La leptospirose et les cas autochtones

Suisse

Reto Lienhard, FAMH Microbiologie
ADMed Microbiologie, La Chaux-de-Fonds

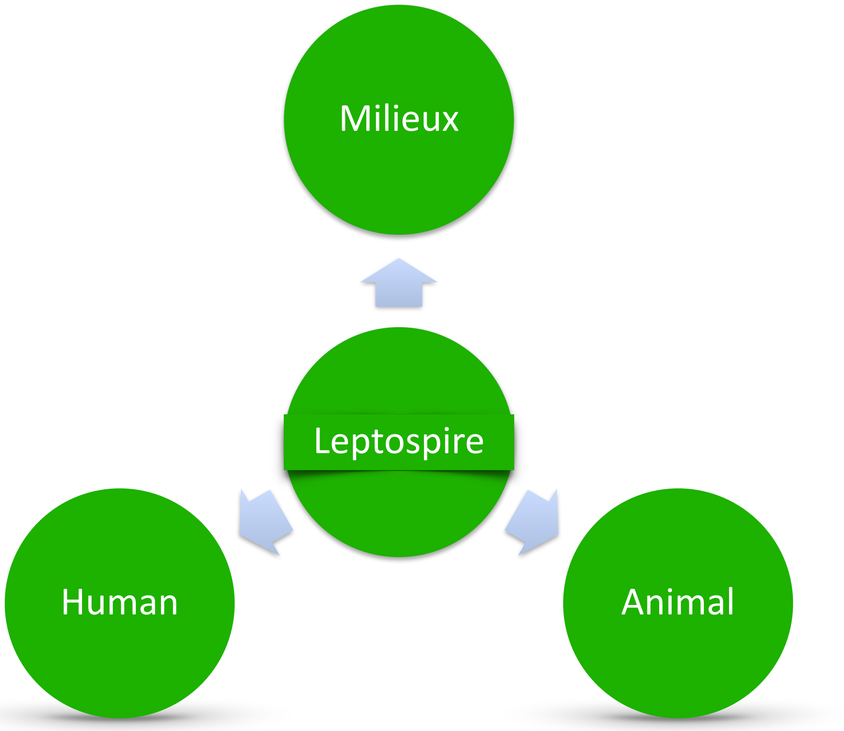
admed

Histoire

Histoire

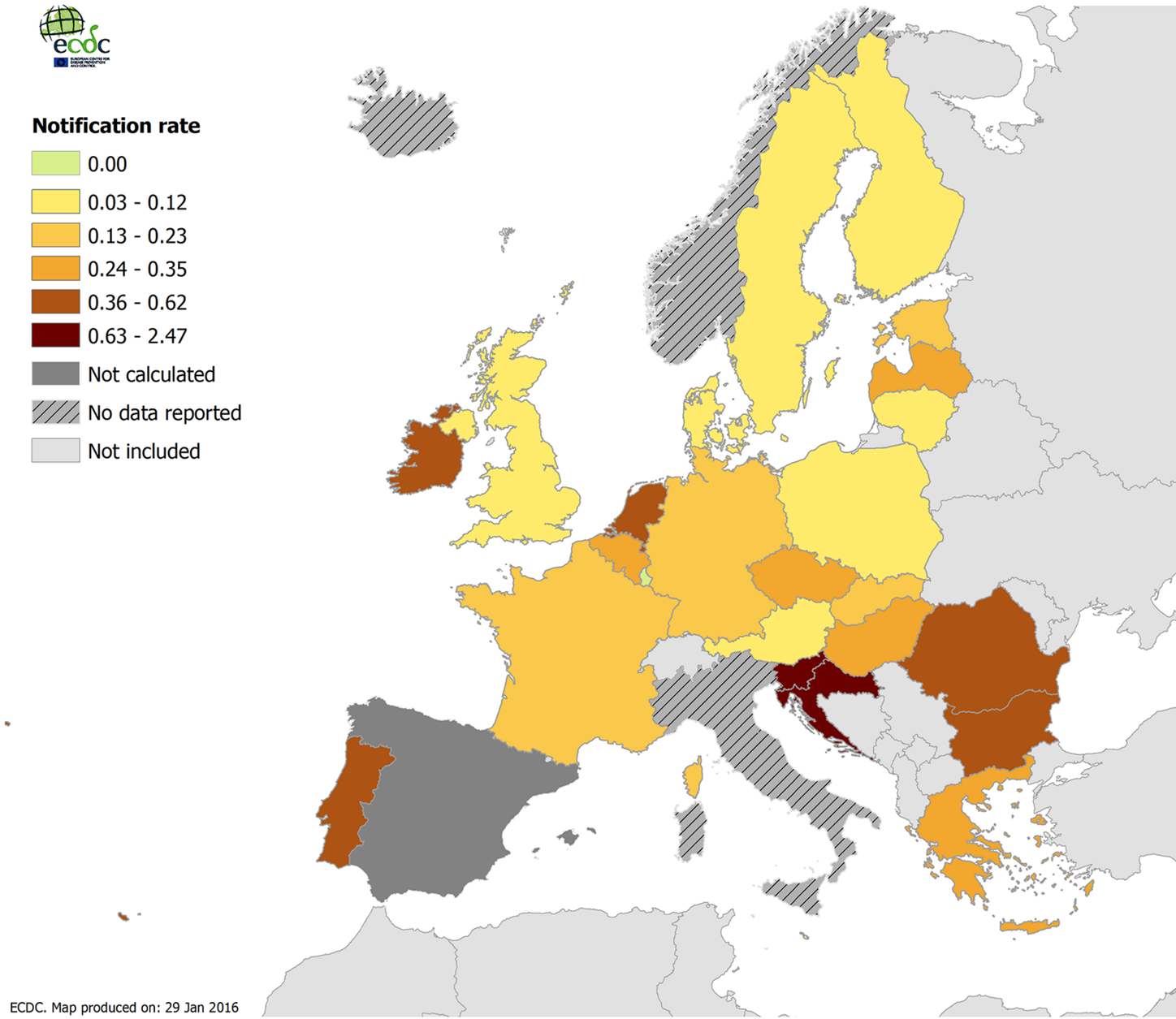
- Adolf Weil décrit la première fois la maladie en 1886
- En 1907 Stimson l’espèce
- Il décède en 1916 mais connu l’agent étiologique avant
- Grippes des laiteries (Dr Müller,1932 CH)
- Maladie des porchers 1914, décrite en Suisse par Dr Urech (1933) transmise via le porc par Leptospira Pomona et Leptospira Mitis
- Maladie du rat, Fièvre des champs, Fièvre des moissons, Fièvres des marais , Fièvre des rizières …
- Maladie de Stuttgart (chien), Leptospira Canicola

Epidémiologie



- Zoonose
- Maladie négligée - « épidémie silencieuse »
- Répartition dans le monde entier (cosmopolite)
- En Amérique latine au troisième rang après dengue et grippe
- On estime à 60’000 le nombre de décès par an pour 1 million de cas.

- Incidences
- Afrique env 1/1’000,
- Asie du S-E = 5 pour 100’000
- Europe = 5 pour 1 million
- Confirmed cases/10^5 inh.
- 2014 F et NL augmentation 2-5 x



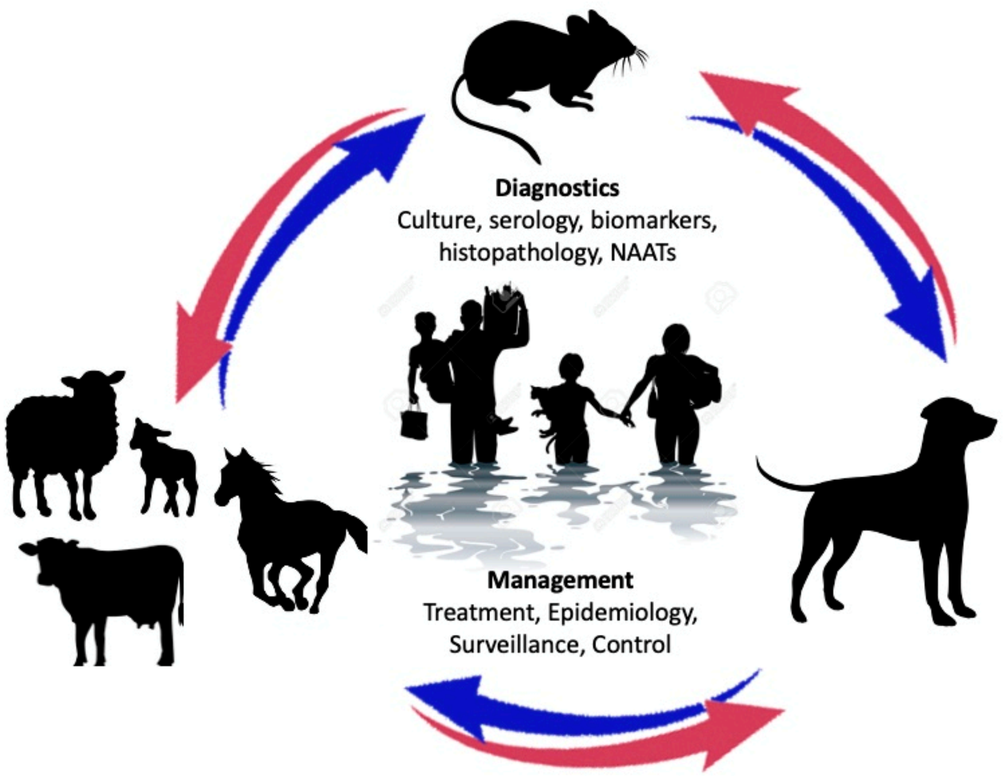
Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hu
Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Leptospirosis. Stockholm: ECDC; 2016.
© European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. Reproduction is authorised, provided the source is acknowledged

Zoonose

Cycle - Hôtes

- Porteurs « sain » - **Rongeurs (rats - souris)**
- Porteurs - Animaux sauvages
- Porteurs peu malade - Bovins
- Porteurs malades - Porcins
- Asymptomatiques - Chats
- Malades - Chiens



Pathogens 2022, 11, 395. https://doi.org/10.3390/pathogens11040395

L’environnement

- **Cosmopolite**
- Tropiques

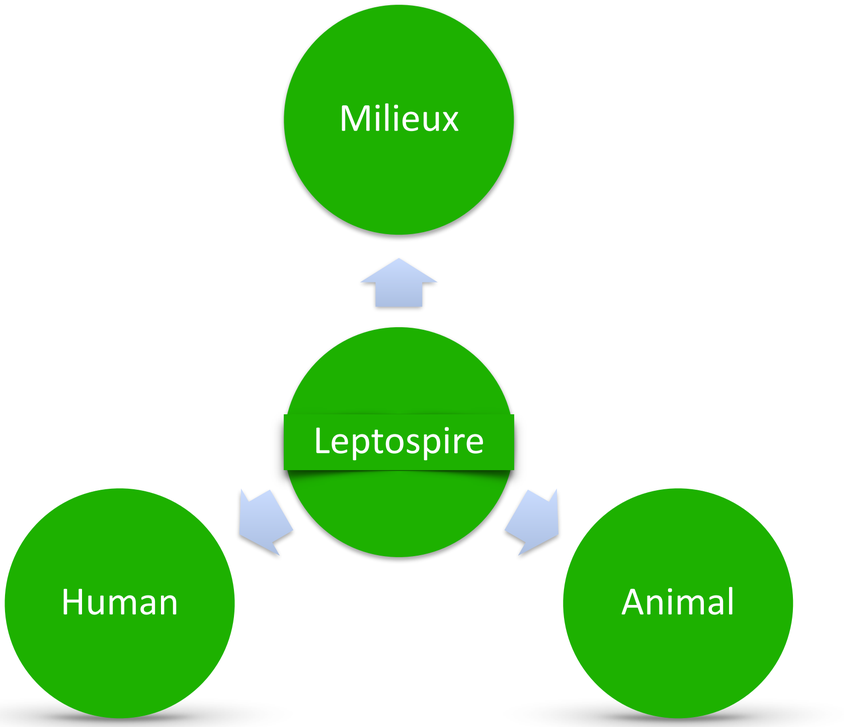
  via les moussons - catastrophes - conditions sanitaires

- Pays dans de bonnes conditions sanitaires

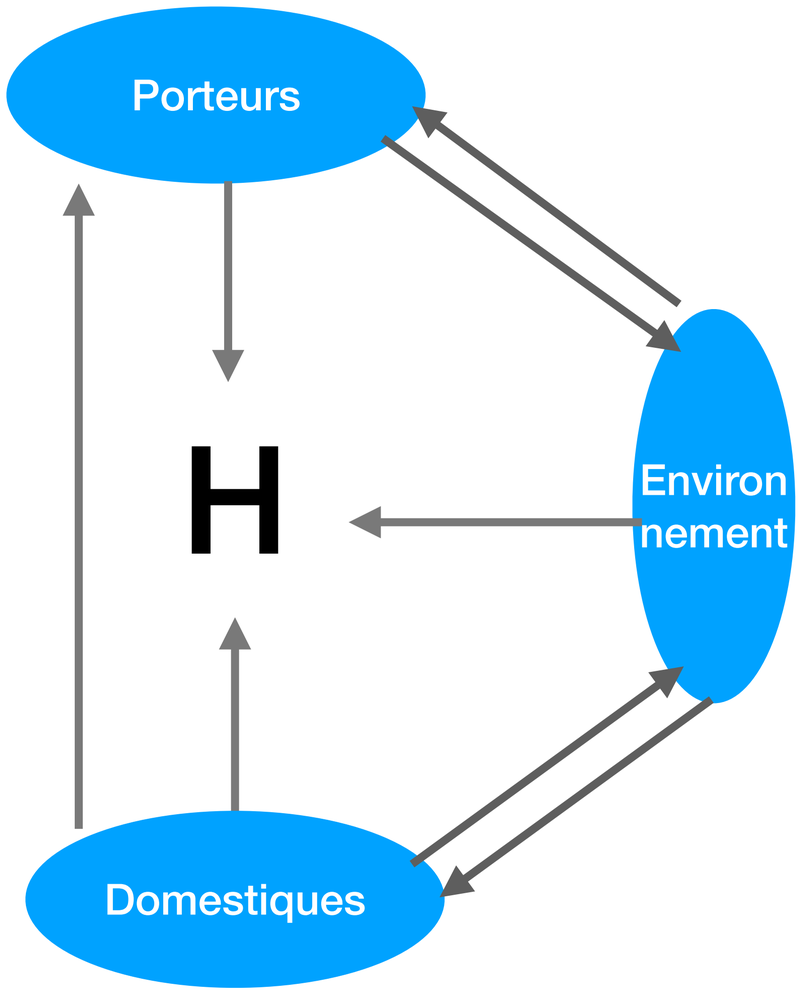
  via loisirs - professionnels - animaux

- Pays froid aussi

  bactérie peut tenir 130j à 4°C et aussi à pH<6 !

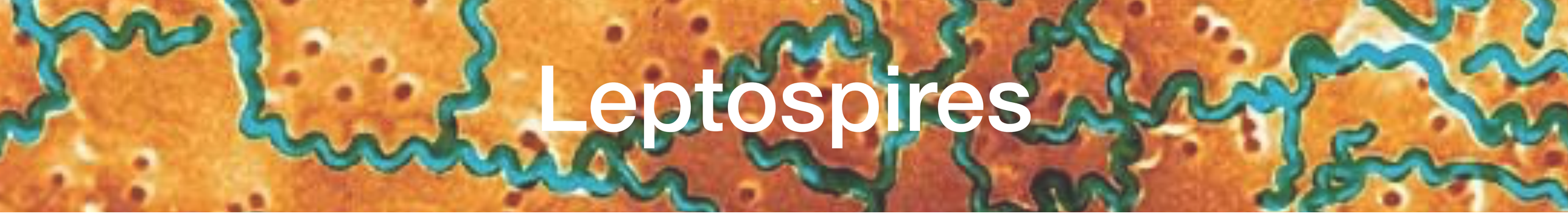


OneHealth



non géré en CH
Sauf en santé vétérinaire

La bactérie

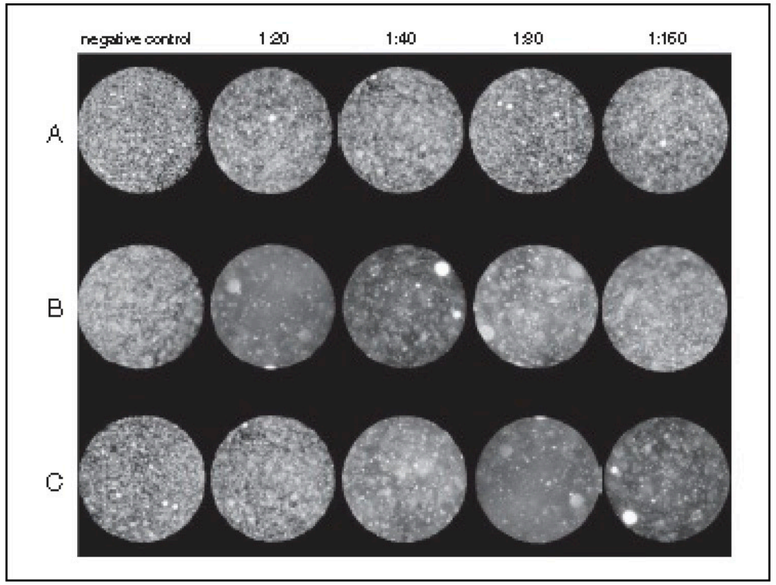


Leptospires

- Spirochètes de **6-12 micron** long et **0,1micron** de diamètre en forme d'hélice avec flagelle périplasmique
- Hautement **mobile**, aérobie ou microaérophile
- **Cultivable** dans bouillon électif **EMJH à 28-30°C** ou sur gélose en dessous de la surface
- Visible au **microscope à fonds noir** ou contraste de phase pas coloré au Gram.
- Stimson décrit 2 groupes ***Leptospira interrogans* sl** (pathogènes) et ***Leptospira biflexa* sl** (saprophytes)

MAT
MicroAgglutination Test

- Tester les sérums en présence de souches de leptospires vivantes caractérisées.
- Choix des souches en fonction de la région et prévalence
- Formation de complexes AC-AG à observer au microscope pour déterminer un titre de dilution
- Avec les réactions croisées des **AG de surfaces** la souche qui donne un titre le plus élevé est considéré comme étant celui responsable de l infection. (Sérotypage)



Sérovars

- Sérotypage à permis de comparer les souches et les caractérisés, permettant de mieux comprendre l'épidémiologie et leur rôle dans l'infection

- Outil épidémiologique généralement utilisé à l'époque (Salmonella, E-coli - Shigella)

- Il y a **env. 300 variants** dont : *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae (rat); *L.borgpertersenii* serovar Hardjo (bovins); *L.interrogans* serovar Bratislava

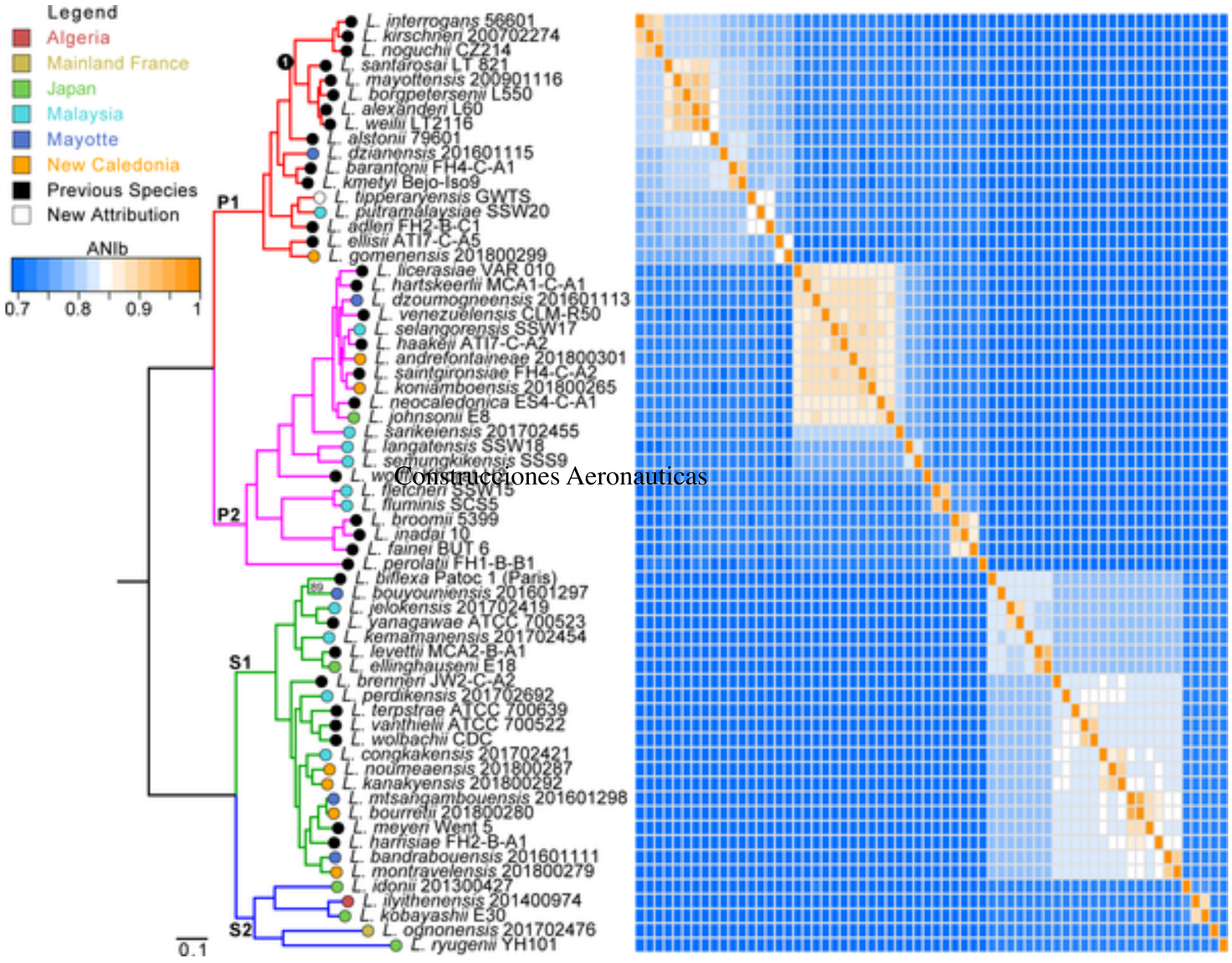
- Récemment on reconnait un groupe de **virulence intermédiaire**

Genomic diversity of the genus Leptospira https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007270

Génétique

- Développement rapide avec WGS et autres méthodes génomiques
- 2018 : 34 espèces de *Leptospira* spp; en 2019 on passe à **64 espèces** avec l'analyse de 90 isolats, on décrit 30 nouvelles espèces et un nouveau groupe de saprophytes (S2)
- **Clade P1** = pathogènes avec 17 espèces
- **Clade P2** = intermédiaires avec des caractéristiques génétiques mais sans preuve clinique
- Le sérotypage utilisé pour caractériser les isolats évolue vers une **identification génomique** plus précis et plus facile avec les outils actuels.
- L'analyse du génome permet de mettre en évidence l'évolution de la virulence

Fig 1. Phylogenetic tree based on the sequences of 1371 genes inferred as orthologous.



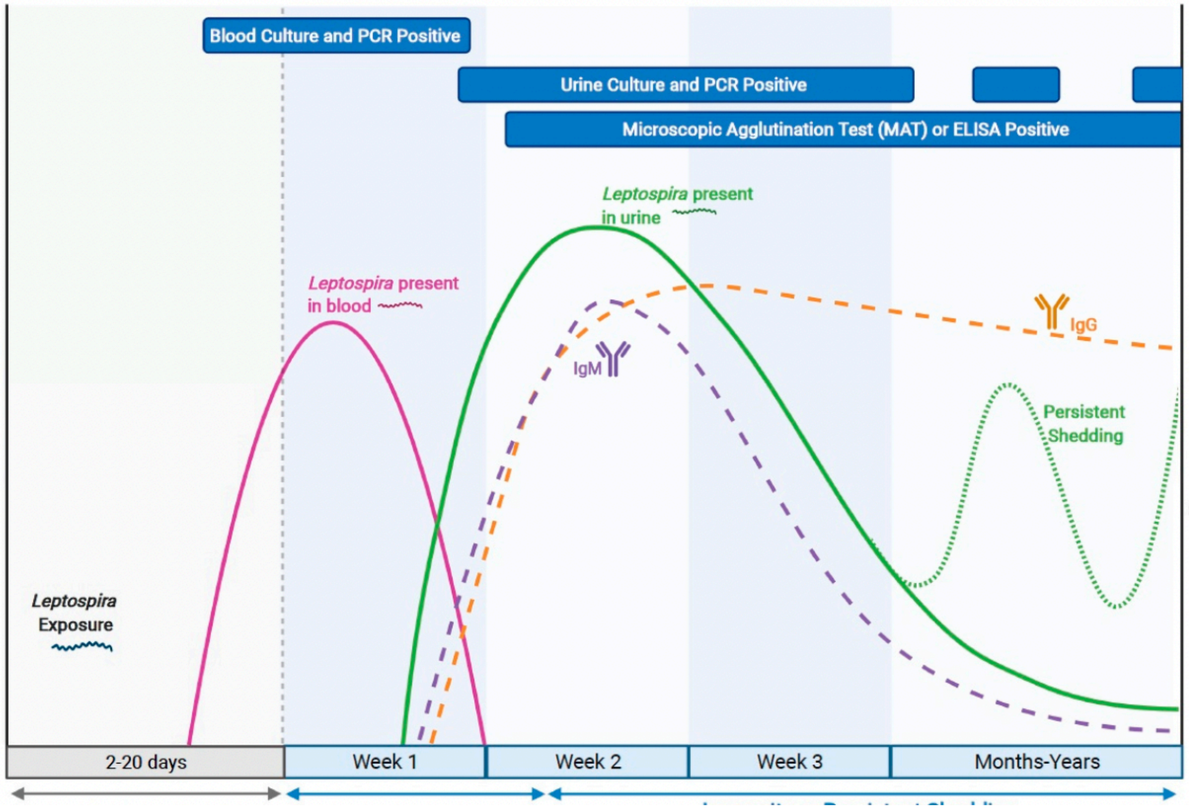
©Construcciones Aeronauticas

Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, et al. (2019) Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. PLOS Neglected Tropical Diseases 13(5): e0007270. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007270 https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007270

Diagnostic microbiologique

Cinétique

- Incubation
- Bactériémie
- Fenêtre sérologique
- Bactériurie
- Réponse en IgM
- Convalescence ou portage (animal)



Role of Diagnostics in Epidemiology, Management,Surveillance, and Control of Leptospirosis.Sykes et al, 2022
https://doi.org/10.3390/pathogens11040395

Diagnostic classique

- Microscopie fond noir

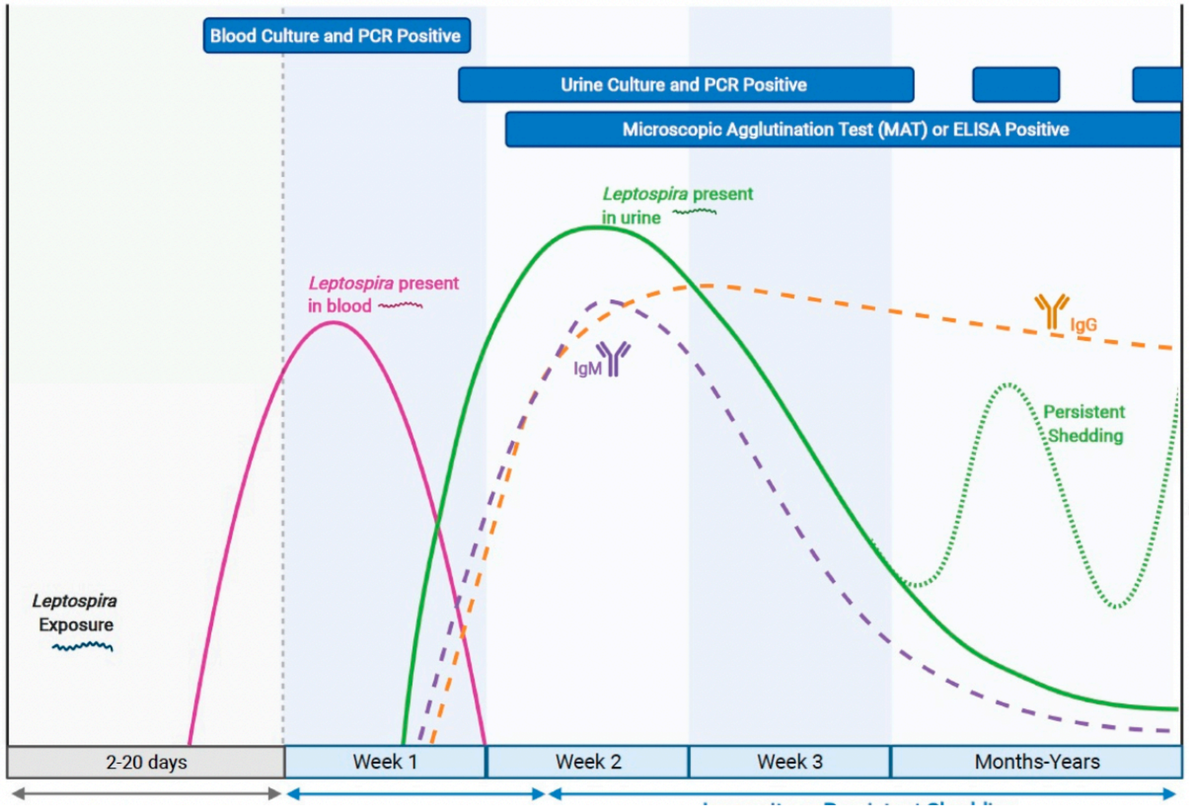
  Peu sensible , inadapté

- **Culture** de sang

  Difficile, long et pas très sensible

- **MAT**

  Elaboré, difficile et spécialisé, peu sensible



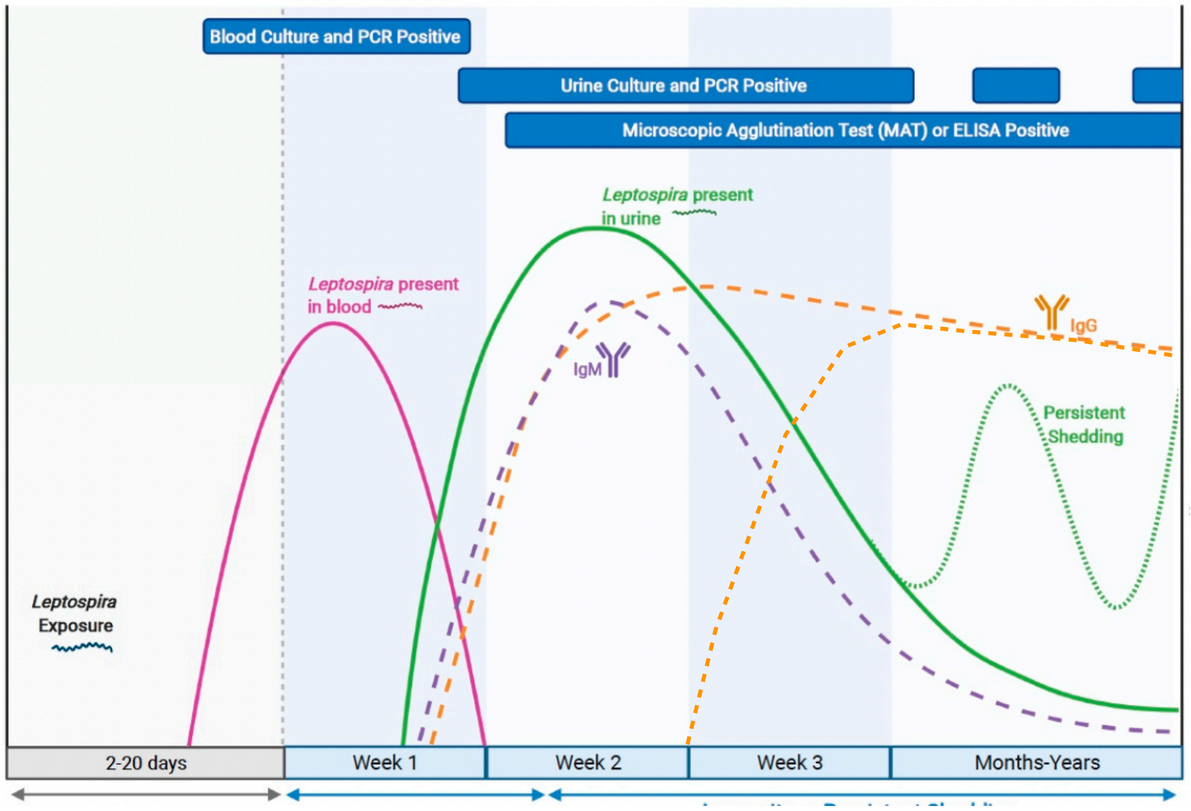
Role of Diagnostics in Epidemiology, Management,Surveillance, and Control of Leptospirosis.Sykes et al, 2022
https://doi.org/10.3390/pathogens11040395

Diagnostic optimal

- **PCR** dans le sang = pour la 1ère phase clinique dès les signes grippaux
- **Fenêtre sérologique**
- **IgM** = pour la seconde phase grave
- PCR **Urine**

IgG = stade tardif ou convalescent ?

*IgG **seroconversion** = preuve d'infection !*



Serologie

- **ICT IgM**- Test rapide pour une détection de la première réponse humorale
- Automate **CLIA** individuel - Test rapide pour les IgM
- **ELISA IgM** (et) IgG ou Ig - permettant de tester un grand volume mais pas rapidement; utilité dans les études de prévalence en IgG.
- **MAT** - très peu sensible au début mais confirme l’infection et identifie le sérovar

Echecs

Choix des Antigènes

Choix des souches, espèces ou sérotypes

= Eternel problème pour ces tests indirects !

Sensibilité très variable en IgM (IgG) en fonction des fabricants et de leur panel de validation (choix des sérums de référence)

Mieux avec CE-IVDR ?

Résultat du MAT dépend des serotypes utilisés, du nombre et de l'adéquation avec la souche responsable de l'infection.

Utilité des réactions croisées pour augmenter la sensibilité au détriment de la spécificité

PCR

- Cible du gène *lipL32* est la plus utilisée est aussi celle de notre laboratoire
- Cibles aussi utilisées en clinique: *secY, flaB, rrs, lig, rrl, lipL41*

PROBLEME

- Aucune ne garantit une détection à 100%
- Challenge = détection des leptospires groupe P2 (intermédiaires)
- Cible plus générale : *arn16S ?*

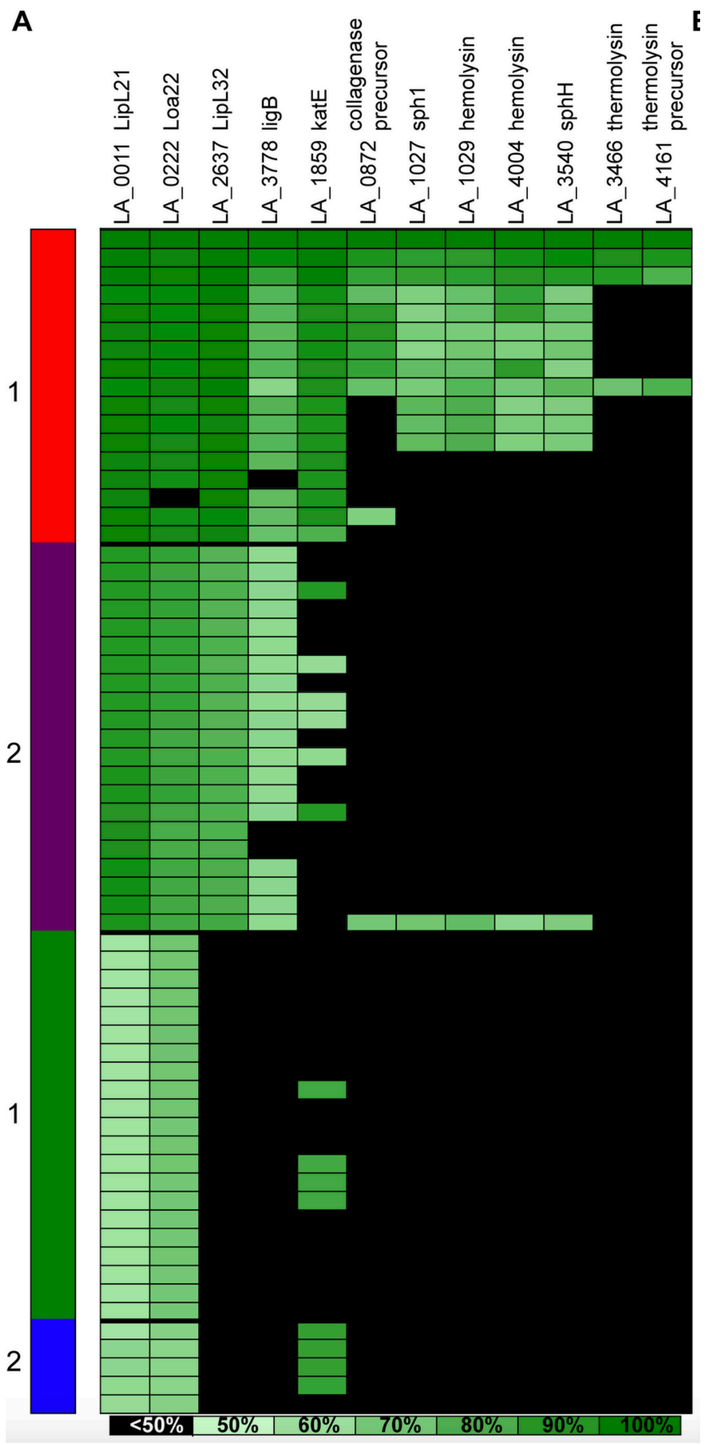
Virulence

- Gènes associés aux groupes P1 et P2 : lipoprotéines LipL21, Loa22, LipL32, ligB

- Gènes aussi associés aux groupes S1 et S2: lipoprotéines LipL21 et Loa22

Importance dans le choix des cibles

combiner 2 cibles peut être important (ex arn16S)



Vincent AT et al Revisiting the taxonomy and evolution of the pathogenicity of the genus leptopsira through the prisme of genomic PLoS Negl Trop Dis 13(5) 2019

Message Diagnostic

- Approche clinique documentée et précise permet de choisir l'outil adapté:

  A. PCR sang

  B. IgM

  C. PCR Urine

- Approche urgente anamnèse pas possible, clinique grave, cluster.

  = Faire PCR sang + urine ET Sérologie IgM

Situation en Suisse

Clinique

- Biphasique
- Bactériémie : EF, céphalée, état grippal
- « Phase immunologique »: Atteintes sévères de tous les systèmes (5-10%)
- Maladie de Weil Pancytopénie, thrombopénie, Insuffisance rénale et hépatique, méningite, SDRA, hémorragie…

Selon cas CH (Fiechter 2020)	N=22
Fièvre	80%
Myalgie arthralgie	80%
Maux de tête	45%
Symptômes gastrointestinaux	27%
Ictère	23%
Conjonctivite	9%
Pétéchie	9%
Toux ou dyspnée	9%
Méningite	0%

Traitement - Prophylaxie

- Cas peu sévères: Amoxycilline ou Doxycycline
- Sévères: CasPénicilline IV ou Ceftriaxone

Vaccin pas disponible en Suisse, seulement pour les chiens

Vaccin monovalent disponible en France pour les personnes à risques

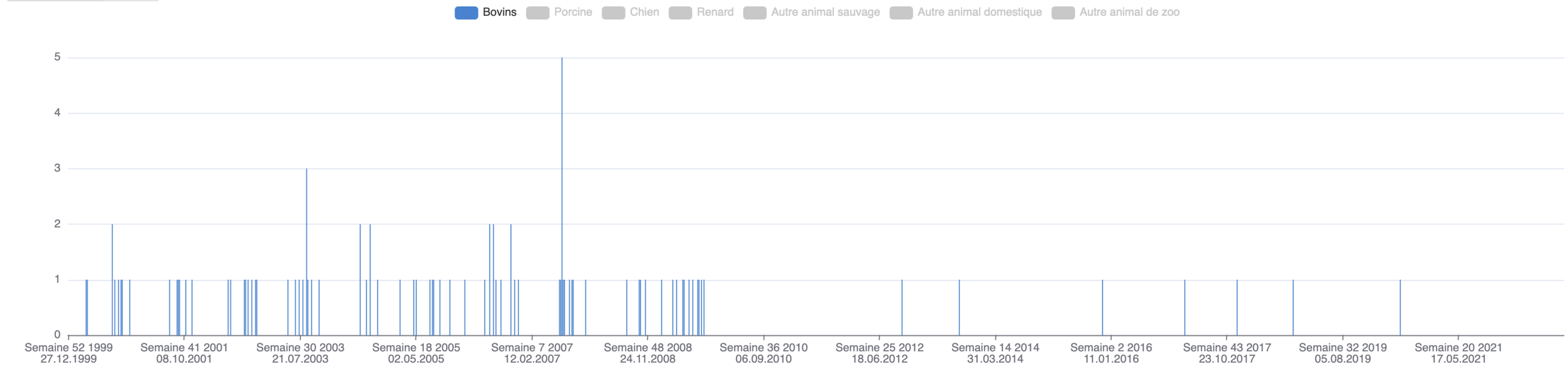
Evaluations des risques

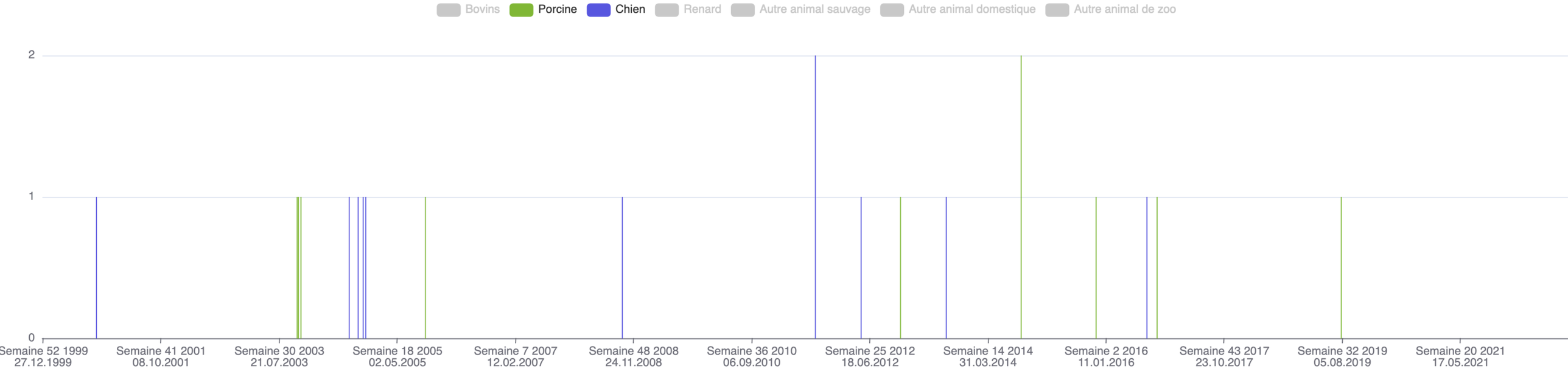
- Dès 2014 résurgence de cas humain en Europe (F et NL)
- Augmentation de cas vétérinaire en Suisse (chiens, 2003- 2012)
- Leptospirose n’est plus à déclaration obligatoire depuis 1998
- Déclaration des cas vétérinaires = reflet des risques ?
- Problème OneHealth dans un pays lacustre
- Outils de diagnostic variables

Epizootie
Leptospirose

Surveillance Vétérinaire
https://www.infosm.blv.admin.ch/evaluation/pest

Histogram Data





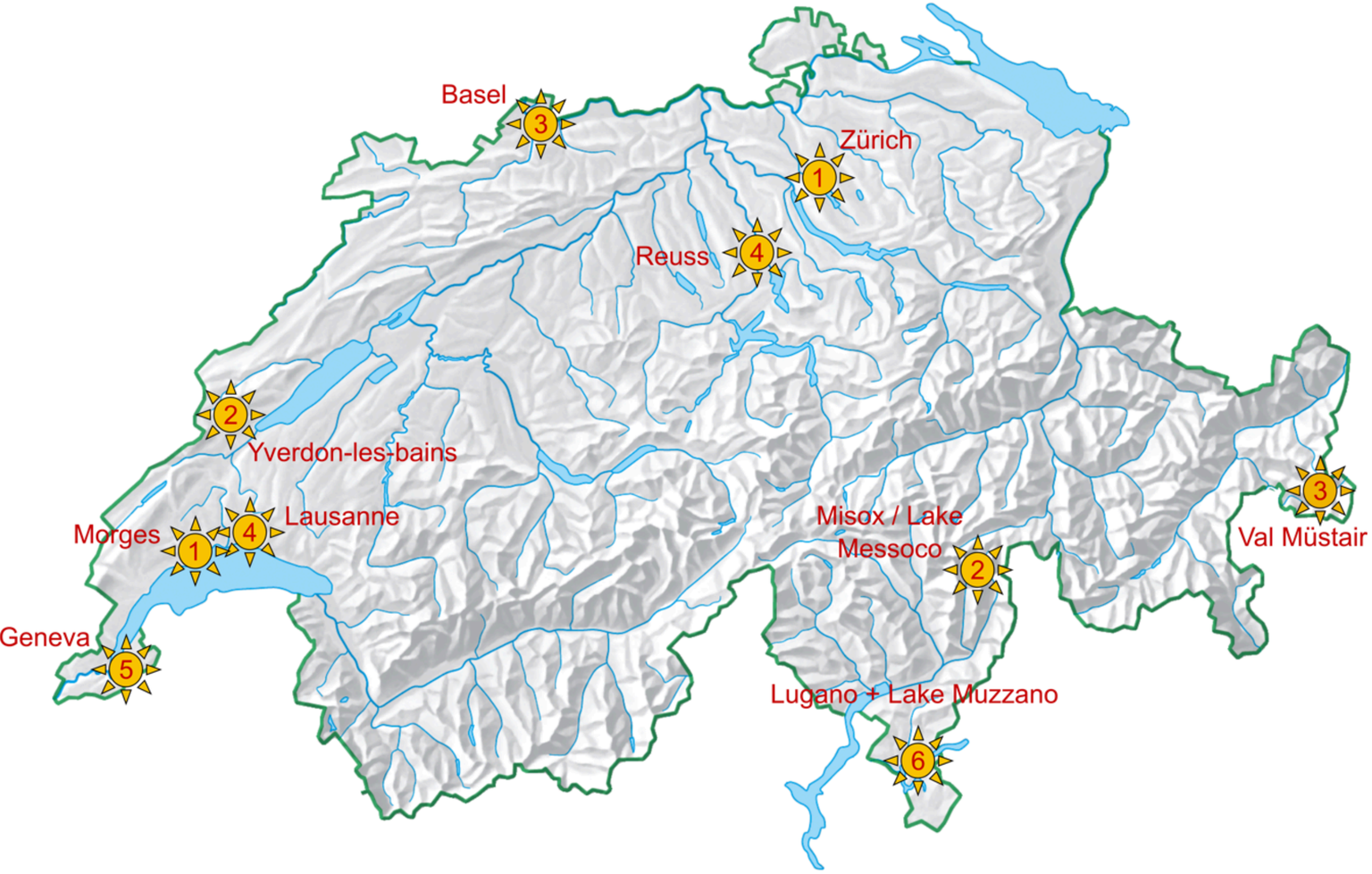
Leptospirosis en Suisse:
Emergence d’une maladie ou prise de conscience ?

Thèse de Gwendoline Isabelle Fiechter (2020)

- Littérature + Questionnaire aux infectiologues
- Période 1984 - 2015 (30 ans) = 31 cas autochtones
- Confirmation par PCR ou Sérologie (n=21)
- Incidence 0,08 cas pour 100’000 hab.
- D: 1962 à 2003 (40 ans) = 126 cas (10 décès)

DOI: 10.13097/archive-ouverte/UNIGE:132857

Suisse



Confirmés par PCR ou sérologie ou Cas possibles (n=31)

15 pêcheurs professionnels

Reuss: cas des surfeurs publié 2015

Cluster en 2013 baignade à Müstair

Cluster en années ’70 baignade au Tessin

60% lié à une activité aquatique

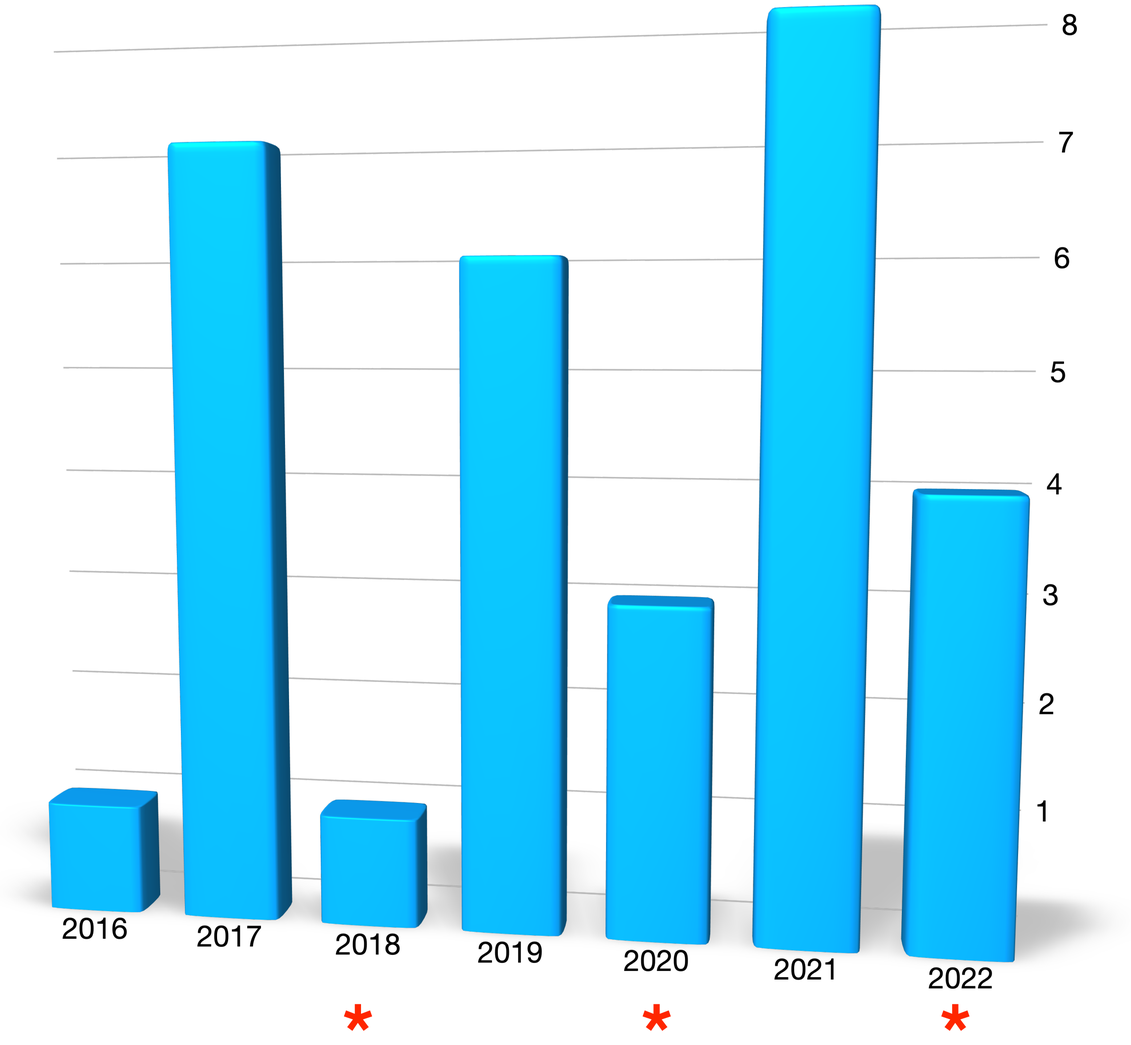
Cluster of Leptospirosis Acquired Through River Surfing in Switzerland Open Forum Infect Dis. 2015 Jul 7;2(3):ofv102. doi: 10.1093/ofid/ofv102. eCollection 2015 Sep

ADMed Microbiologie

Analyses de nos résultats

- Période de 2016 à 2022 (7 ans) réseaux suisse étendu
- Environ 900 demandes de PCR
- Analyse sur les 30 patients PCR positive

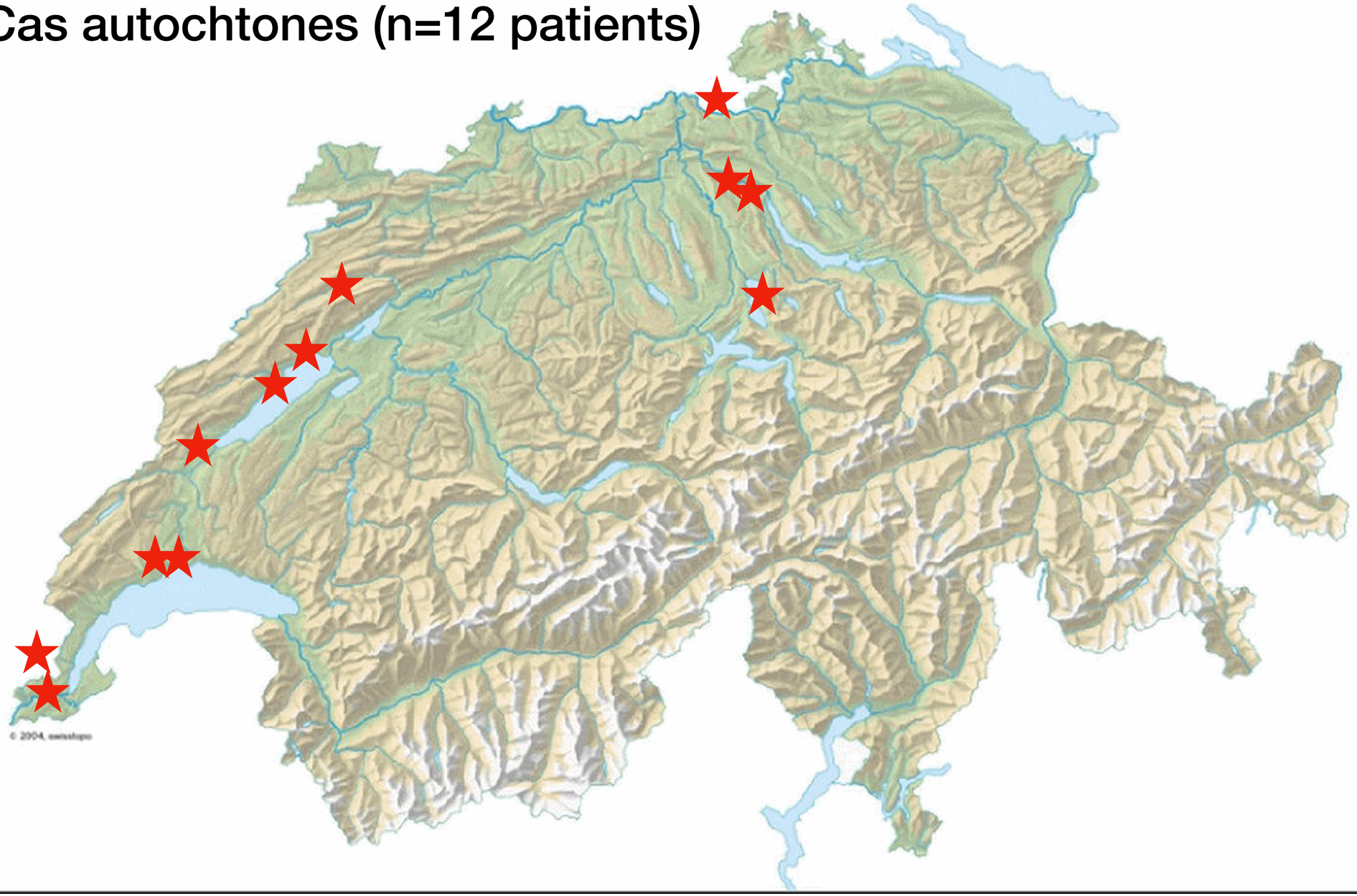
Cas de leptospirose PCR positive (n=30)



* Année chaude

admed

Cas autochtones (n=12 patients)



admed

Serovar CH

- *Vétérinaire Berne (2017)*: Australis, Bratislava, Copenhageni, Canicola, Grippotyphosa, Icterohaemorrhagiae
- *Thèse Fiechter (2020) :* Grippotyphosa (5), Icterohaemorrhagiae (4), Australis (2), Canicola, Bratislava, Hardjo (1)
- *Nos sérums (n=10)* : Icterohaemorrhagiae (3), Sejroe (2), Patoc (2)

Cas clinique

Clinical Case

- 17-years old man from Afghanistan
- In Switzerland for 9 months
- Live in a center for refugees in Renens
- **Since 1 week:**

  - Development of asthenia and cough

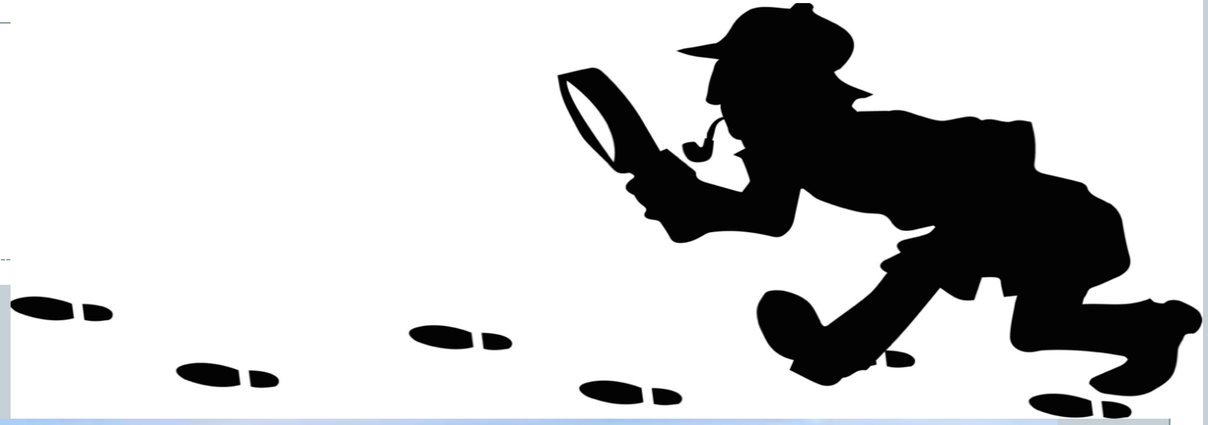
  - Emergency department: diagnostic of viral infection
- **After a few days:**

  - Progressive dyspnea

  - Hemoptysis

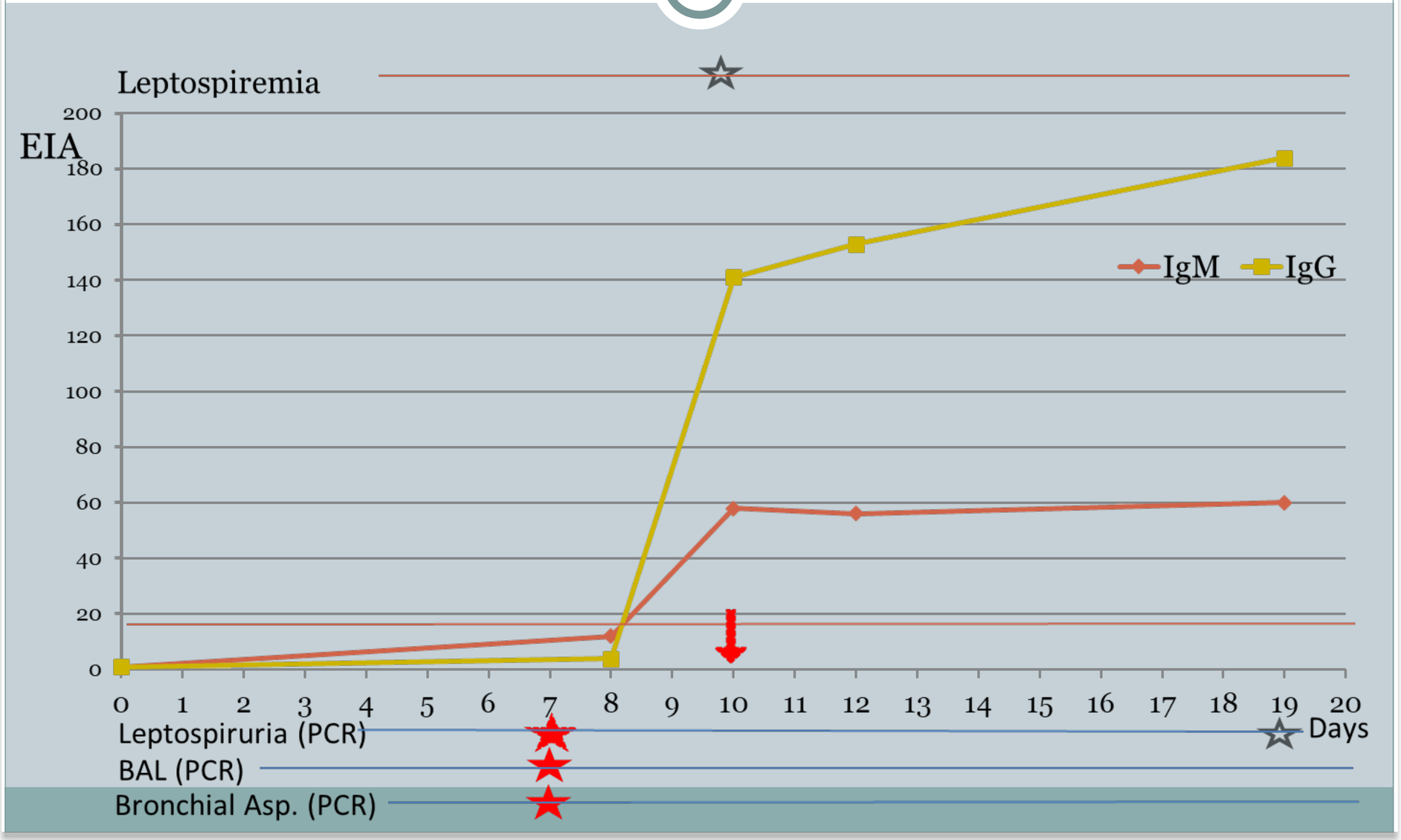
  - Readmission to the emergency department

A clue ?

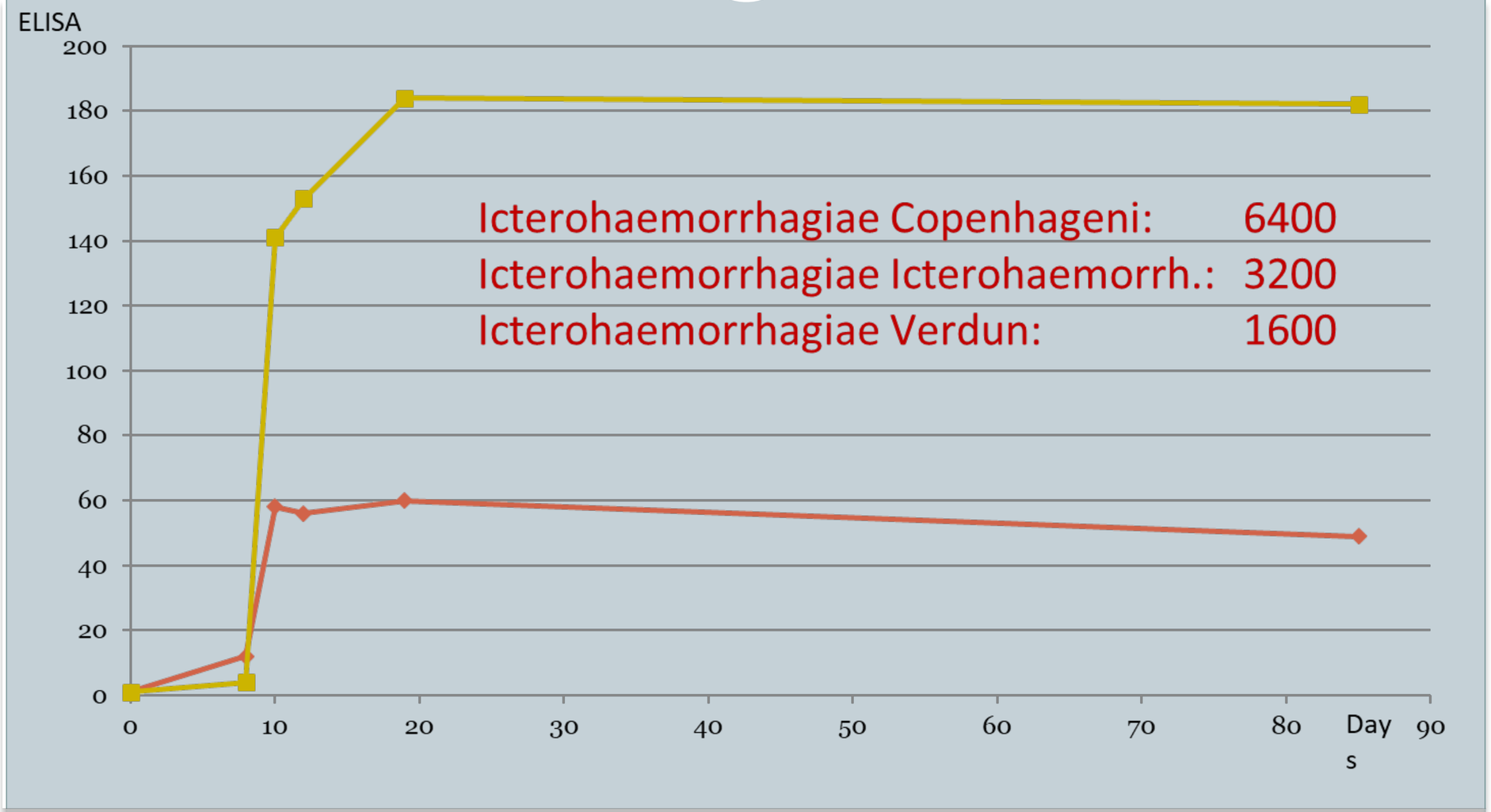


He slept a night near the leman’s lake….

Laboratory Results



Leptospira interrogans Typing (MAT)



Collaborations

- Institut Tropical Pedro Kouri, La Havane (Cuba):Islay Rodriguez, Angel Noda
- Institut Vétérinaire de Berne, Leptospires: Sabrina Rodriguez-Campos, Simone Schuller
- Institut Pasteur de Paris, CNR des Leptospires : Mathieu Picardeau
- UMC Amsterdam, Centre OMS des Leptospires : Marga Goris

- Et tous les laboratoires qui envoient des échantillons pour analyses