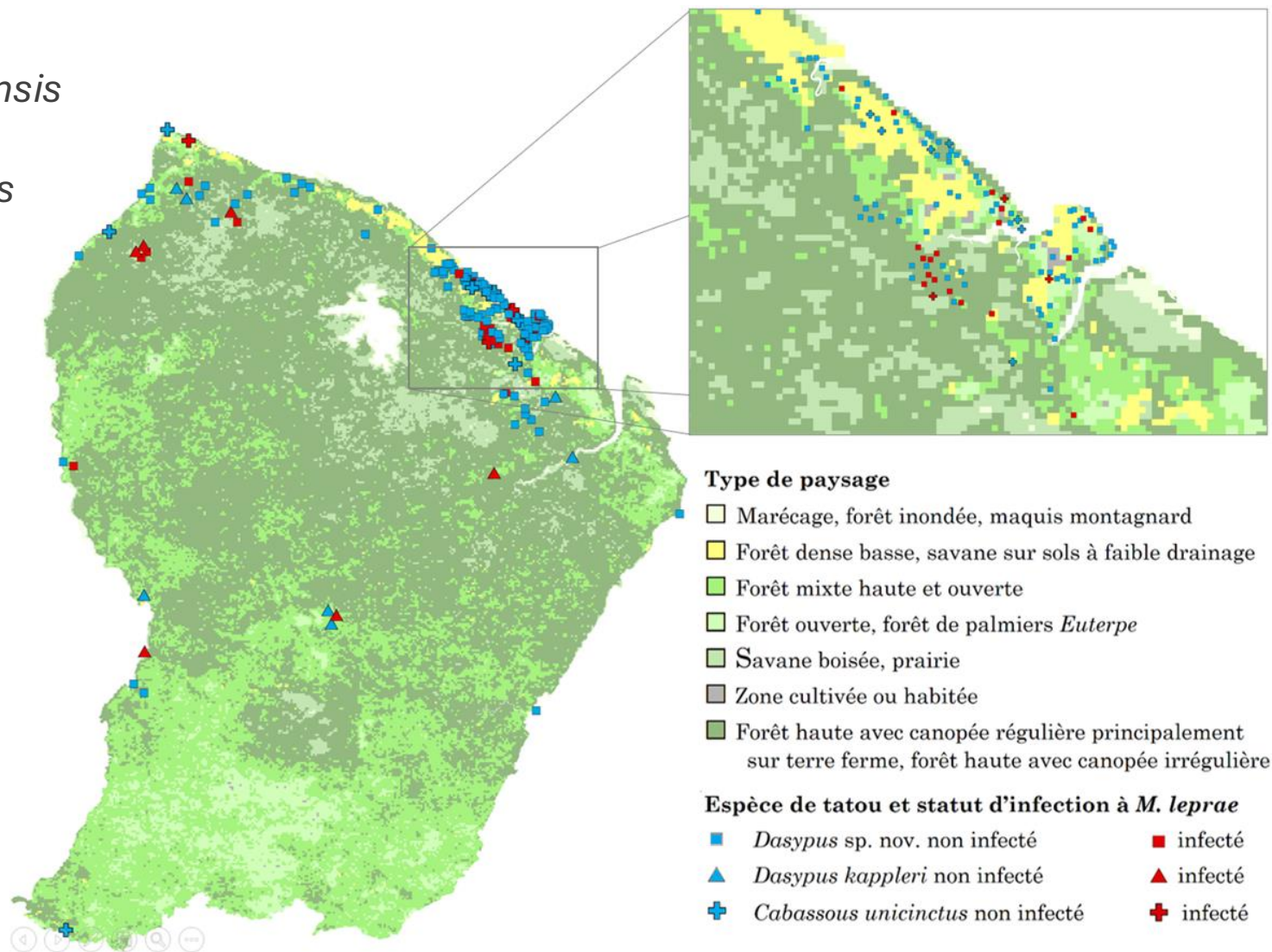
photos K. DrakAlsibai



Volet animal : répartition géographique

Tatous infectés

- 30/157 *D. guianensis*
- 6/13 *D. kappleri*
- 4/16 *C. unicinctus*
- Ensemble du territoire



Volet animal : conclusion

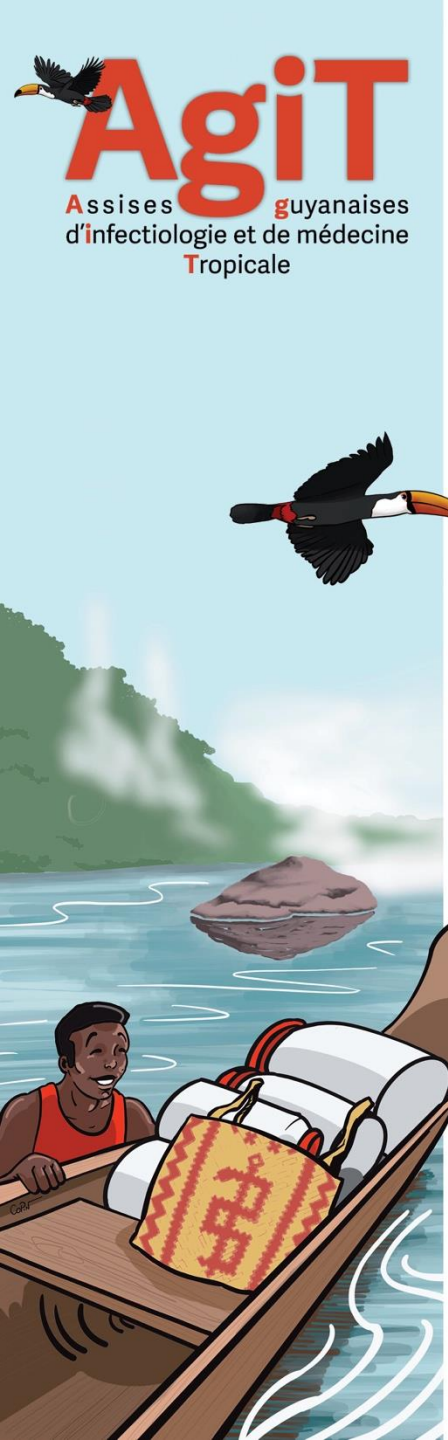
- Mise en évidence d'une importante enzootie à *M. leprae* chez ¼ des tatous en Guyane
- 3 nouvelles espèces de tatous naturellement infectées
- Génotype 4P nouvellement décrit en dehors de l'humain
- Transmission entre tatous
 - Verticale
 - Indirecte probablement majoritaire
- Contamination environnementale généralisée

Article



ARMADILLO (*DASYPUS* spp.) DENSITY THROUGH USE OF CAMERA TRAPPING AND BURROW DENSITY IN FRENCH GUIANA

Roxane Schaub^{1,2}, Léo Leclerc¹, Edith Guilloton¹, Jean-François Szpigel³, Pierre Couppié^{2,4}, Rodolphe E. Gozlan⁵, Luc Ackermann⁶, Mariella Superina⁷ & Benoit de Thoisy^{8,9}



Volet environnemental

- *M. leprae* excrétés à partir des voies aériennes supérieures et des lésions cutanées, dans les selles
- ADN de *M. leprae* détecté dans la terre et l'eau
 - A proximité de patients
 - Dans des terriers de tatous
- Détection par biologie moléculaire mais difficultés d'analyses
- Similarité des génotypes issus des patients et de leur environnement
- Survie extracellulaire de *M. leprae* favorisée
 - Terre
 - Humidité
 - Obscurité

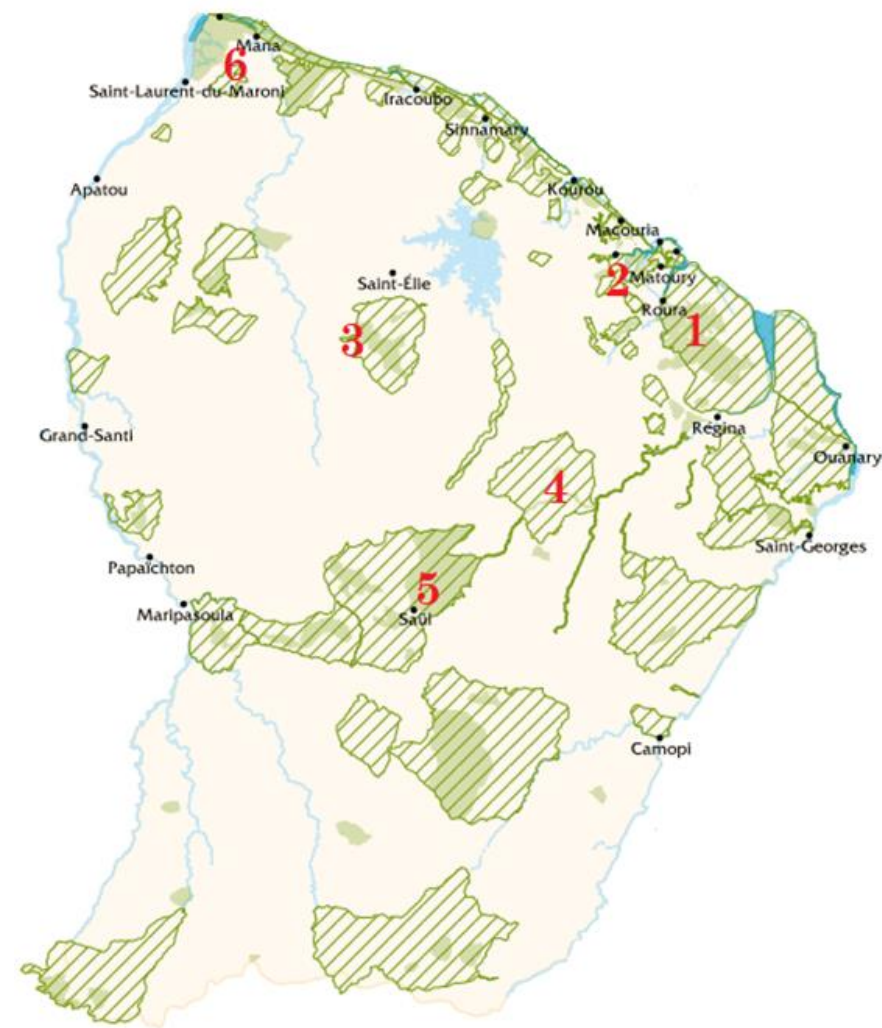


Géoréférencement d'un terrier de tatou



Volet environnemental : prélèvements et analyses de terre

- Prélèvements d'échantillons de terre
 - Entrée de terriers de tatous dans 5 réserves naturelles
 - Ancienne léproserie de l'Acarouany
- Extraction d'ADN avec kits spécifiques pour la terre
- qPCR RLEP et RLPM

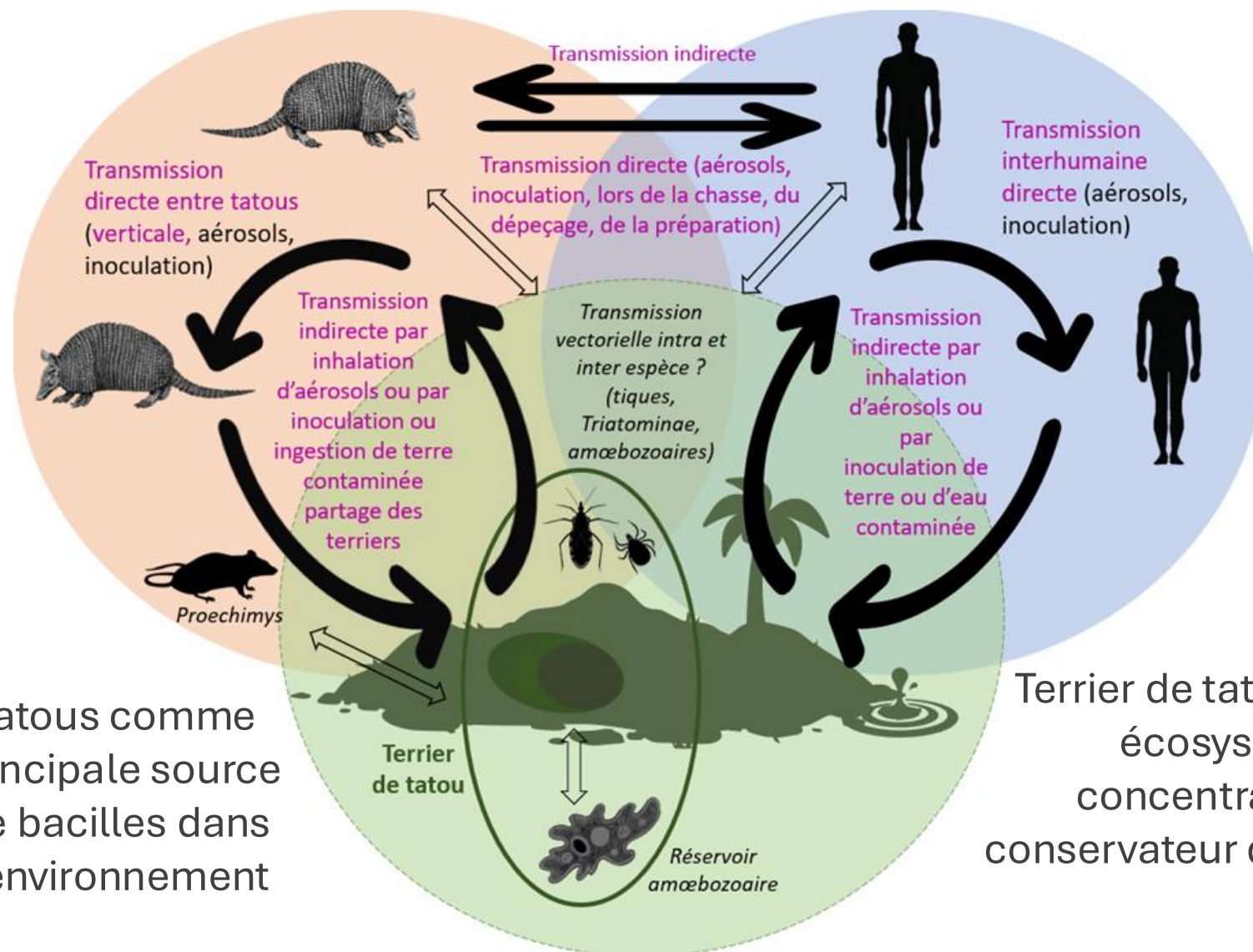


Volet environnemental : résultats et conclusion

- Nous avons analysé
 - 133 échantillons de terriers de tatous
 - 47 échantillons de l'Acarouany
- Signal qPCR RLEP dans 14 terriers de tatous
 - 9 positifs / 5 faiblement positifs
- Mais taux de positivité très variable selon la technique d'extraction utilisée
 - Poursuite de l'amélioration des techniques d'extraction d'ADN
- Séquençage de *M. leprae* de la terre



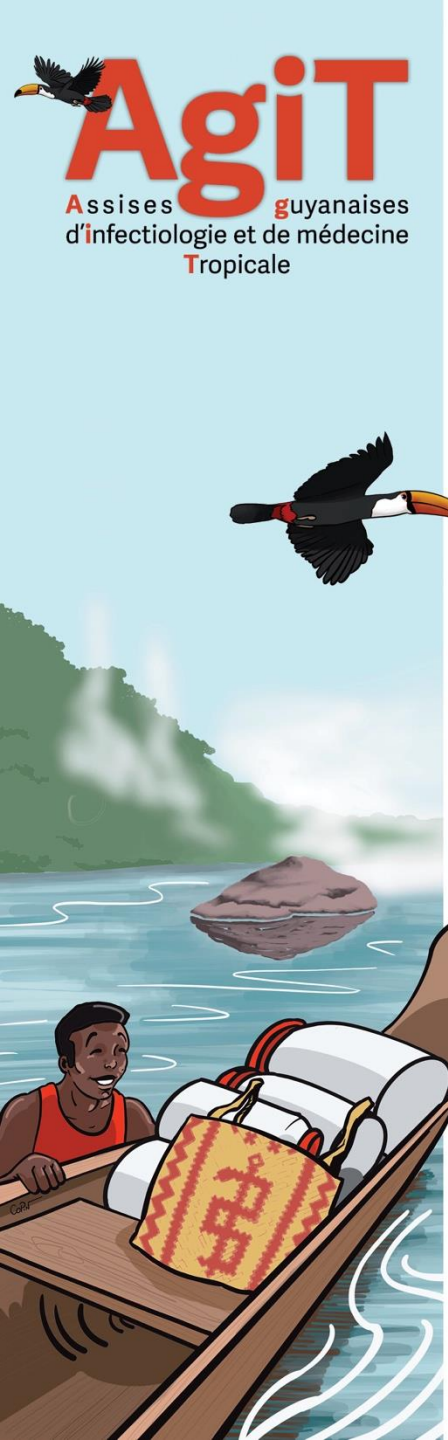
Conclusion générale EPI LEPR 1 : schéma de transmission



Tatous comme principale source de bacilles dans l'environnement

Terrier de tatou = micro écosystème concentrateur et conservateur de bacilles ?

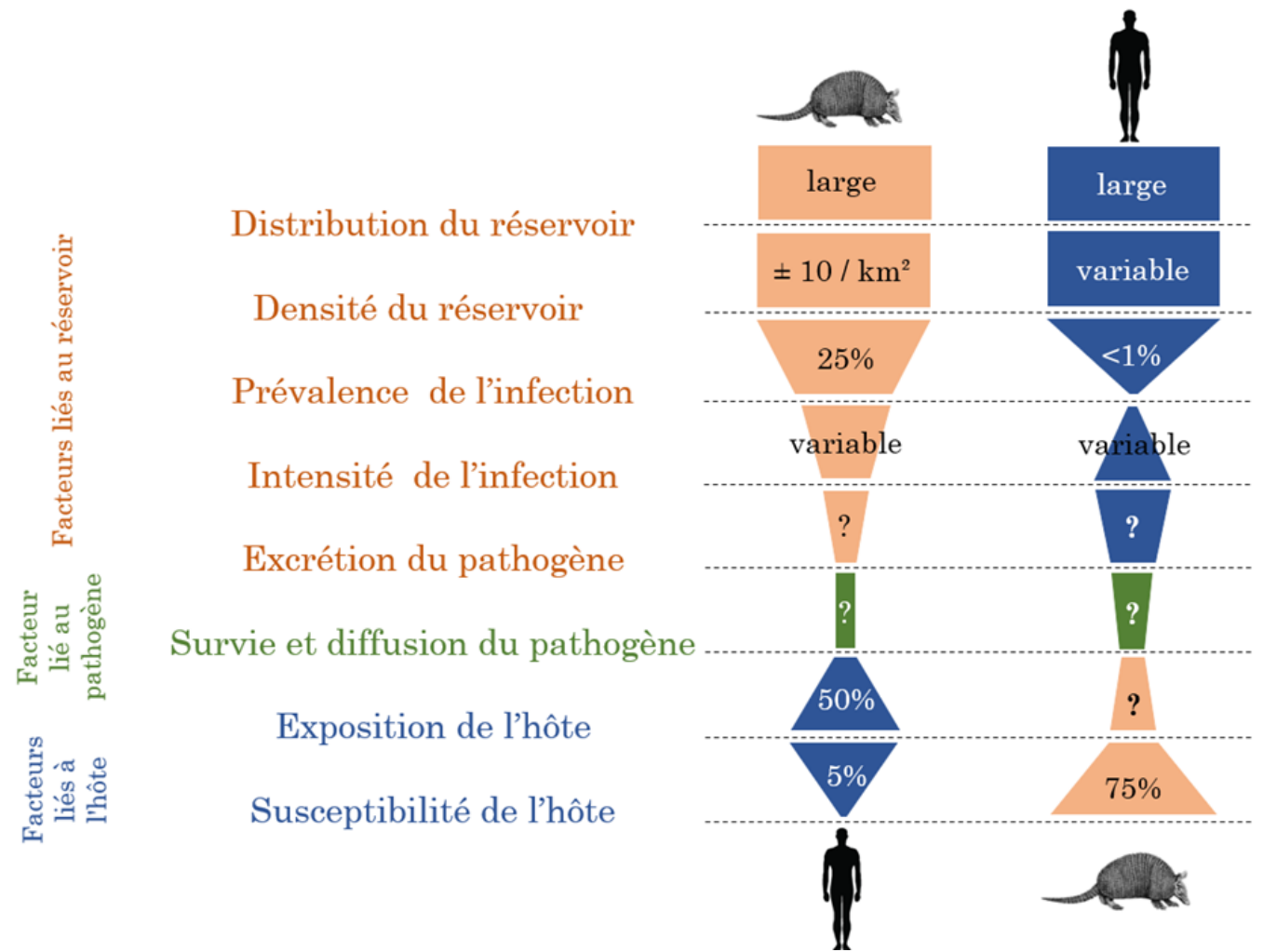




Conclusion générale EPI LEPR 1 : pistes de réflexion pour le contrôle

Protection de l'homme

- Diminution de l'exposition aux tatous
- Vaccination BCG
- Sensibilisation
- Diagnostic précoce



Goulots d'étranglement de la transmission de *M. leprae* entre tatous et hommes



EPI LEPR 1 : développement et perspectives

- Développement de l'Armabot : robot explorateur de terriers
- Poursuite du génotypage des souches
- EPI LEPR 2
 - Mesure de l'exposition aux bacilles par sérologie
 - Population générale
 - Populations exposées
 - Exploration du réservoir animal et environnemental
 - Sérologies et selles de tatous
 - Micro-écosystème du terrier
 - Faune commensale des terriers
- Collaboration et comparaison avec la Floride





Service de dermatologie
 Service d'anatomopathologie
 Laboratoire de biologie
 Centre de ressources biologiques



Partenaires EPI LEPR 1



Laboratoire des interactions virus-hôte
 Vectopôle
 Laboratoire de bactériologie
 Laboratoire de parasitologie



National Hansen's Disease Program
 Laboratory Research Branch



Department of Microbiology, Immunology
 and Pathology



Le projet EPI LEPR 1 a été cofinancé par le Centre Hospitalier de Cayenne, l'Institut Pasteur de la Guyane et l'Union européenne (PO FEDER-FSE 2014-2020 Guyane - Synergie GY0012083).

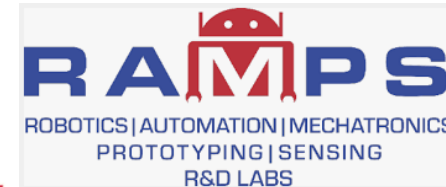
Ce projet a aussi bénéficié d'un financement du Labex CEBA (Centre d'Etude de la Biodiversité Amazonienne) pour le volet « Diversité et questions à venir pour l'épidémiologie et la santé – *Mycobacterium leprae* » du projet MicroBIOMES (MICROBial BIOdiversities : Modelling Environment and Strategies).



Armabot Partenaire



LA TROBE UNIVERSITY



Financement

