

La lèpre prête pour une réémergence?

Charlotte Avanzi

Laboratoire du Prof. Stewart Cole - Global Health Institute - EPFL



La lèpre prête pour une réémergence?

Charlotte Avanzi

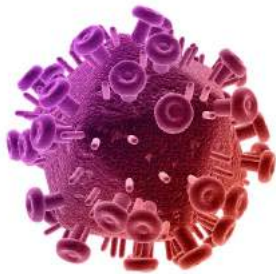
Laboratoire du Prof. Stewart Cole - Global Health Institute - EPFL

- 1- Concept de (ré)émergence
- 2- Application au cas de la lèpre
 - a- Rappels sur la maladie
 - b- La transmission



CONCEPT D'ÉMERGENCE

- Maladie dont l'incidence augmente de manière significative, dans une population donnée, d'une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie
- Elle est causée par un **nouveau** pathogène



VIH - SIDA

1981

Chimpanzé – Homme

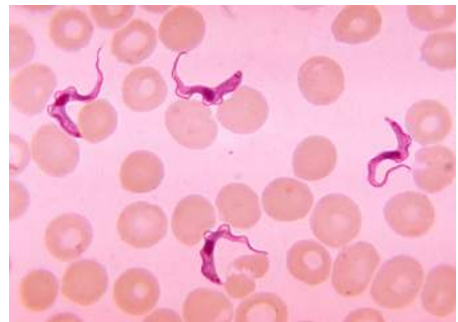
Groupes à risque

CONCEPT DE RÉ-ÉMERGENCE

- Maladie connue qui réapparaît causée par **l'évolution/ modification d'un agent connu**
- Maladie connue qui sort plus ou moins rapidement des fluctuations moyennes habituelles



Tuberculose multi-résistante

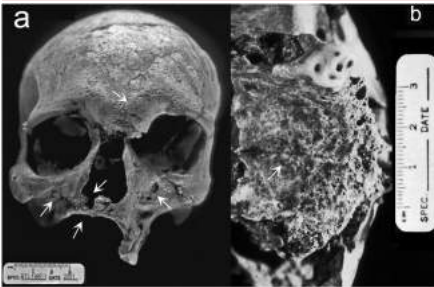


La maladie du sommeil
Rep. Dem. Du Congo

APPLICATION AU CAS DE LA LÈPRE

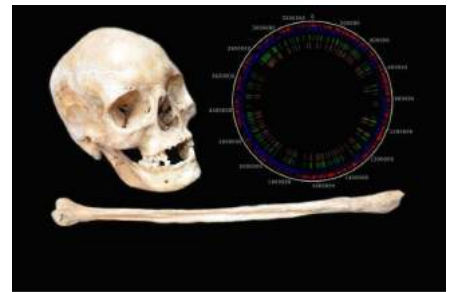
UNE MALADIE ANCIENNE

Evidences ostéologiques



Robbins *et al.* 2009 – Plos ONE

Evidences moléculaires



Matheson *et al.* 2009 Plos ONE

?

2000 av. J.C.

0-50 ap. J.C.

LA LÈPRE EN EUROPE

V^{ème}

XII^{ème}

XIV^{ème}

XXI^{ème}

Apogée / fléau

19 000 léproseries (= maladreries)

« *lepers should not live among the healthy* »

- 1175 English Church Council



LA MALADIE DE HANSEN

- Agents pathogènes
 - *Mycobacterium leprae*



Gerhard Armauer Hansen
1873

LA MALADIE DE HANSEN

- Agents pathogènes
 - *Mycobacterium leprae*
 - *Mycobacterium lepromatosis* (2008)



Gerhard Armauer Hansen
1873

LA MALADIE DE HANSEN

- Agents pathogènes
 - *Mycobacterium leprae*
 - *Mycobacterium lepromatosis* (2008)



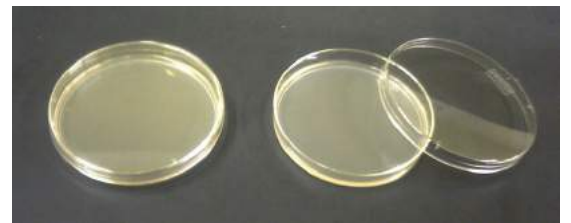
Gerhard Armauer Hansen
1873



© 2009 www.outline-world-map.com

CARACTÉRISTIQUES DES BACILLES

- Non cultivable *in vitro*
- Intracellulaire
- Modèles *in vivo* (*M. leprae*)



- Temps de division: 12 jours!!!
- Incubation chez l'homme: de 5 à 20 ans
- Température de pousse 30°C

CARACTÉRISTIQUES DES BACILLES

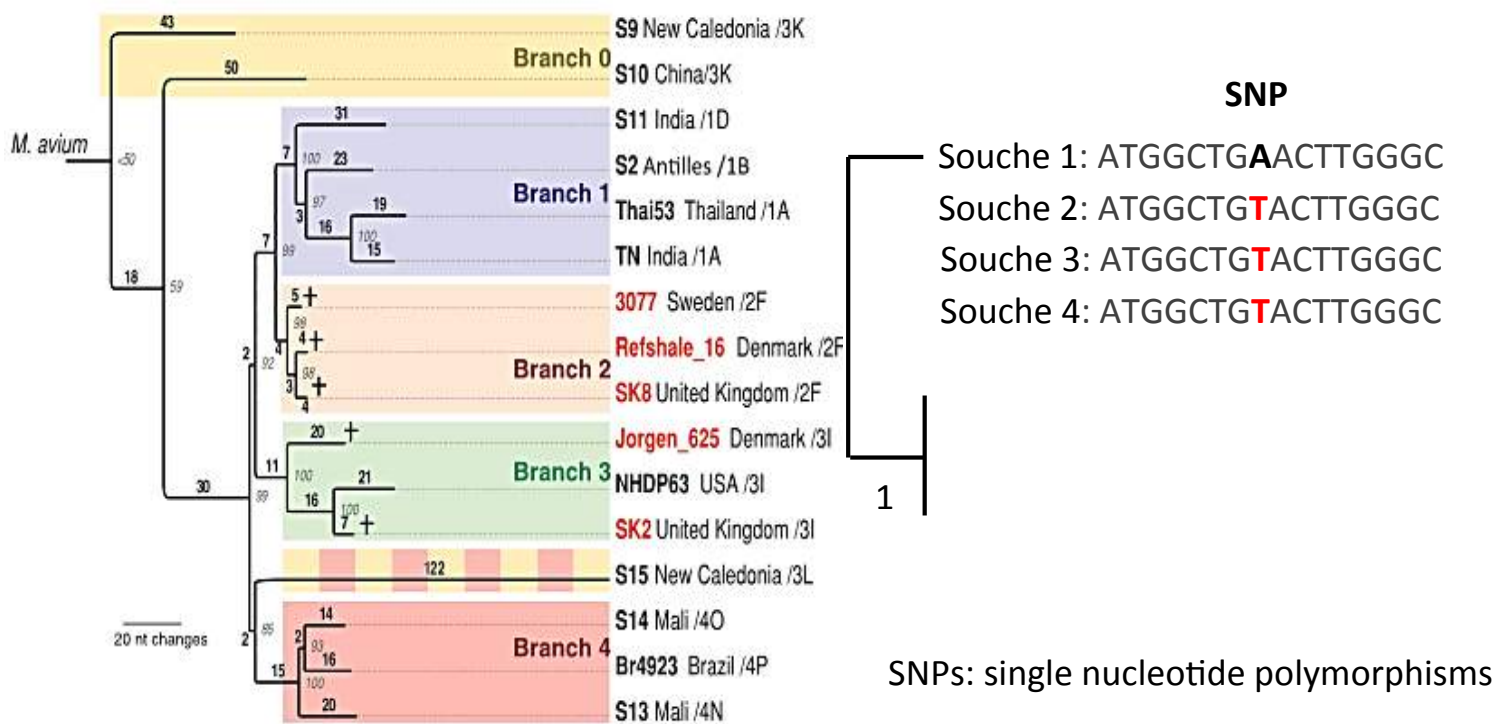
- Evolution réductive des génomes
 - Perte d'information génétique pendant l'évolution

<i>M. tuberculosis</i>	4.4 millions de bases	≈ 4000	13
	Taille	Gènes	Pseudogènes
<i>M. leprae</i>	3.27 millions de bases	1614	1306
<i>M. lepromatosis</i>	3.21 millions de bases	1477	1334

CARACTÉRISTIQUES DES BACILLES

- Génome très conservé entre les différentes souches!

M. leprae



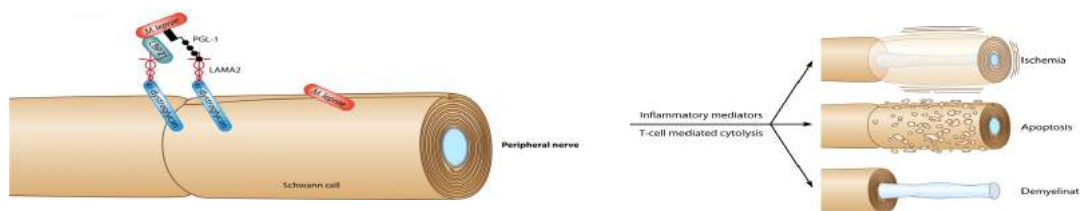
SYMPTÔMES

- Maladie granulomateuse chronique
- Lésions cutanées



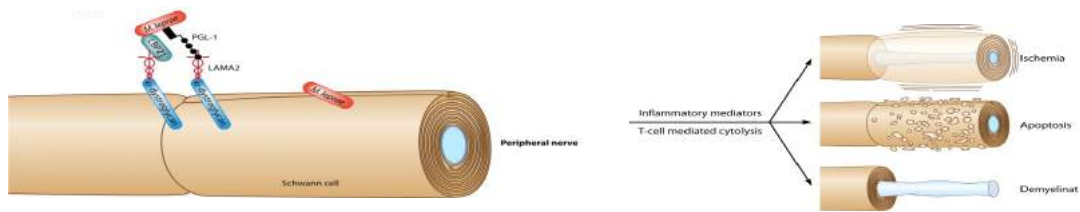
SYMPTÔMES

- Nevrites



SYMPTÔMES

- Nevrites



SYMPTÔMES

- Maladie toujours stigmatisée
 - Exclusion sociale et marginalisation

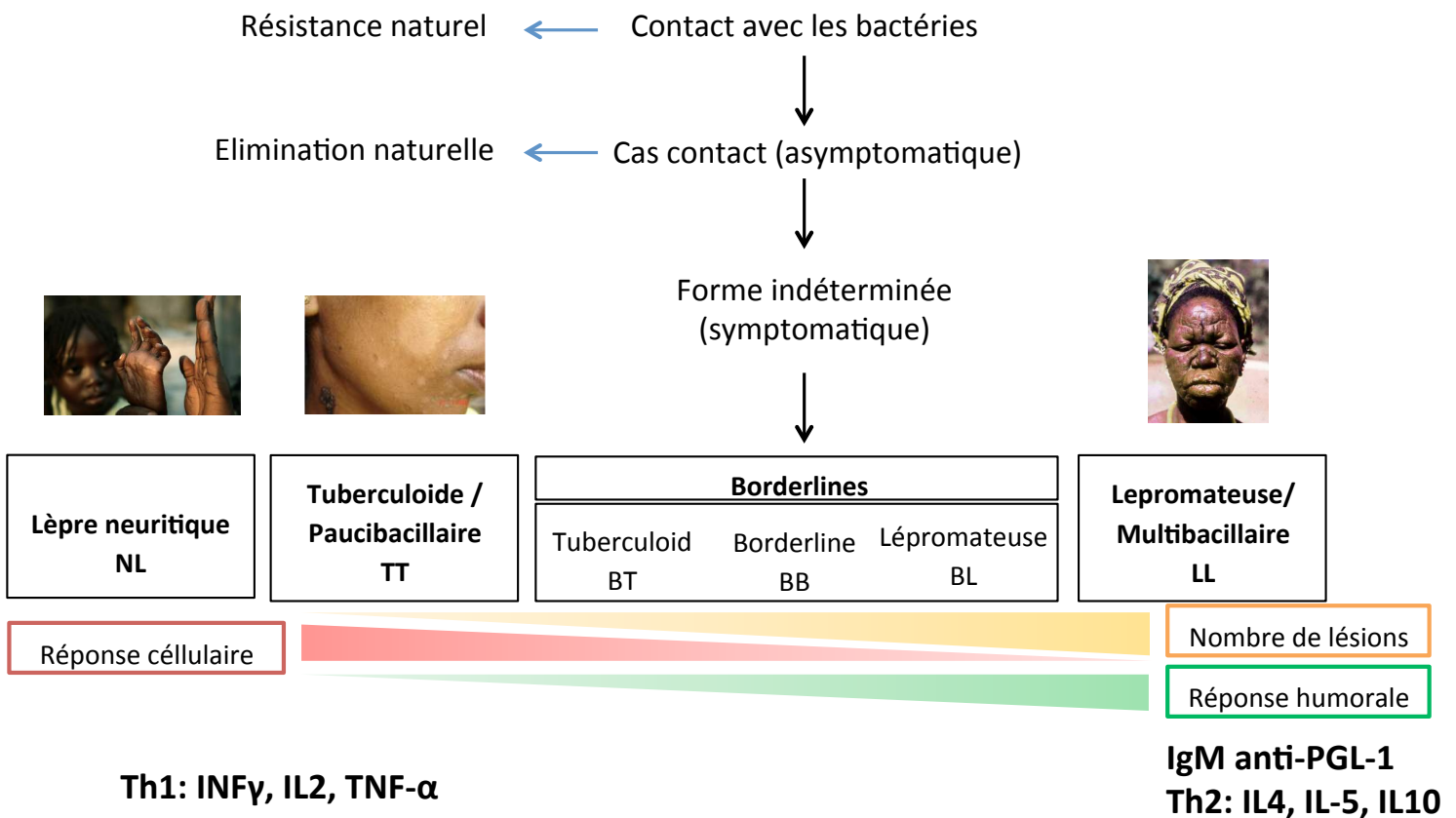
- Le lèpre n'est pas héréditaire



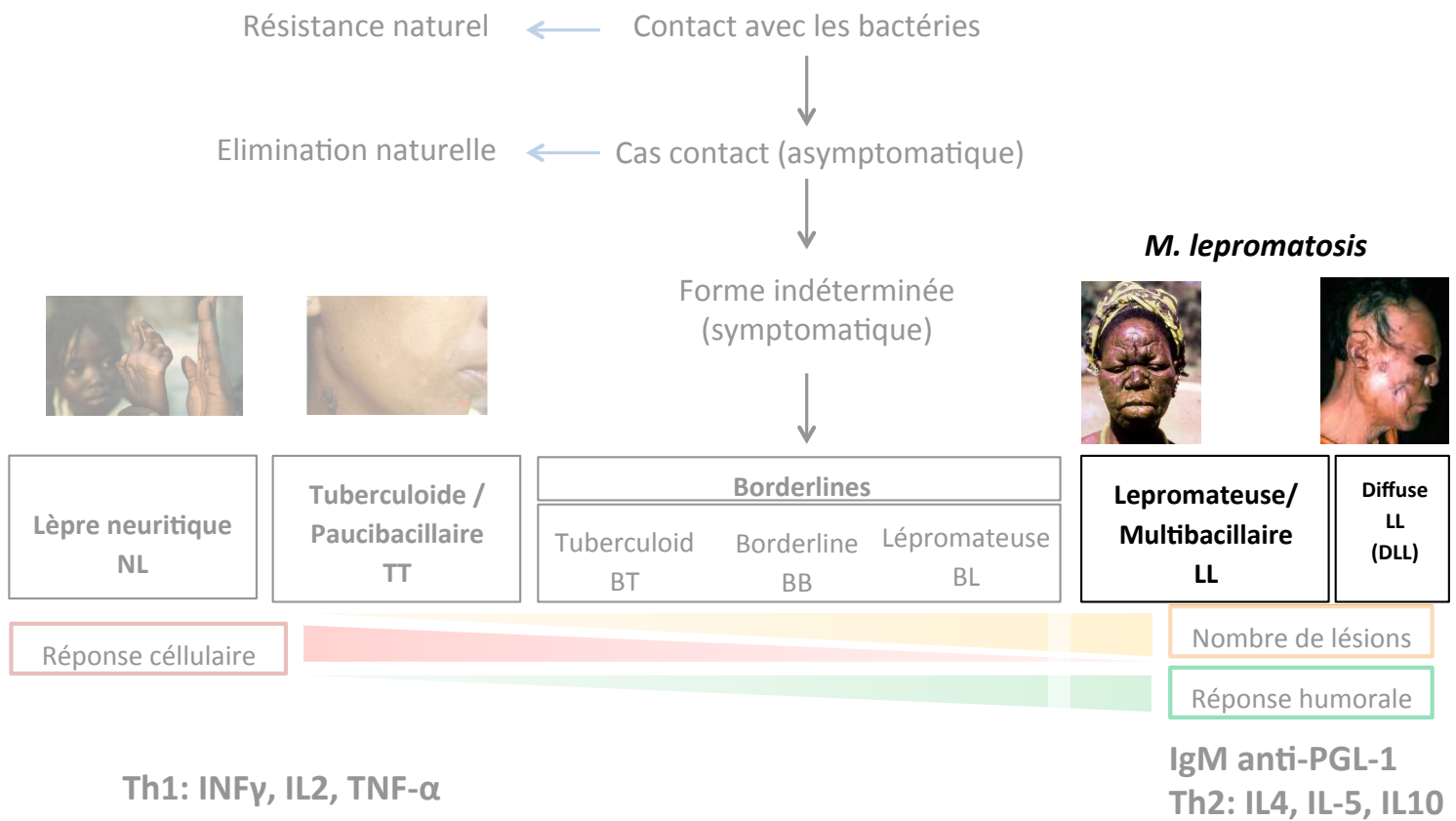
île de Spinalonga

- La lèpre n'est pas hautement contagieuse
- La lèpre peut être traitée

UNE MALADIE MULTIFORMES



UNE MALADIE MULTIFORMES



DIAGNOSTIQUE

1. Identification des signes cutanées de la maladie +/- anesthésie locale



BT



TT



TT



LL

DIAGNOSTIQUE

1. Identification des signes cutanées de la maladie +/- anesthésie locale

2. Epaissement des nerfs



DIAGNOSTIQUE

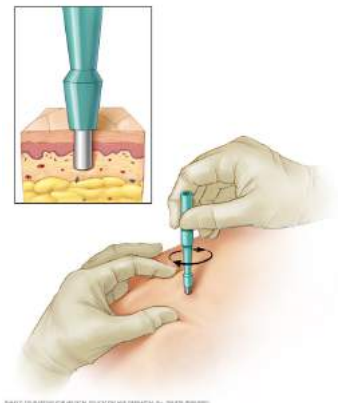
1. Identification des signes cutanées de la maladie +/- anesthésie locale



2. Epaissement des nerfs

3. Identification des bacilles

- Coloration / microscopie
- Biologie moléculaire



DIAGNOSTIQUE

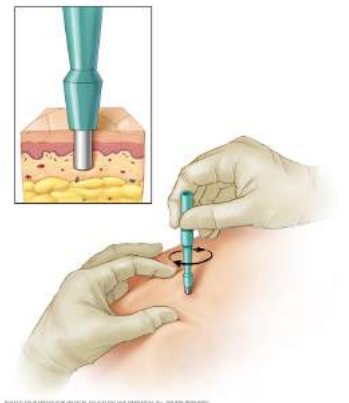
1. Identification des signes cutanées de la maladie +/- anesthésie locale



2. Epaissement des nerfs

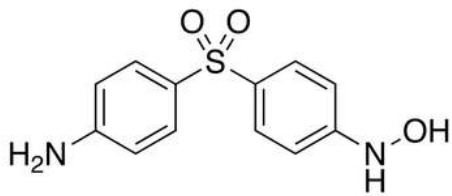
3. Identification des bacilles

- Coloration / microscopie
- Biologie moléculaire



➔ Diagnostique nécessite du personnel formé et alerte

LES ANTIBIOTIQUES



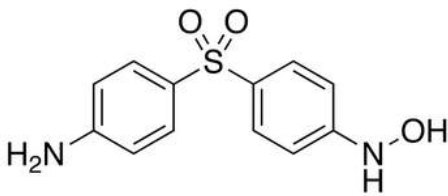
1950: découverte de la dapsonsone (1964)



1970: rifampicine (1976) et clofazimine

(1964): année de découverte des premières résistances

LES ANTIBIOTIQUES

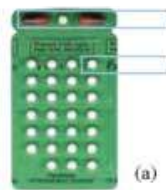


1950: découverte de la dapsons (1964)



1970: rifampicine (1976) et clofazimine

POLYCHIMIOThERAPIE

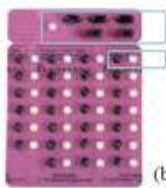


PB adult blister pack

PB adult treatment:

- Once a month:** Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Once a day:** Days 2-28
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Full course:** 6 blister packs

6 mois



MB adult blister pack

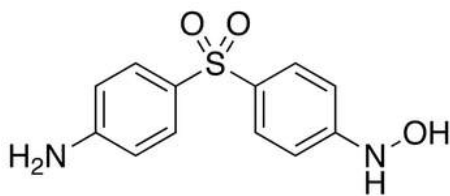
MB adult treatment:

- Once a month:** Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 3 capsules of clofazimine (100mg X 3)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Once a day:** Days 2-28
 - 1 capsule of clofazimine (50 mg)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Full course:** 12 blister packs

12 mois

(1964): année de découverte des premières résistances

LES ANTIBIOTIQUES



1950: découverte de la dapsons (1964)

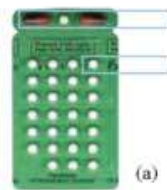


1970: rifampicine (1976) et clofazimine

POLYCHIMIOThERAPIE

**2nde ligne
???**

1985 Quinolones (1997)
Tétracyclines

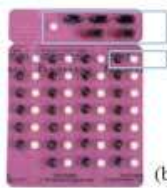


PB adult blister pack

PB adult treatment:

- Once a month:** Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Once a day:** Days 2-28
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Full course:** 6 blister packs

6 mois



MB adult blister pack

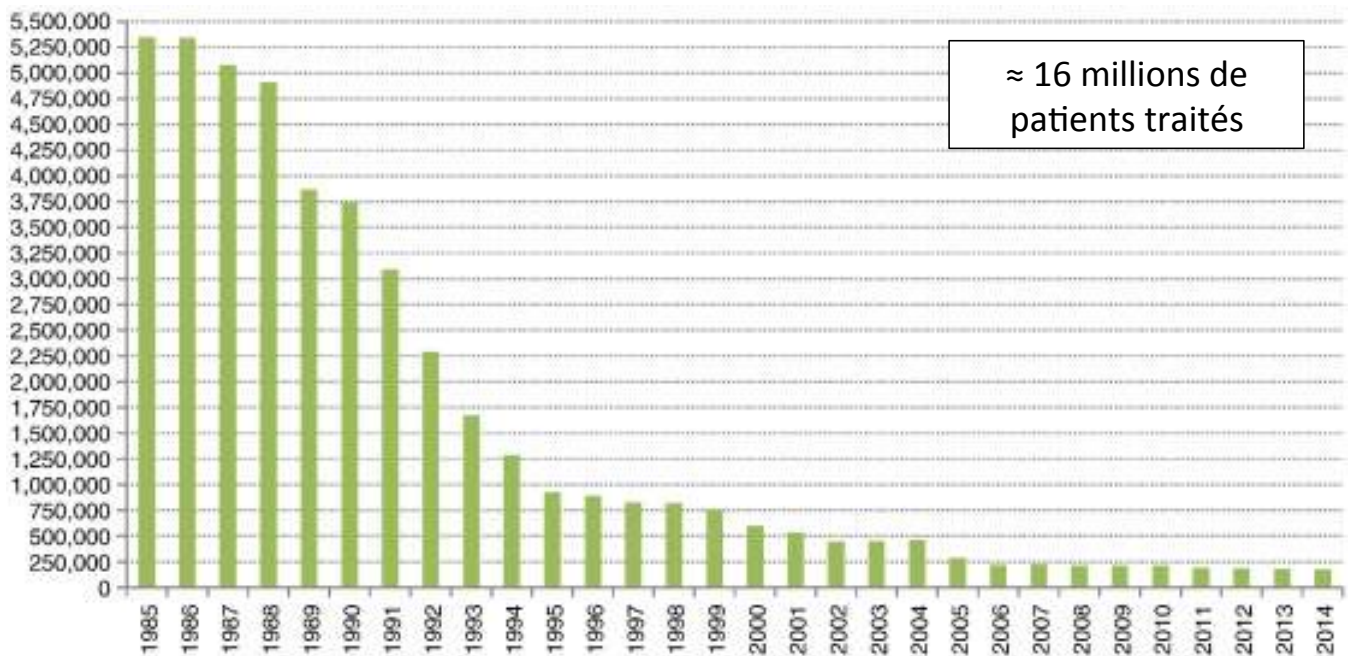
MB adult treatment:

- Once a month:** Day 1
 - 2 capsules of rifampicin (300 mg X 2)
 - 3 capsules of clofazimine (100mg X 3)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Once a day:** Days 2-28
 - 1 capsule of clofazimine (50 mg)
 - 1 tablet of dapsons (100 mg)
- Full course:** 12 blister packs

12 mois

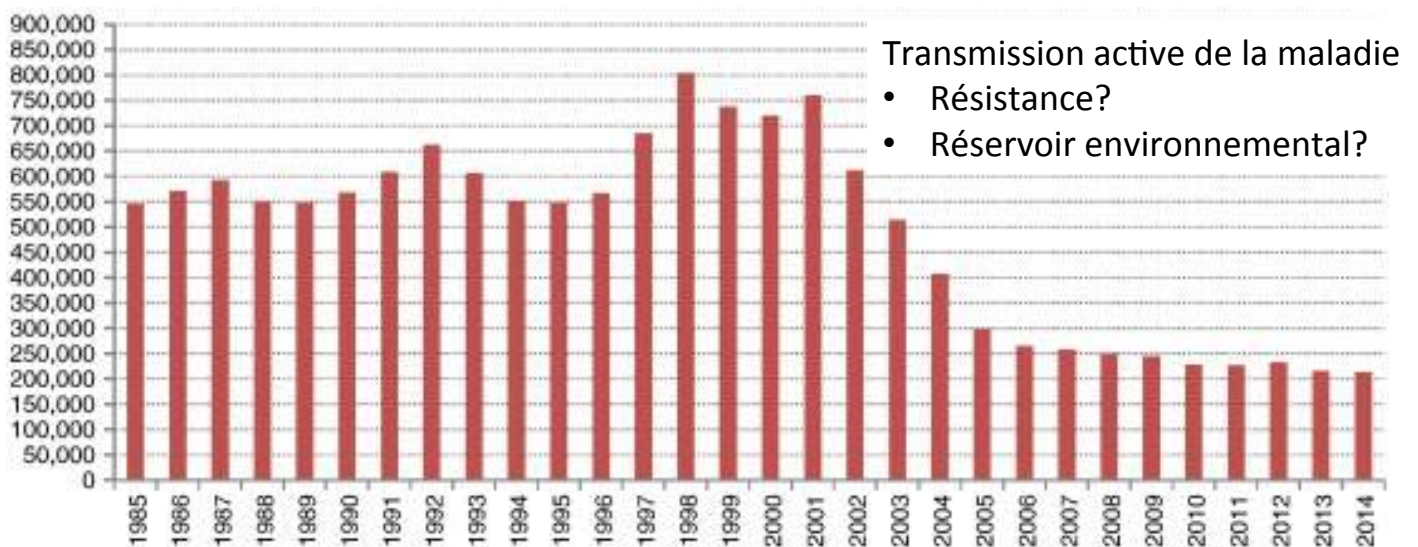
(1964): année de découverte des premières résistances

L'ÈRE POST-ANTIBIOTIQUES



Prévalence de la lèpre dans le monde de 1985 - 2014

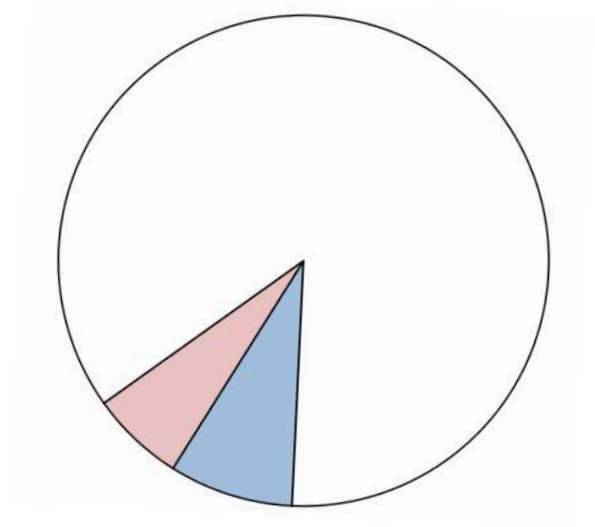
L'ÈRE POST-ANTIBIOTIQUES



Nombre de nouveaux cas de lèpre dans le monde de 1985 - 2014

LA LÈPRE AUJOURD'HUI

210 758 nouveaux cas



LA LÈPRE AUJOURD'HUI

210 758 nouveaux cas

6.2% avec incapacités de grade 2

→ Délai de diagnostic

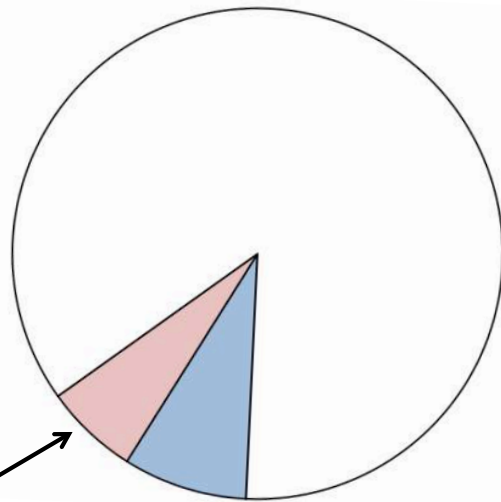


Table 4. WHO disability grading 1988³

Hands and feet

Grade 0: no anaesthesia, no visible deformity or damage.
Grade 1: anaesthesia present, but no visible deformity or damage.
Grade 2: visible deformity or damage present.

Eyes

Grade 0: no eye problem due to leprosy; no evidence of visual loss.
Grade 1: eye problems due to leprosy present, but vision not severely affected as a result of these (vision: 6/60 or better; can count fingers at 6 m).
Grade 2: severe visual impairment (vision: worse than 6/60; inability to count fingers at 6 m).

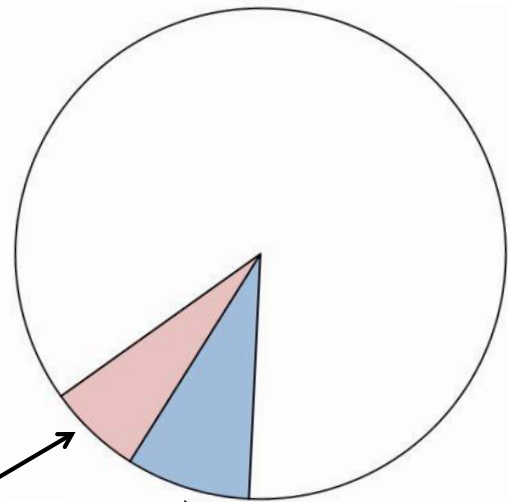
Note: eye problems include corneal anaesthesia, lagophthalmos and iridocyclitis.

LA LÈPRE AUJOURD'HUI

210 758 nouveaux cas

6.2% avec incapacités
de grade 2

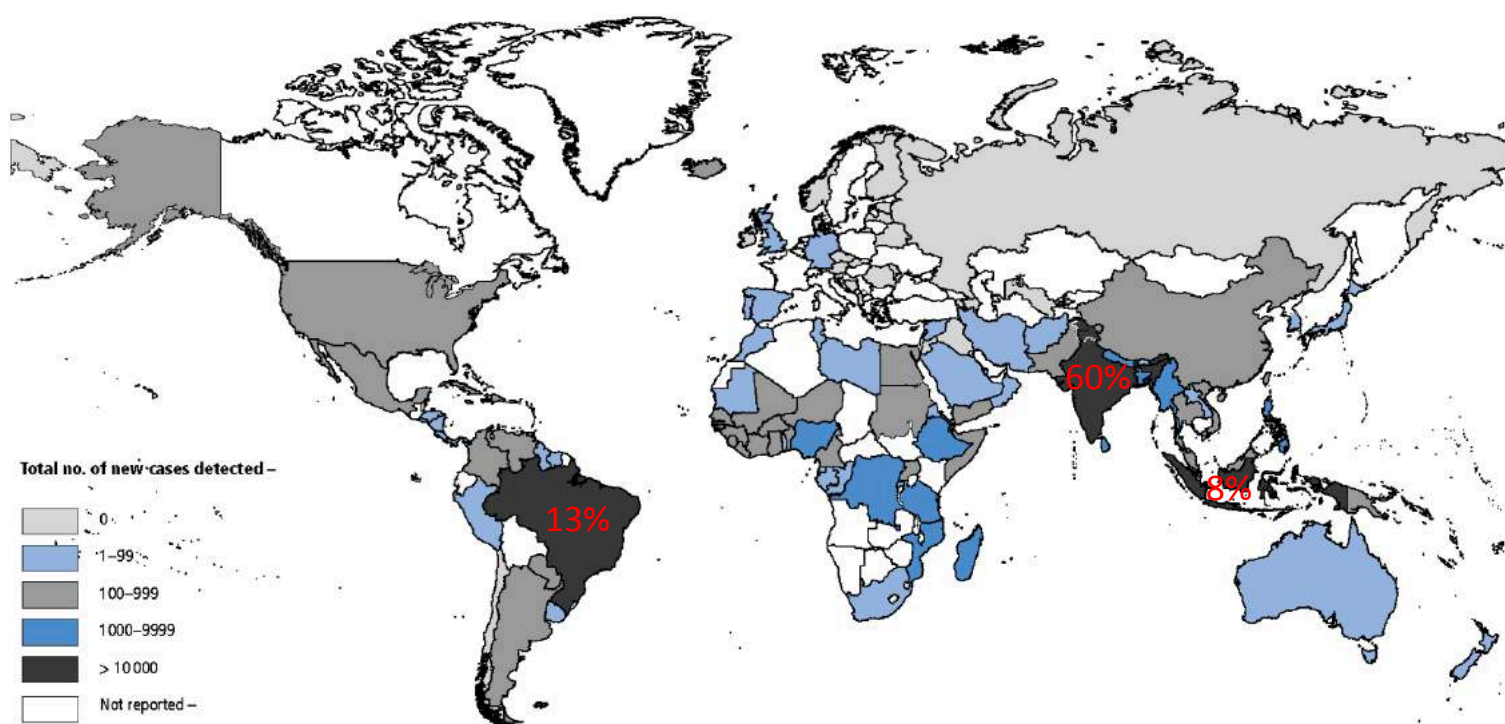
→ Délai de diagnostic



8.2% d'enfants

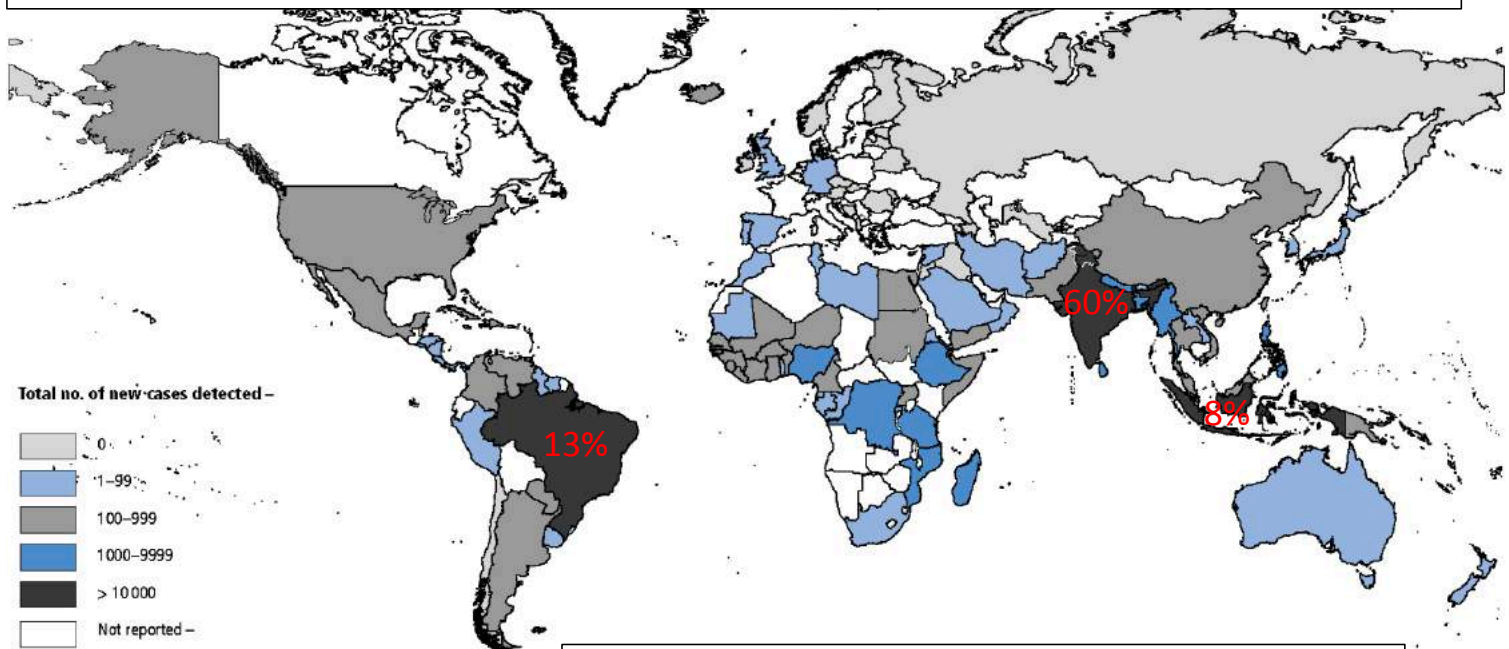
→ Transmission active de la maladie

Distribution géographique des nouveaux cas de lèpre, 2015, OMS



Distribution géographique des nouveaux cas de lèpre, 2015, OMS

2001: OMS déclare la maladie comme n'étant plus un problème de santé public majeur à l'échelle mondiale



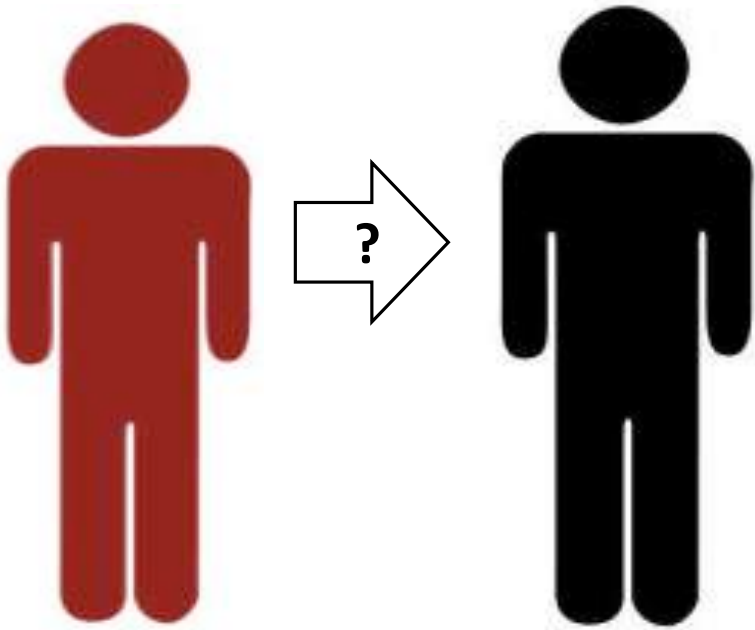
... c'est toujours le cas dans plus de 14 pays

- Diagnostique difficile
- Traitement lourds, long mais efficace
- Difficulté pour tester de nouveaux traitements

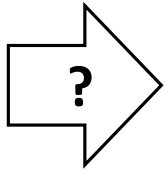
➔ Problème en cas d'émergence de résistance

TRANSMISSION DE LA MALADIE

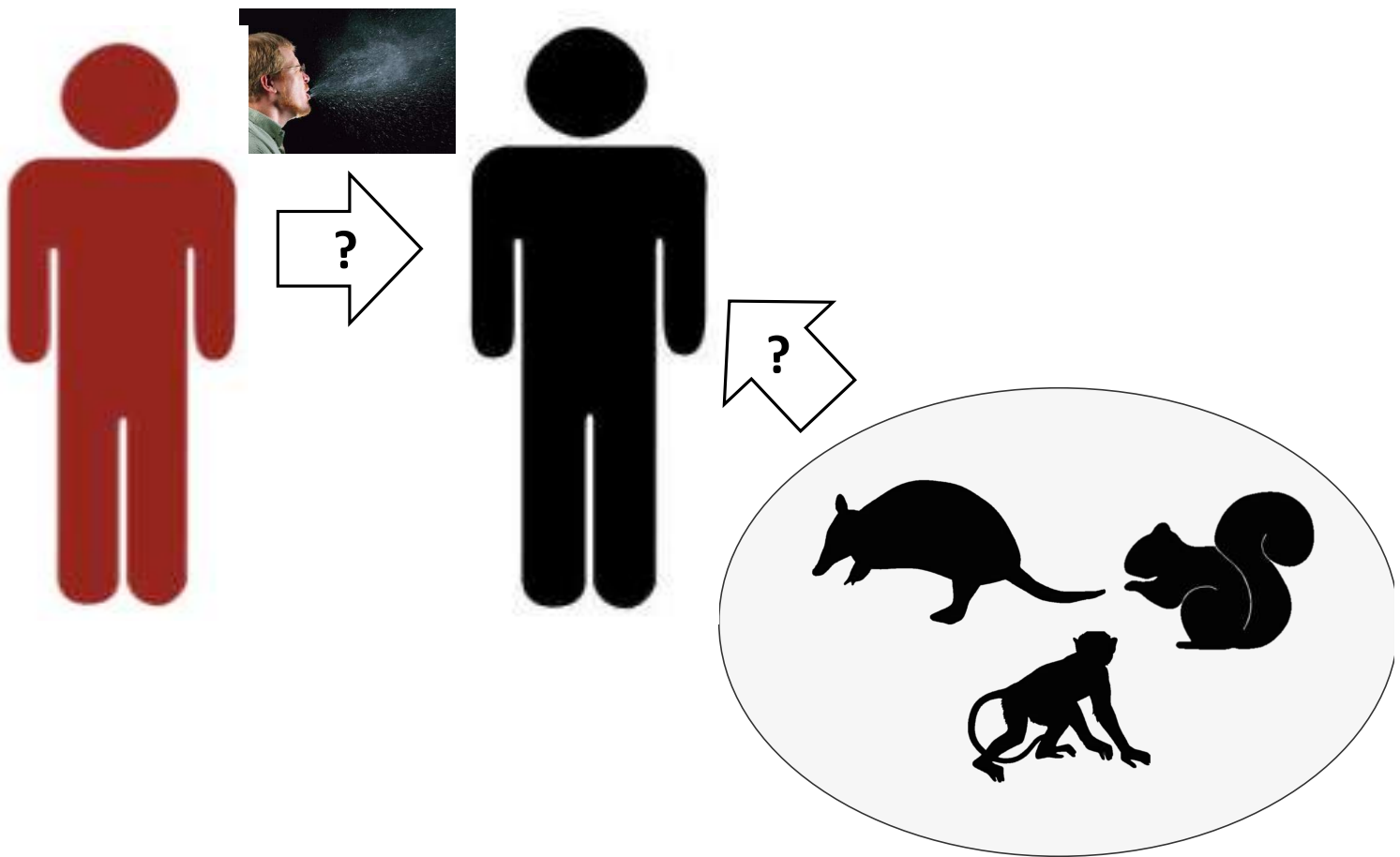
MÉCANISME



MÉCANISME



MÉCANISME



RESERVOIRS



M. leprae



Tatou à neuf bandes
Dasypus novemcinctus



Longue espérance de vie
(10-15 ans)

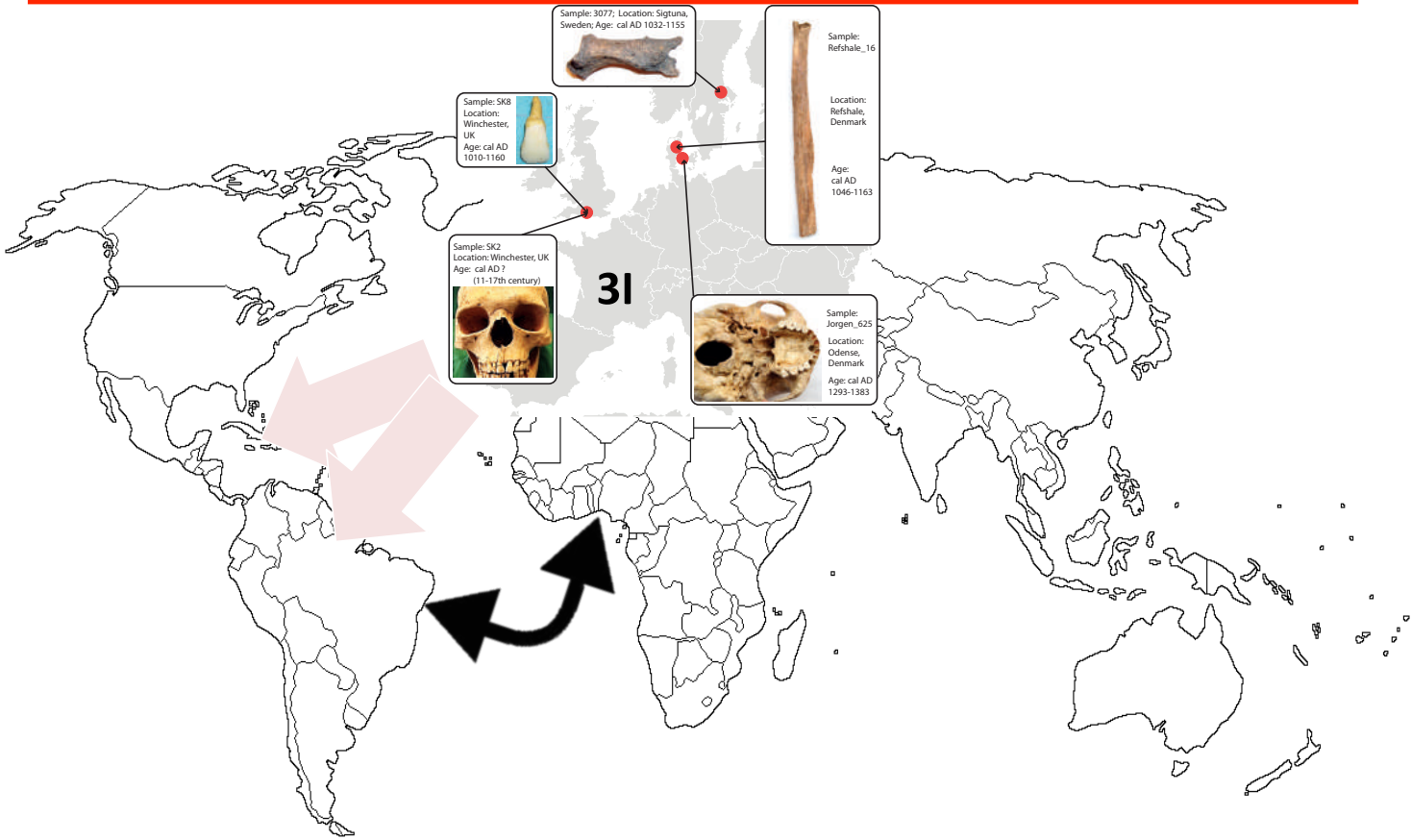
Température corporelle
30-33°C

Espèce d'Amérique du Sud

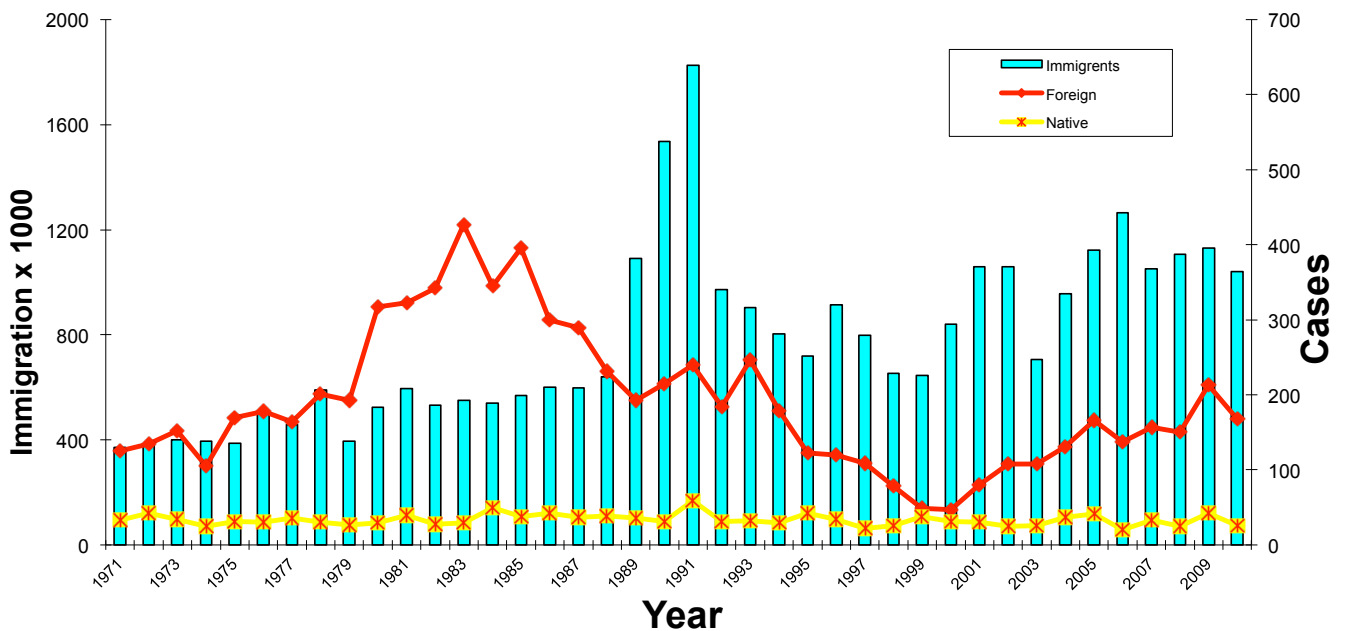
Introduit en Floride en
1800 et expansion aux
Etat-Unis depuis les 150
dernières années (4/10 km
par an)

Lèpre : 1970

LA LÈPRE AUX AMÉRIQUES



LA LÈPRE AUX ÉTATS-UNIS



2015: 178 nouveaux cas
Majoritairement le sous-type 3I

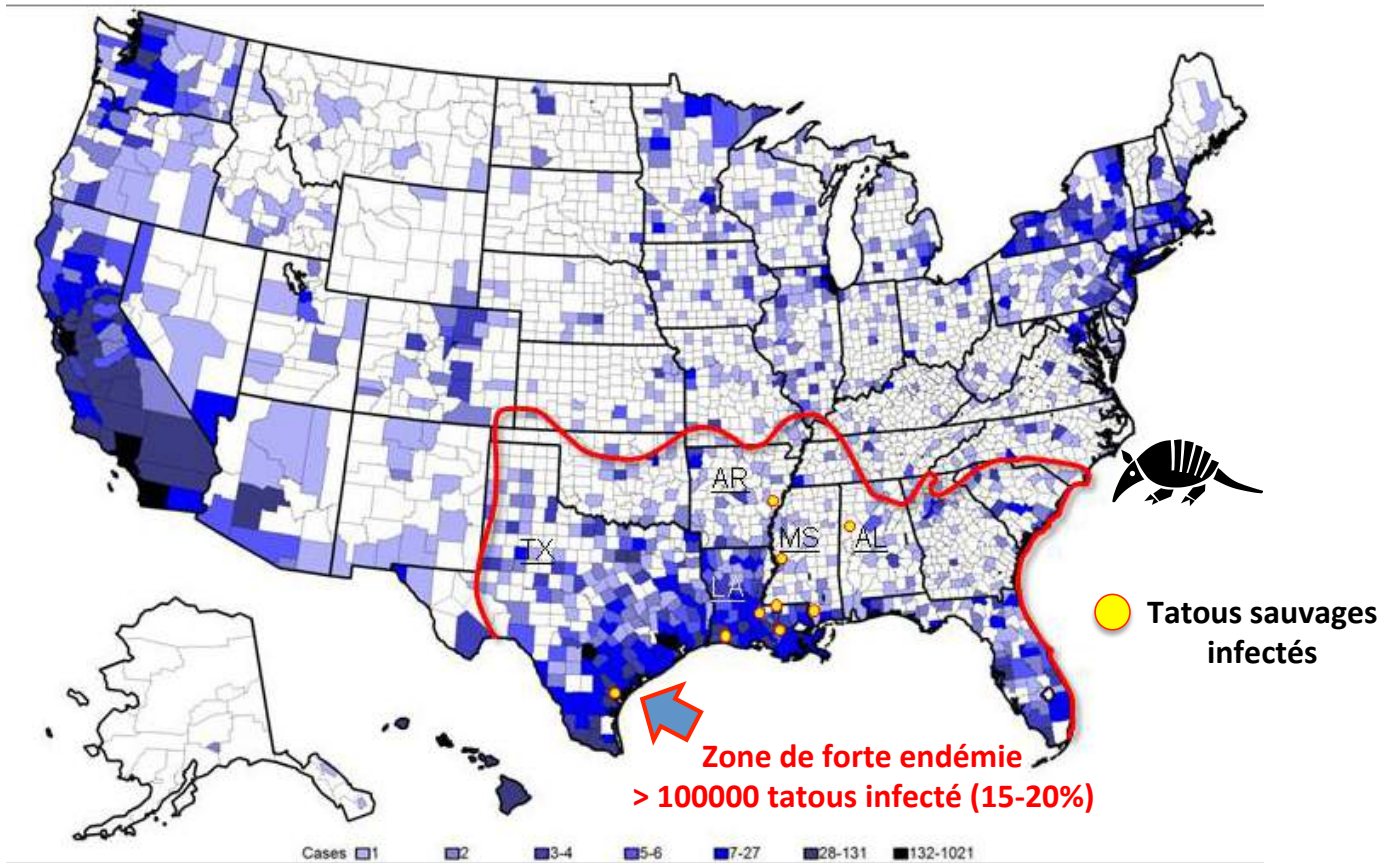
PATIENTS AMÉRICAINS ET TATOUS



BARBECUES DE TATOUS



PATIENTS AMÉRICAINS ET TATOUS



SÉQUENÇAGE DE *M. LEPRAE*

- Génome entier



→ Souches de type 3I

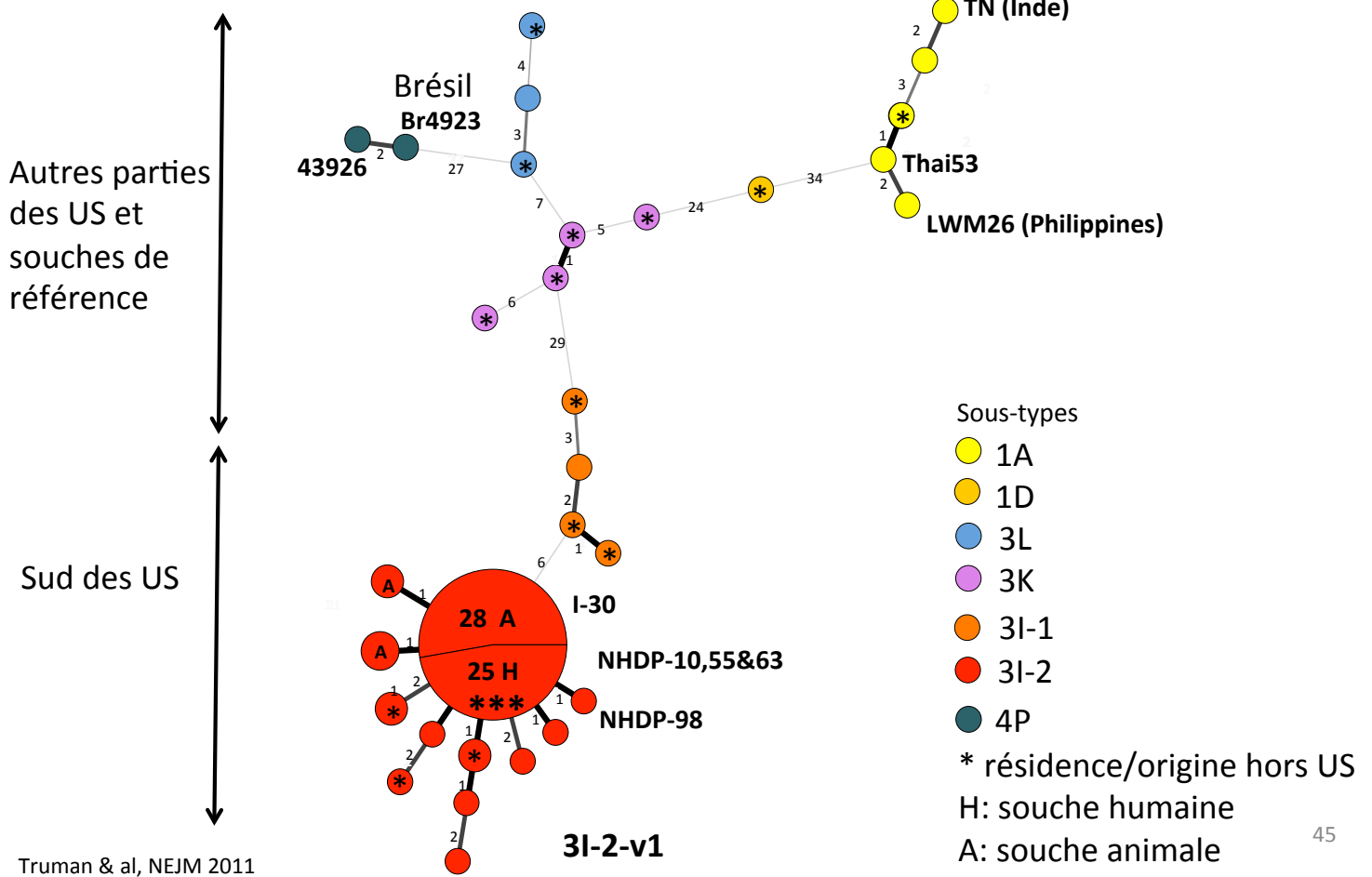
→ 4 souches différentes par 1-8 SNP(s)



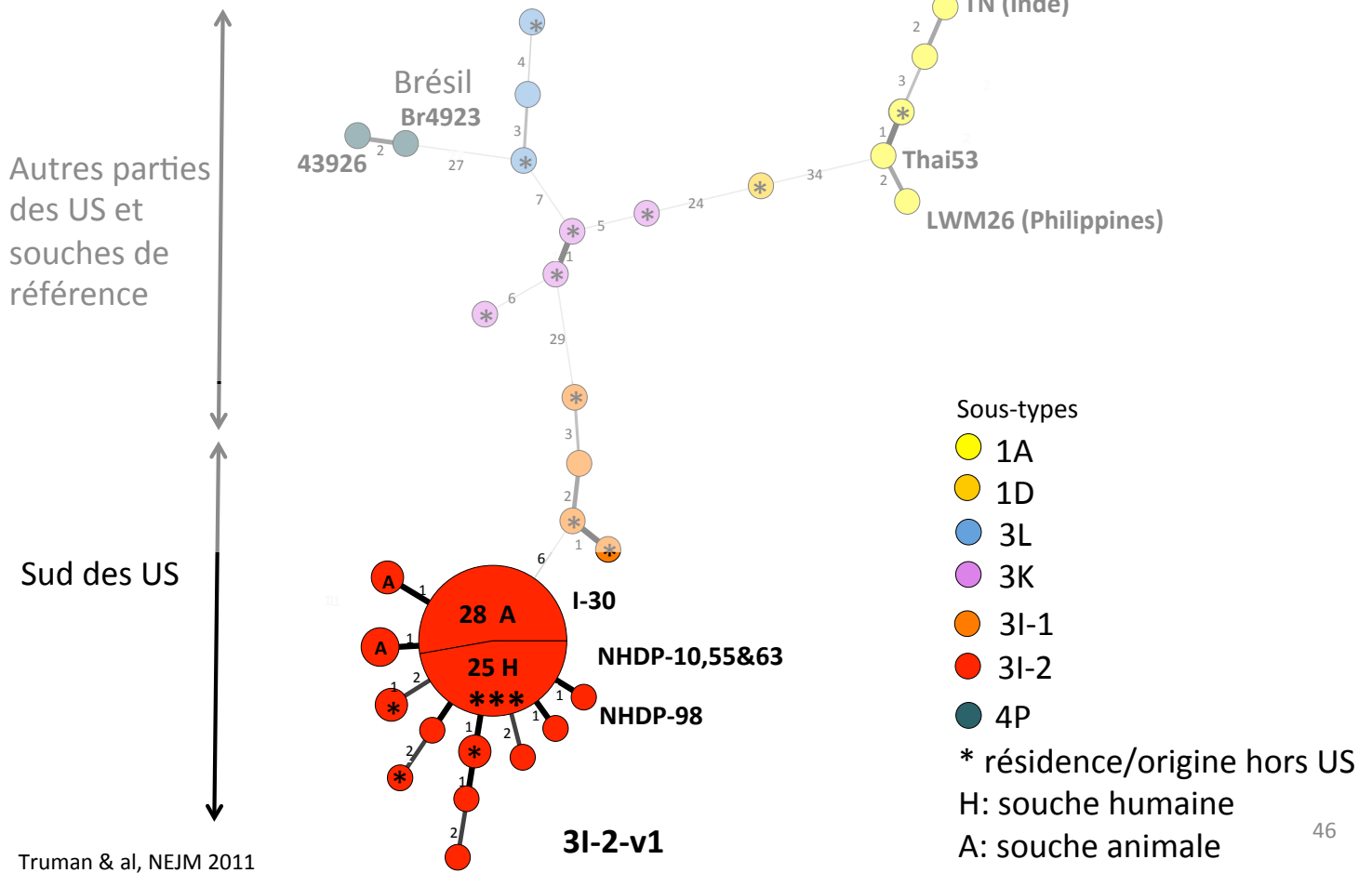
Truman *et al*, NEJM 2011

- Analyse de 50 patients américains et 33 tatous sauvages par génotypage

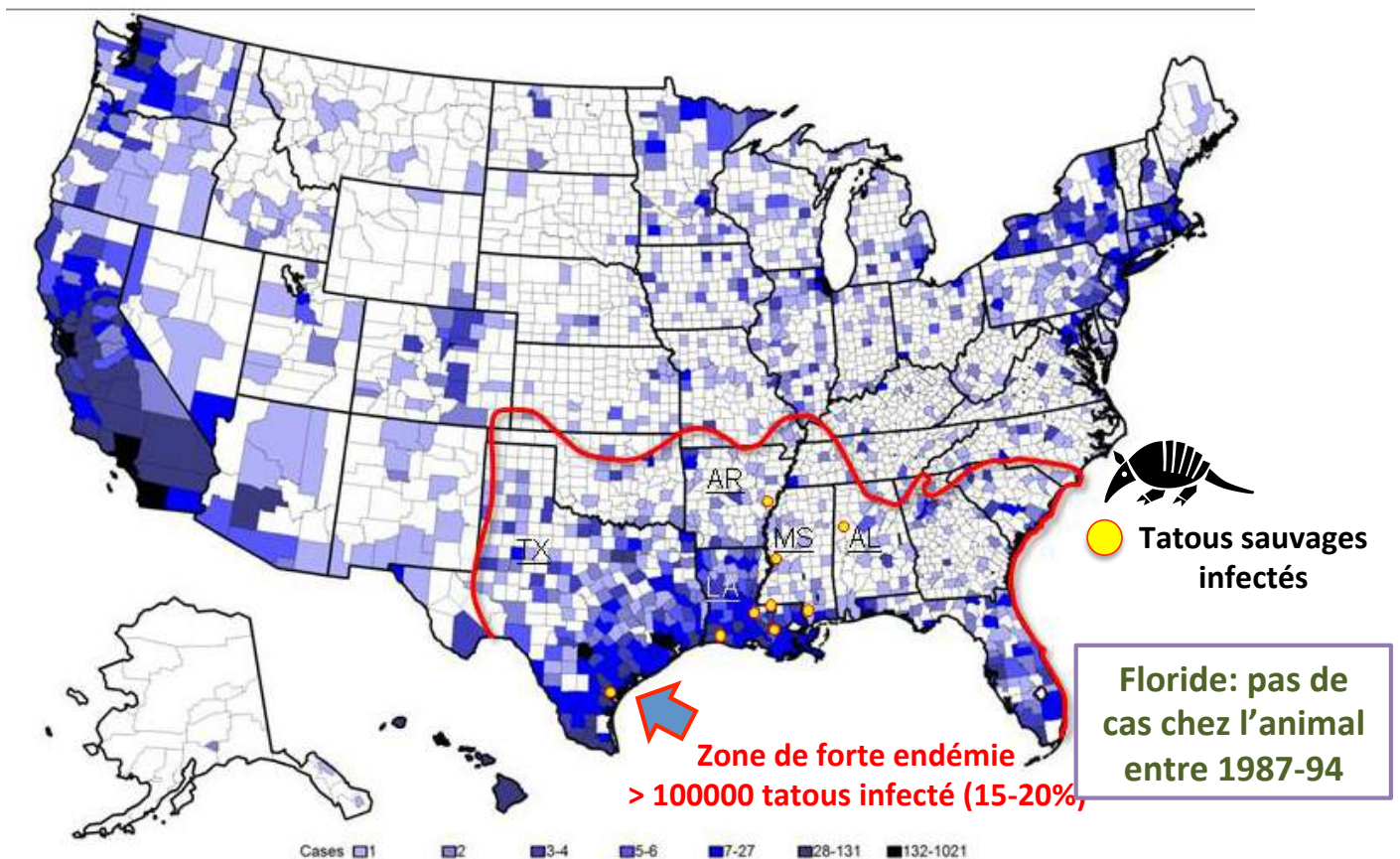
SÉQUENÇAGE DE *M. LEPRAE*



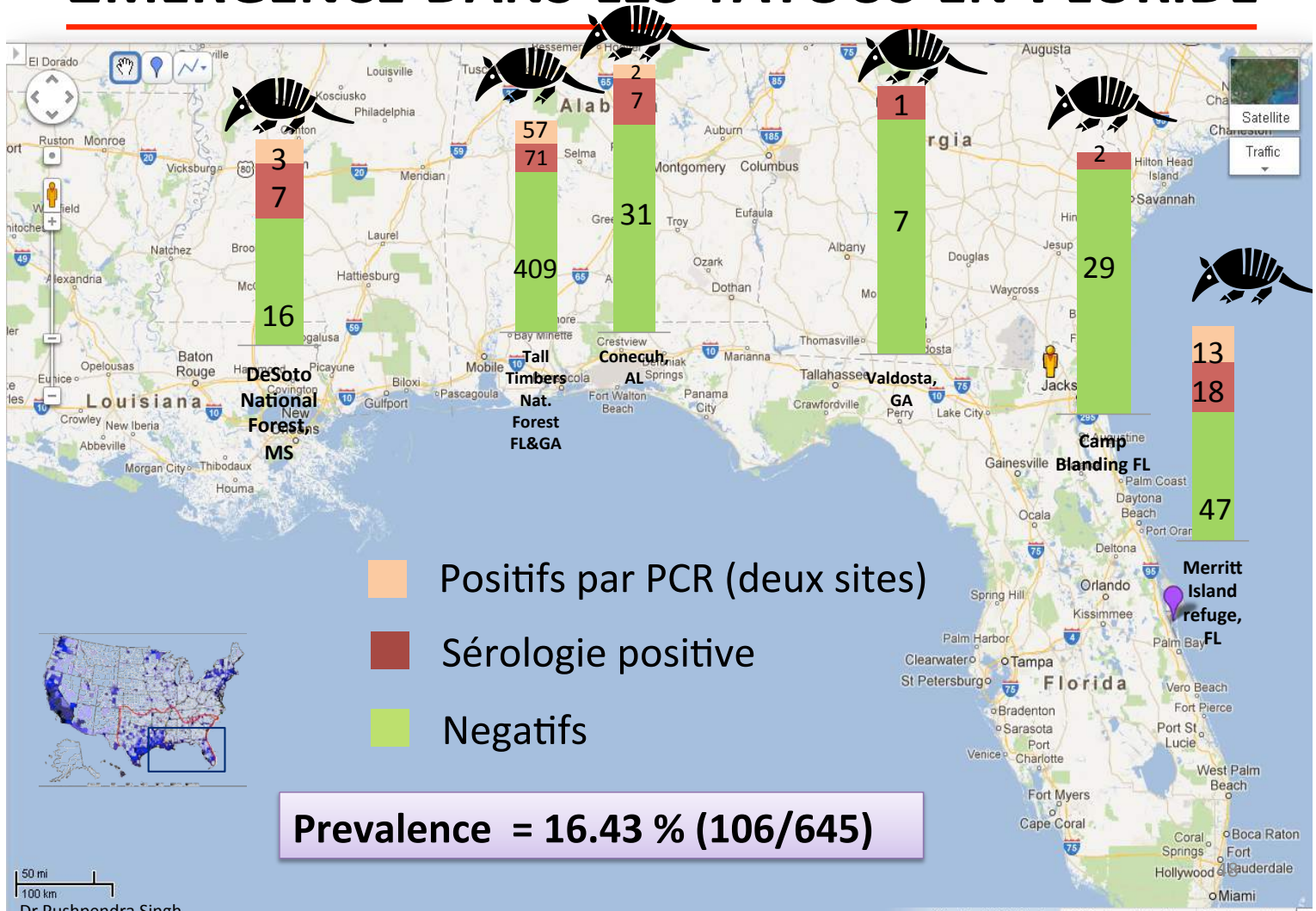
SÉQUENÇAGE DE *M. LEPRAE*



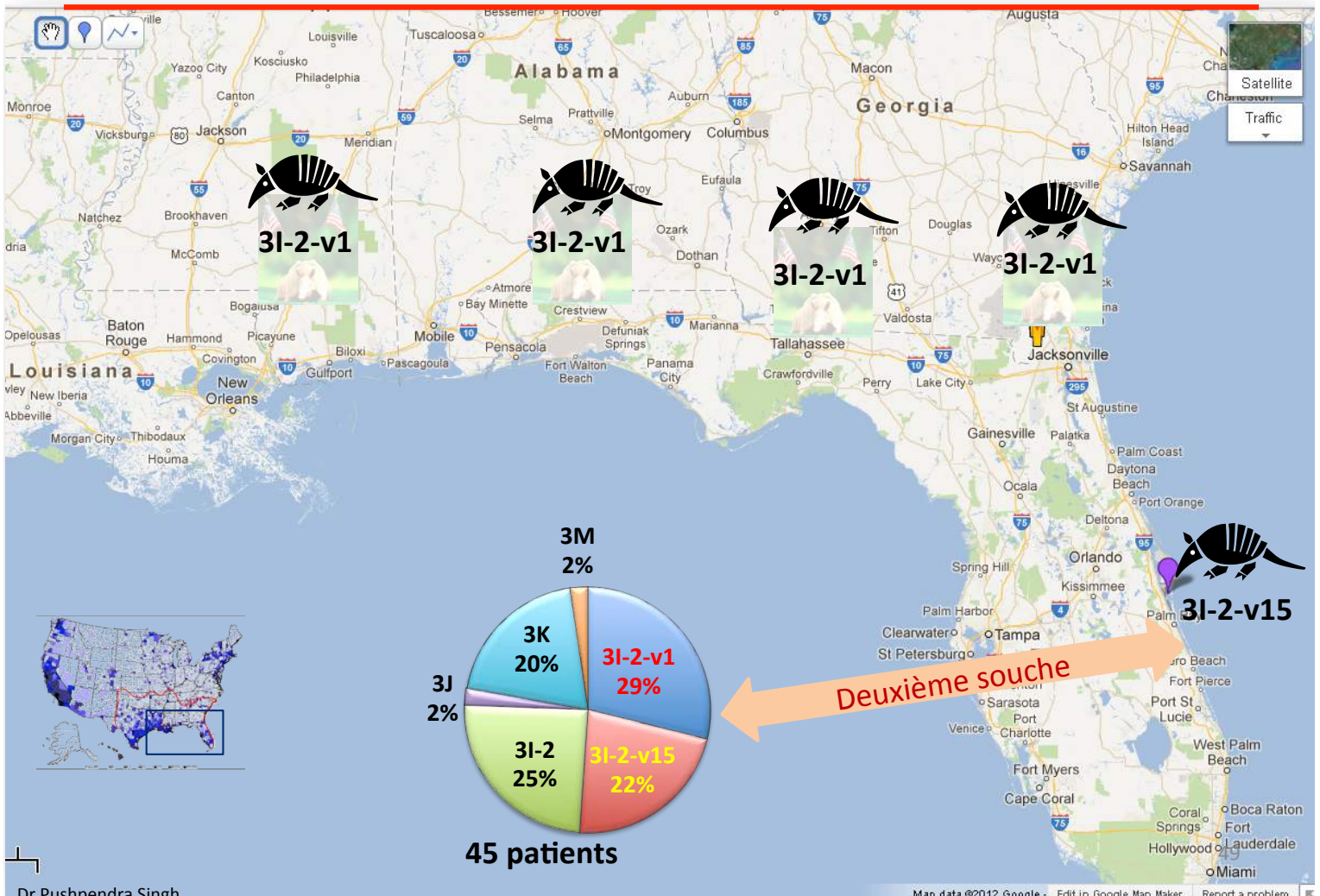
LES TATOUS EN FLORIDE



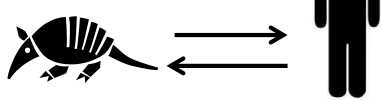
EMÈRGENCE DANS LES TATOUS EN FLORIDE



EMÈRGENCE DANS LES TATOUS EN FLORIDE



QUE FAUT-IL EN CONCLURE?

- La lèpre peut être zoonotique 
- Il est difficile d'éliminer une source zoonotique
- Une source zoonotique peut s'étendre!
- Ré-émergence aux Etats Unis suite à l'introduction du tatou?

RESERVOIRS



M. leprae



Tatou à neuf bandes
Dasypus novemcinctus



Meredith & al, Vet Rec, 2014

M. lepromatosis



Ecureuil roux
Sciurus vulgaris



Picture: Chris Thain - Dorset Wildlife Trust

POURQUOI LES ÉCUREUILS?



Leprosy in red squirrels in Scotland

Anna Meredith, Jorge Del Pozo, Sionagh Smith, Eispeth Milne, Karen Stevenson and Joyce McLuckie

Veterinary Record 2014 175: 285-286



Leprosy in red squirrels on the Isle of Wight and Brownsea Island

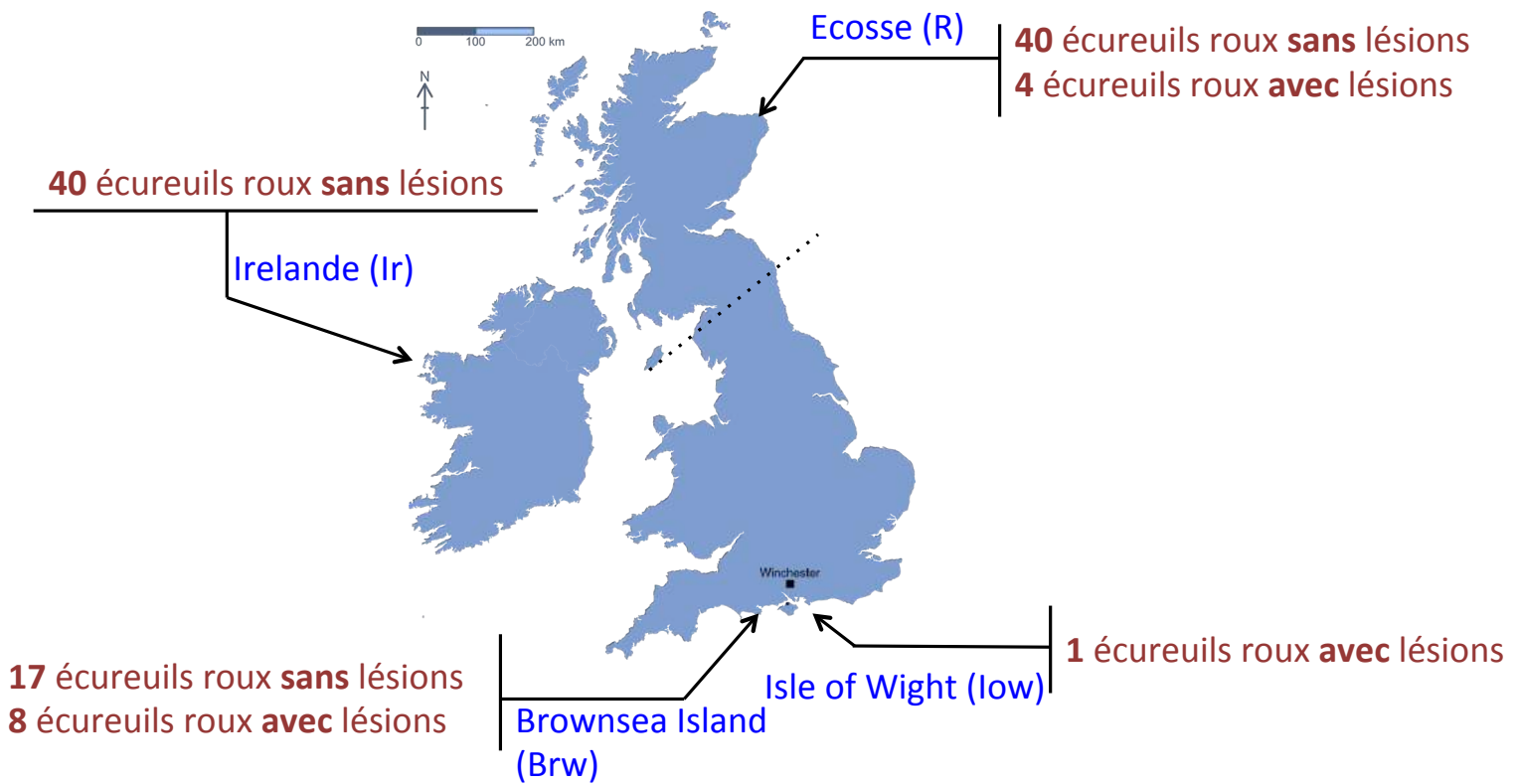
Vic Simpson, Judith Hargreaves, Helen Butler, T. Blackett, Karen Stevenson and Joyce McLuckie

Veterinary Record 2015 177: 206-207

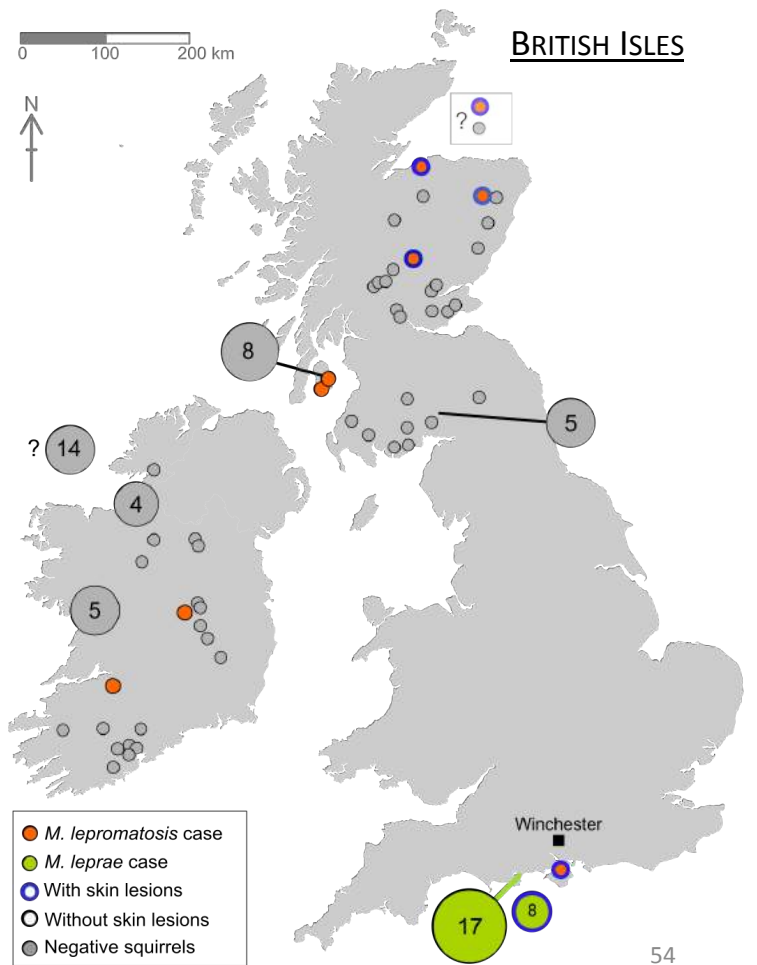


Pictures: Dorset Wildlife Trust, Fred Carrie, Pete Haskell

ECHANTILLONAGE



VÉRIFICATION MOLÉCULAIRE

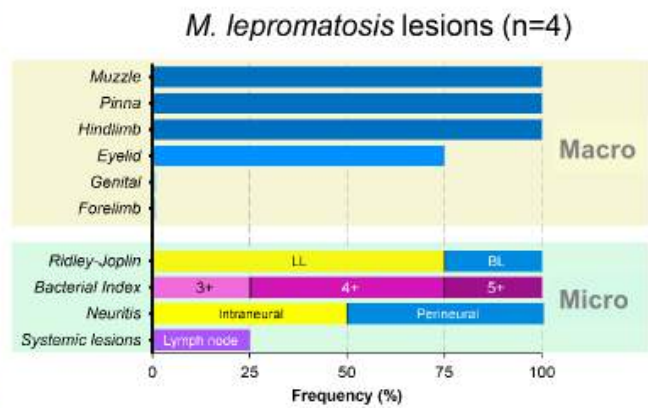
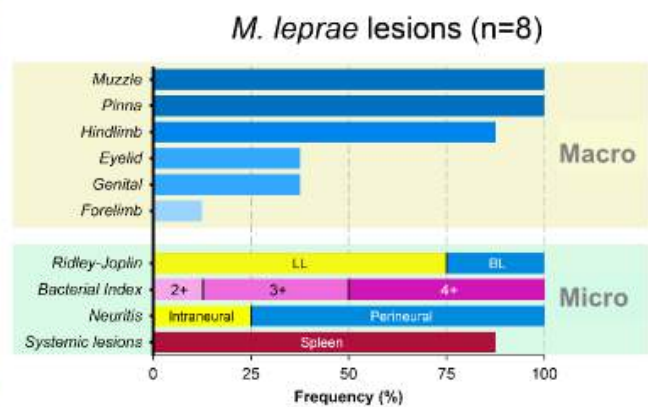
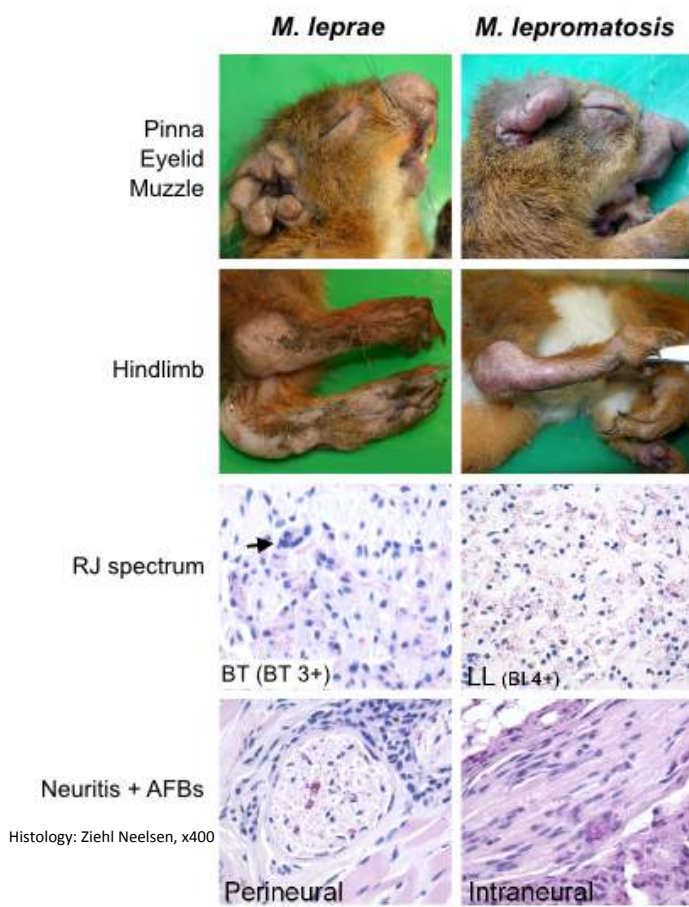


VÉRIFICATION MOLÉCULAIRE

- Identification des deux bacilles de la lèpre
- Ecureuils avec symptômes: 100% des cas
- Asymptomatiques: 20% des cas



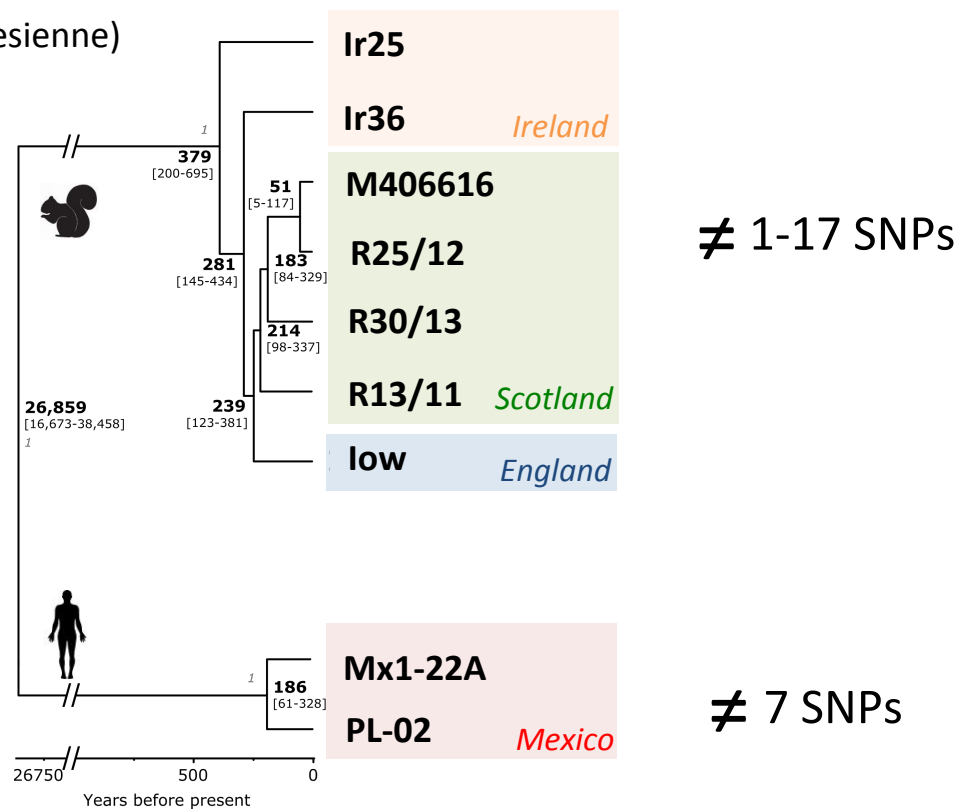
SIGNES CLINIQUES ET FORMES



SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. lepromatosis

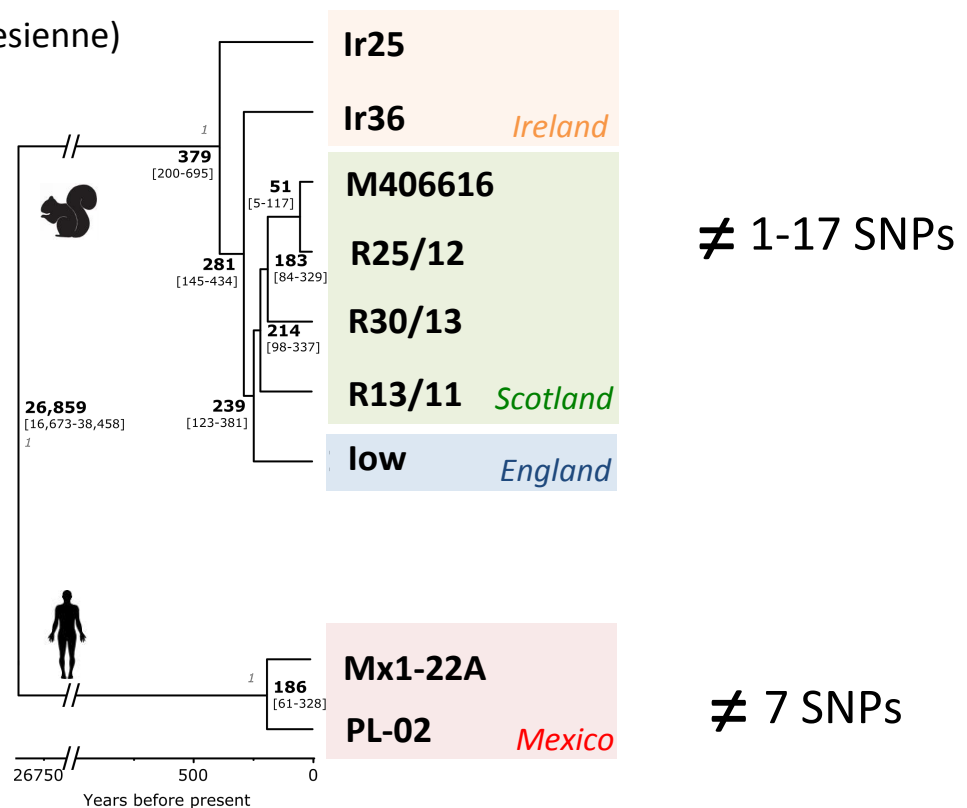
Phylogénie (MP – Bayésienne)



SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. lepromatosis

Phylogénie (MP – Bayésienne)

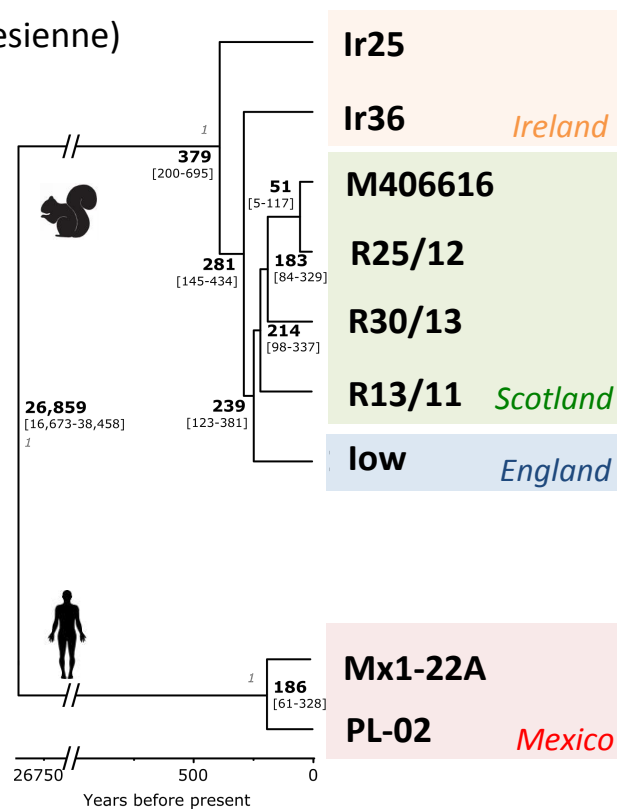


→ Peu de variations génétiques entre les souches de même origine géographique

SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. lepromatosis

Phylogénie (MP – Bayésienne)

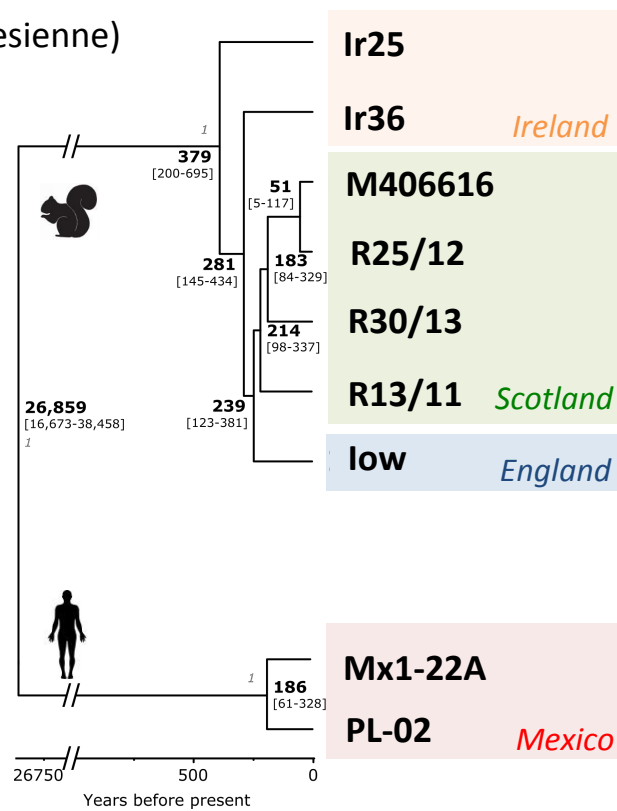


≠ 400 SNPs

SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. lepromatosis

Phylogénie (MP – Bayésienne)



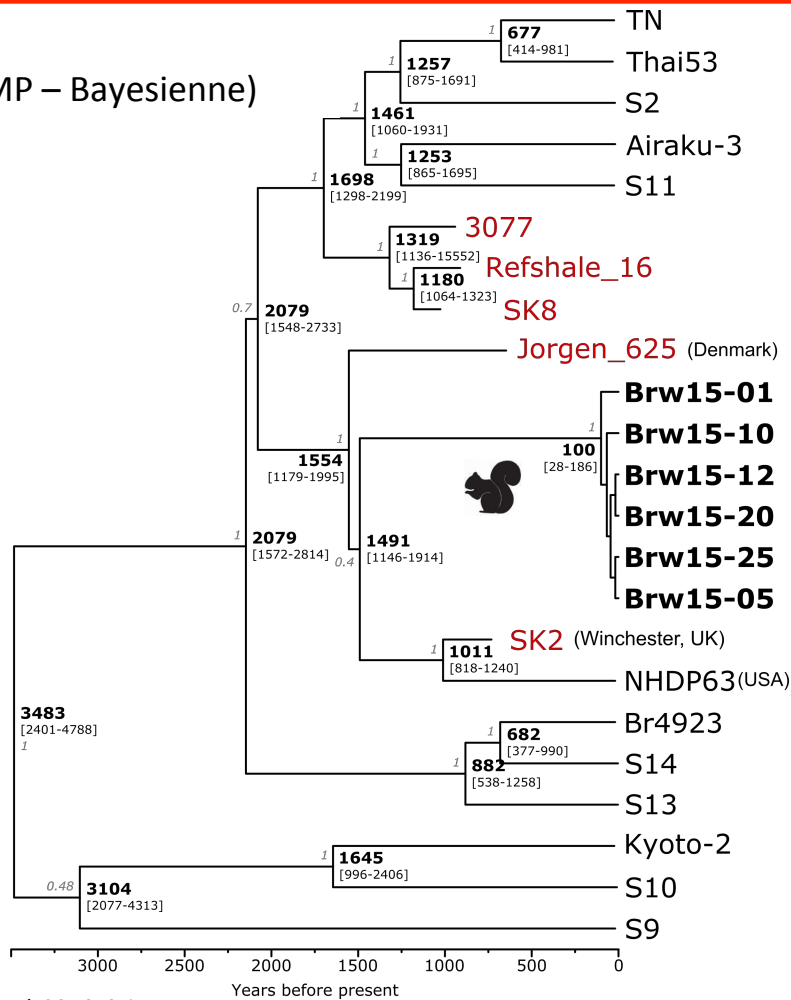
≠ 400 SNPs

→ Les souches appartiennent à 2 branches différentes.... Et?

SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. leprae

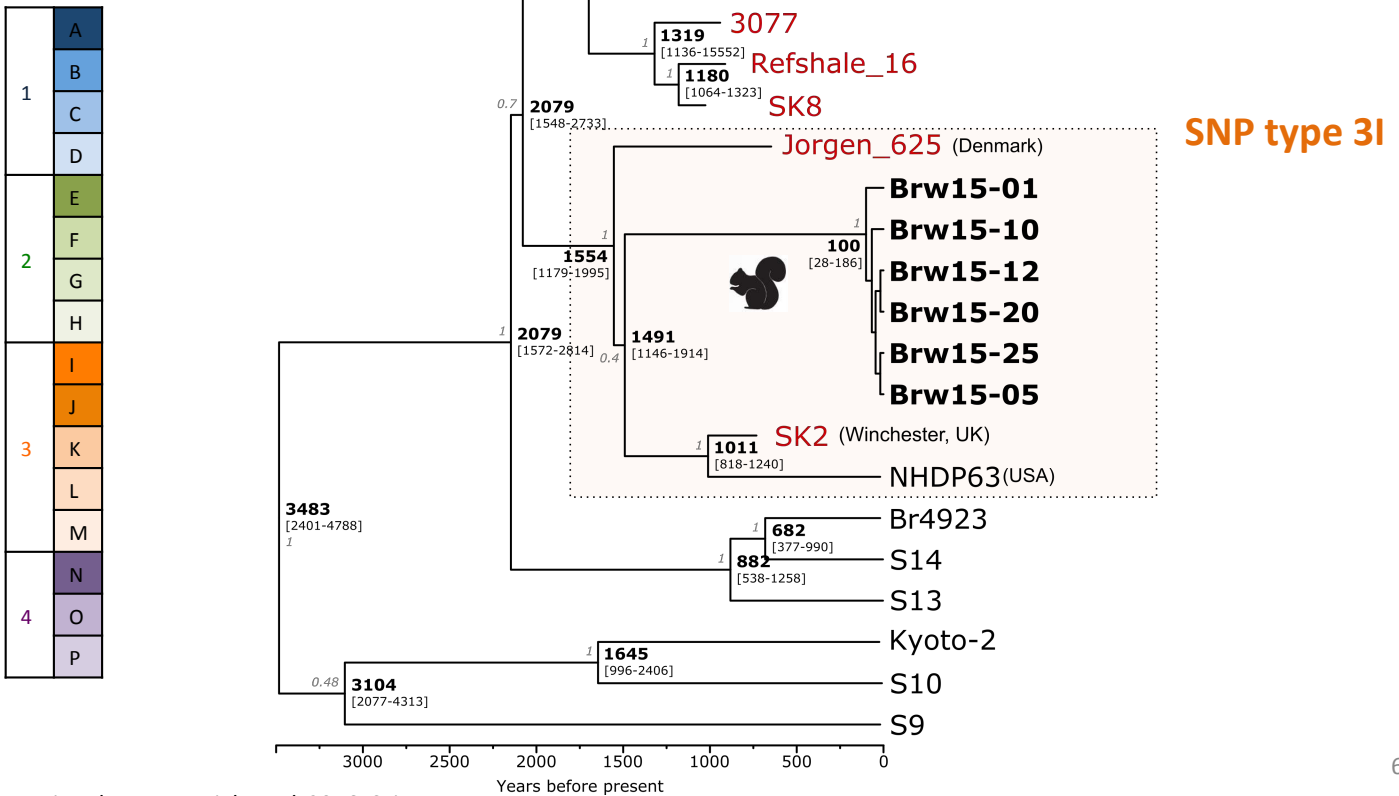
Phylogénie (MP – Bayésienne)



SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES

M. leprae

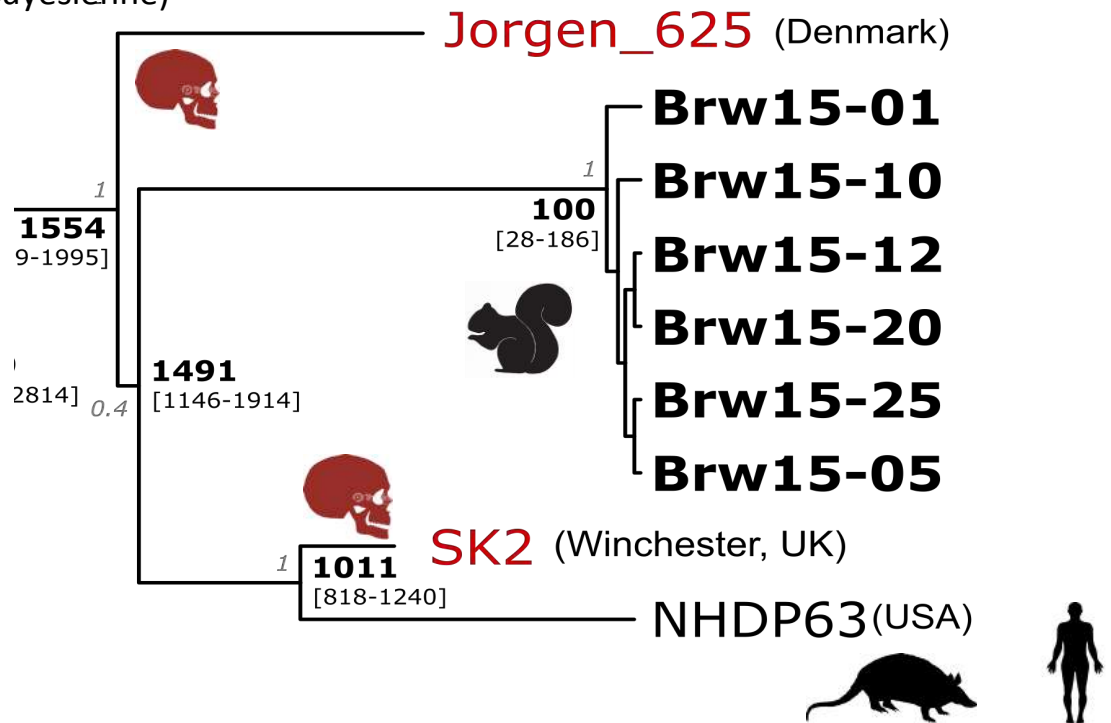
Phylogénie (MP – Bayésienne)



GÉNOTYPE 3I

M. leprae

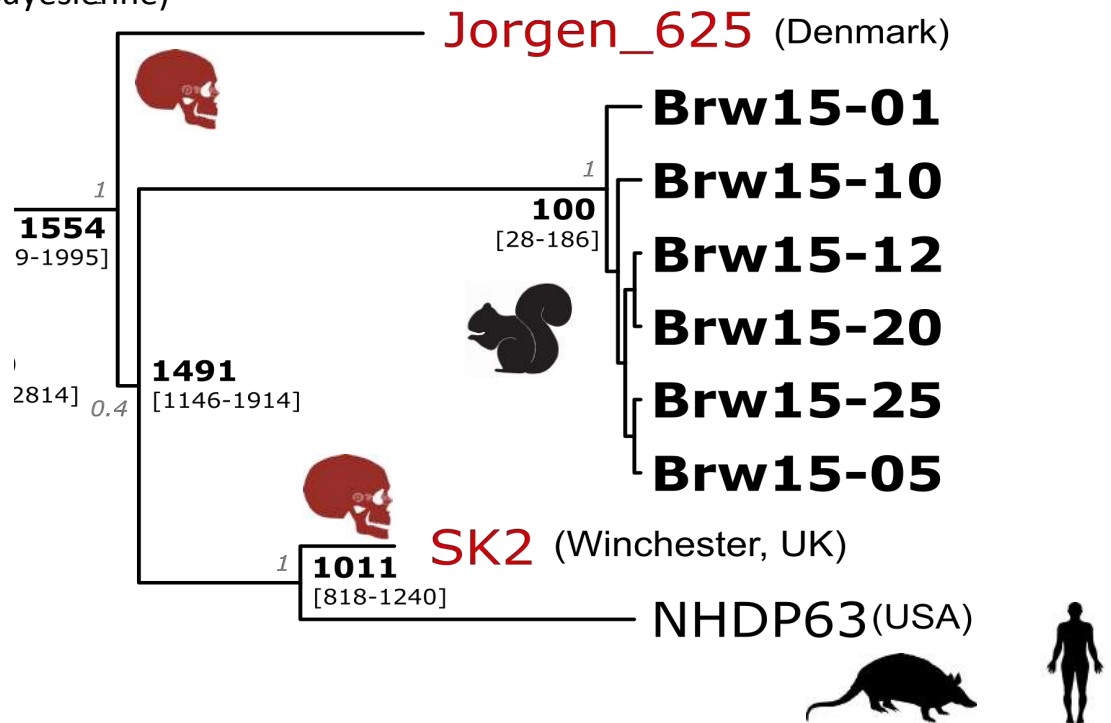
Phylogénie (MP – Bayésienne)



GÉNOTYPE 3I

M. leprae

Phylogénie (MP – Bayésienne)

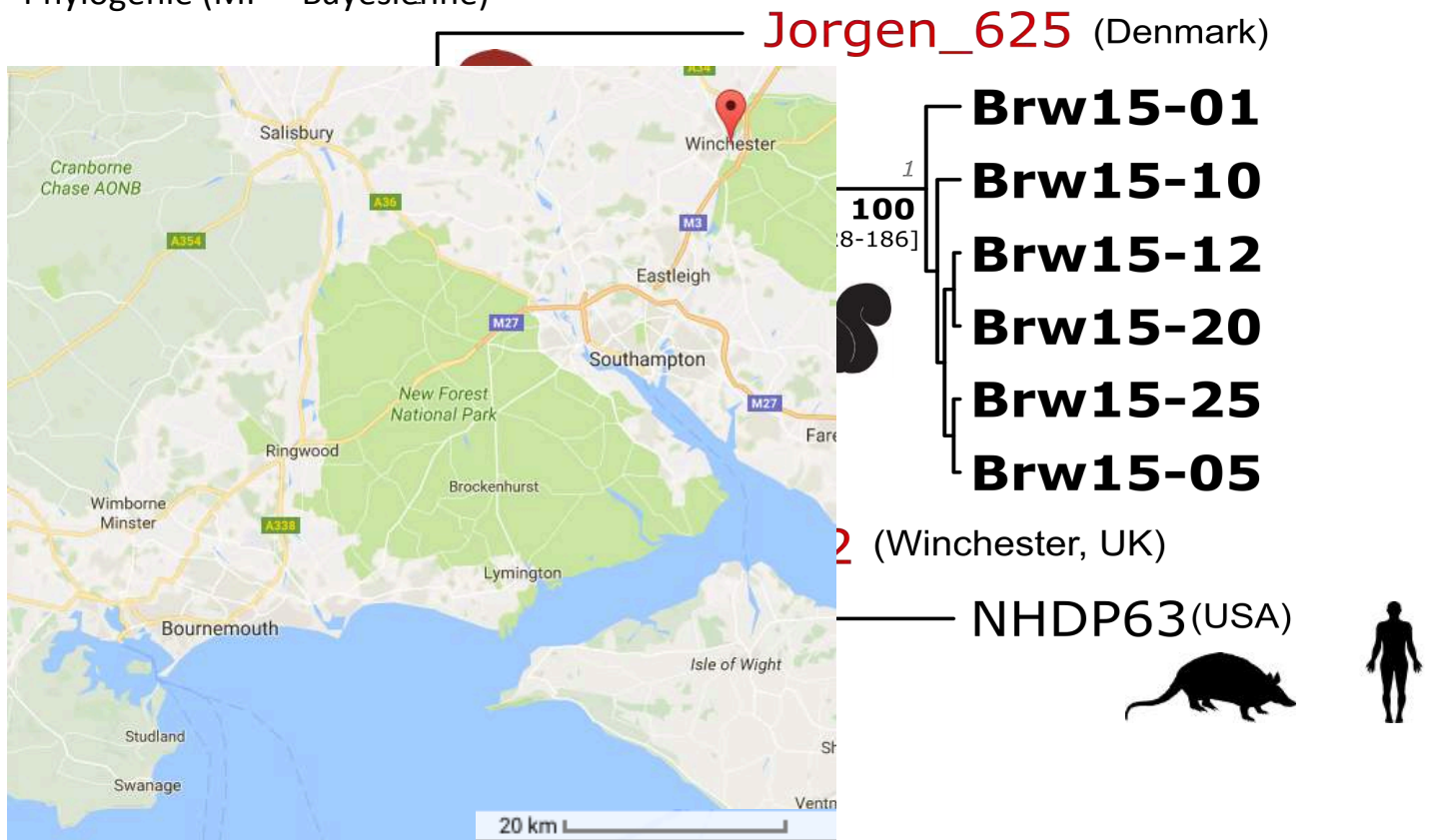


→ Le même génotype peut infecter 3 hôtes différents

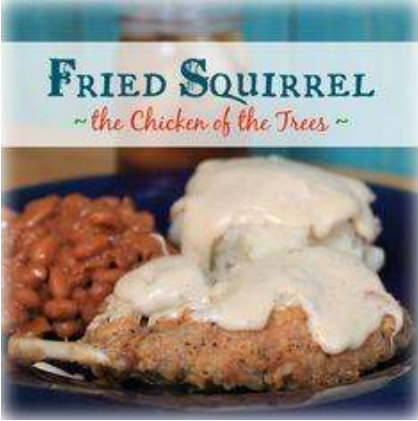
GÉNOTYPE 3I

M. leprae

Phylogénie (MP – Bayésienne)

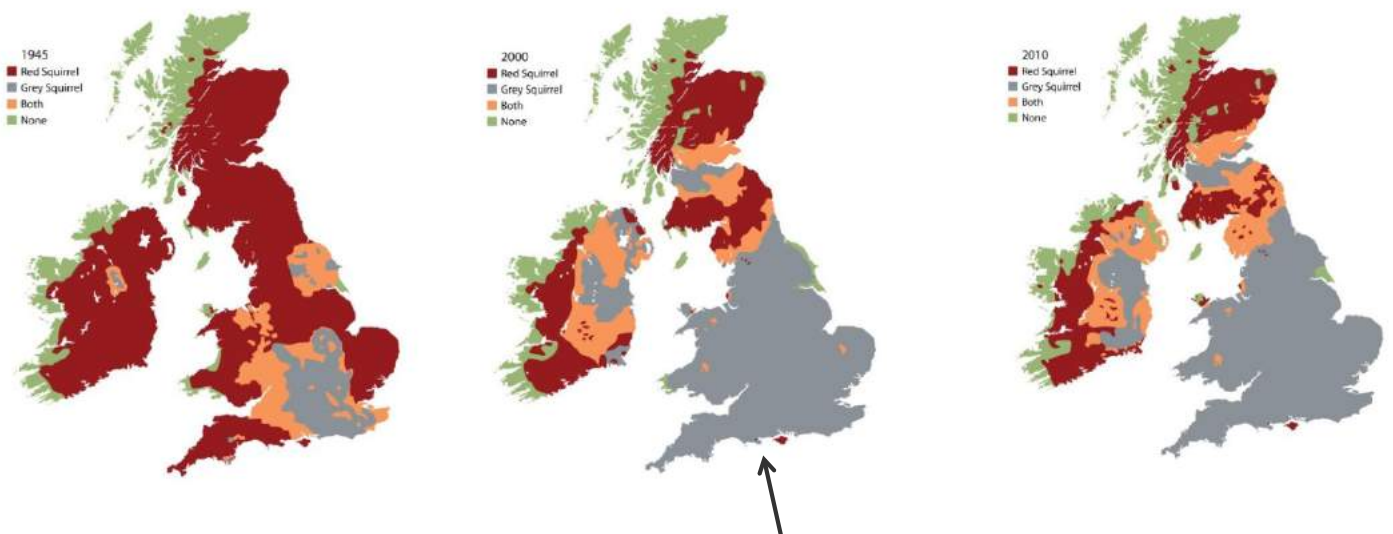


INTERACTIONS HOMMES - ECUREUILS



INTERACTIONS HOMMES - ECUREUILS

Squirrel Distribution Maps 1945-2010

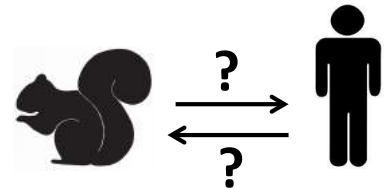


Présence sur Brownsea Island
depuis 1960

QUE FAUT-IL EN CONCLURE?

- Premier réservoir animal infecté par *M. leprae* et *M. lepromatosis*

- Zoonose?



- Persistance dans le réservoir après disparition chez l'homme

- Peu d'interaction Hommes/ Ecureuils roux

- Plus de recherche sur :
 - L'ADN ancien
 - Les écureuils d'autres pays



QUE FAUT-IL EN CONCLURE?



Ré-émergence de la lèpre dans les îles
britanniques?



MERCI!

UPCOLers

Stewart Cole
Philippe Busso
Andrej Benjak
Jérémie Piton
Chloé Loiseau
Pushendra Singh
Andréanne Lupien
Stéphanie Boy
Carolie Foo
Paloma Soler
Raphaël Sommer
Nina Odermatt
Anthony Vocat
Claudia Sala
Sophia Von Schultz
Cécile Prébandier
Florence Pojer



Lucio Vera



Stephen Gordon
Fergal McDermott
Janne Schoening



Anna Meredith
Karen Stevenson
Jorge Del-Pozo
Joyce McLuckie
Darren Shaw



Vic Simpson

