

La peste:

Les bacilles entrent en scène à Madagascar

Anne-Sophie Le Guern, CNR de la peste et autres yersiniose

Alexandra Mailles, Santé publique France

Séminaire des CNR – 15 novembre 2019

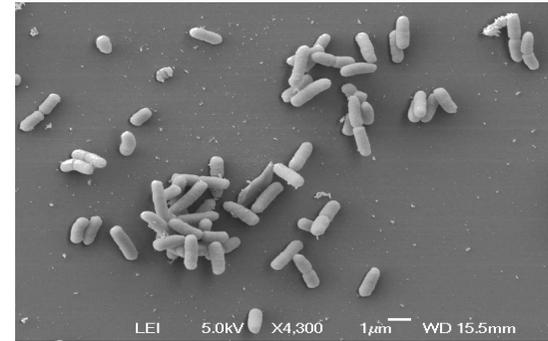
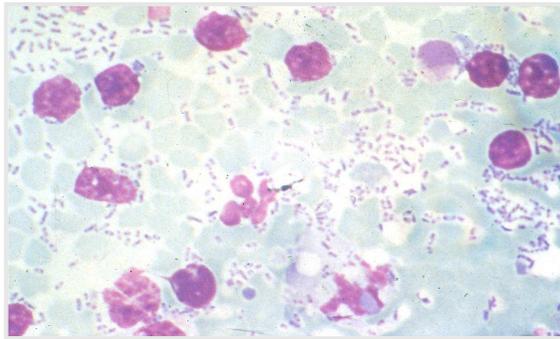


Alexandre Yersin 1894

La peste



Agent causal: *Yersinia pestis* entérobactérie



Paul-Louis Simond 1898



Réservoir: rat



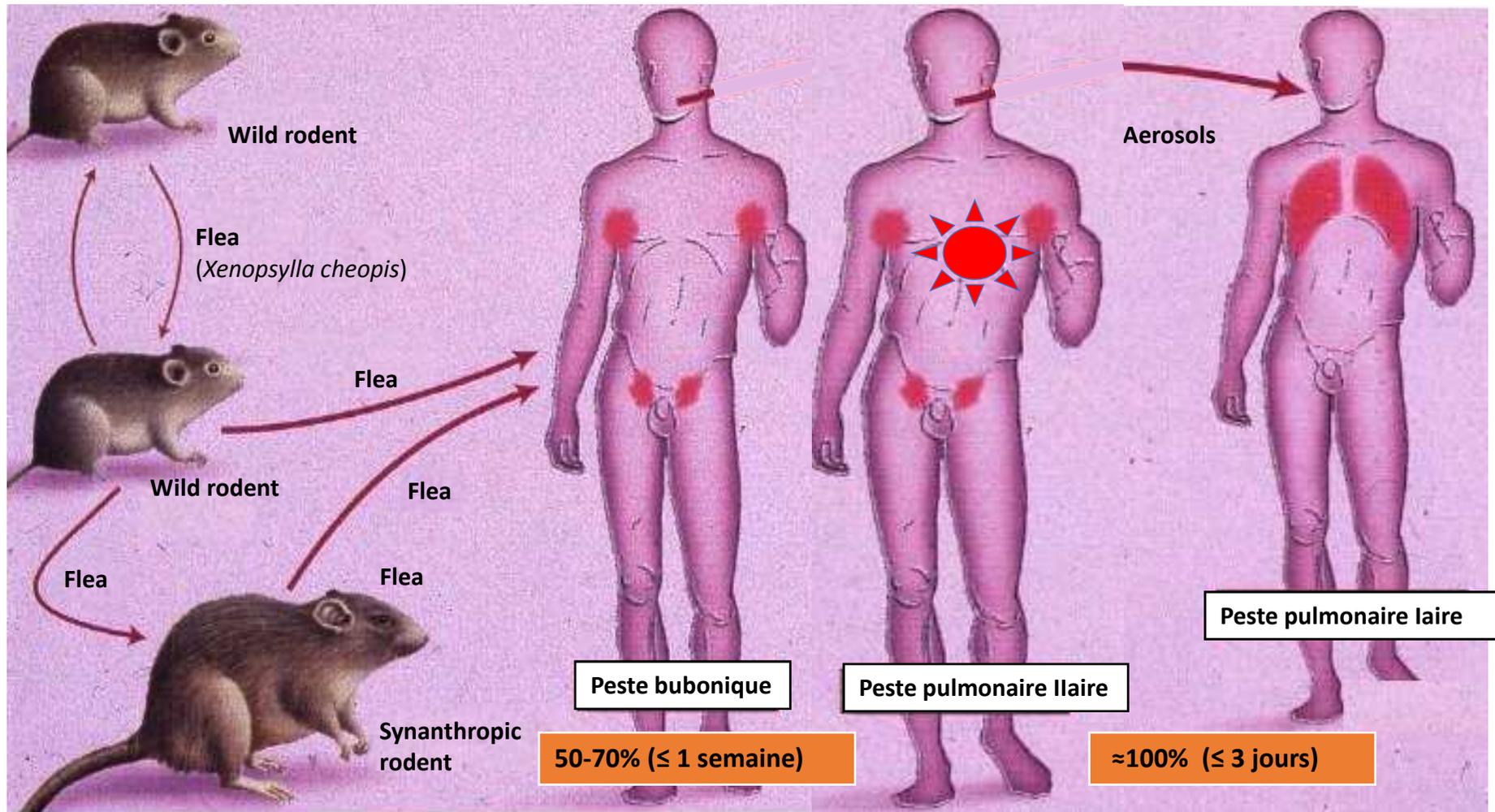
Mode de transmission



Vecteur: puce



Transmission à l'homme et formes cliniques



Surveillance de la peste (1)

- 1951 International sanitary regulation

"quarantinable diseases" means plague, cholera, yellow fever, smallpox, typhus and relapsing fever;

- 1969 International health regulation

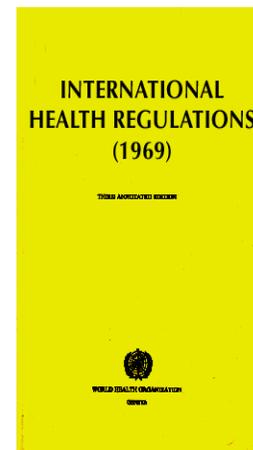
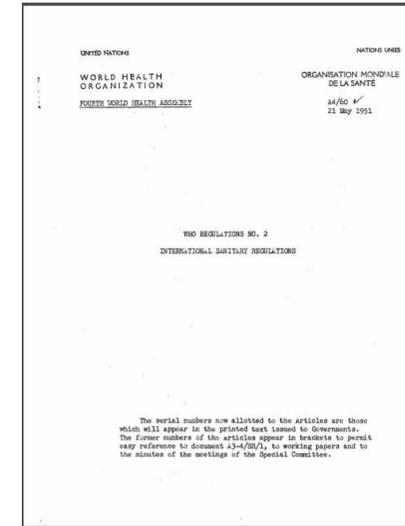
RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

11

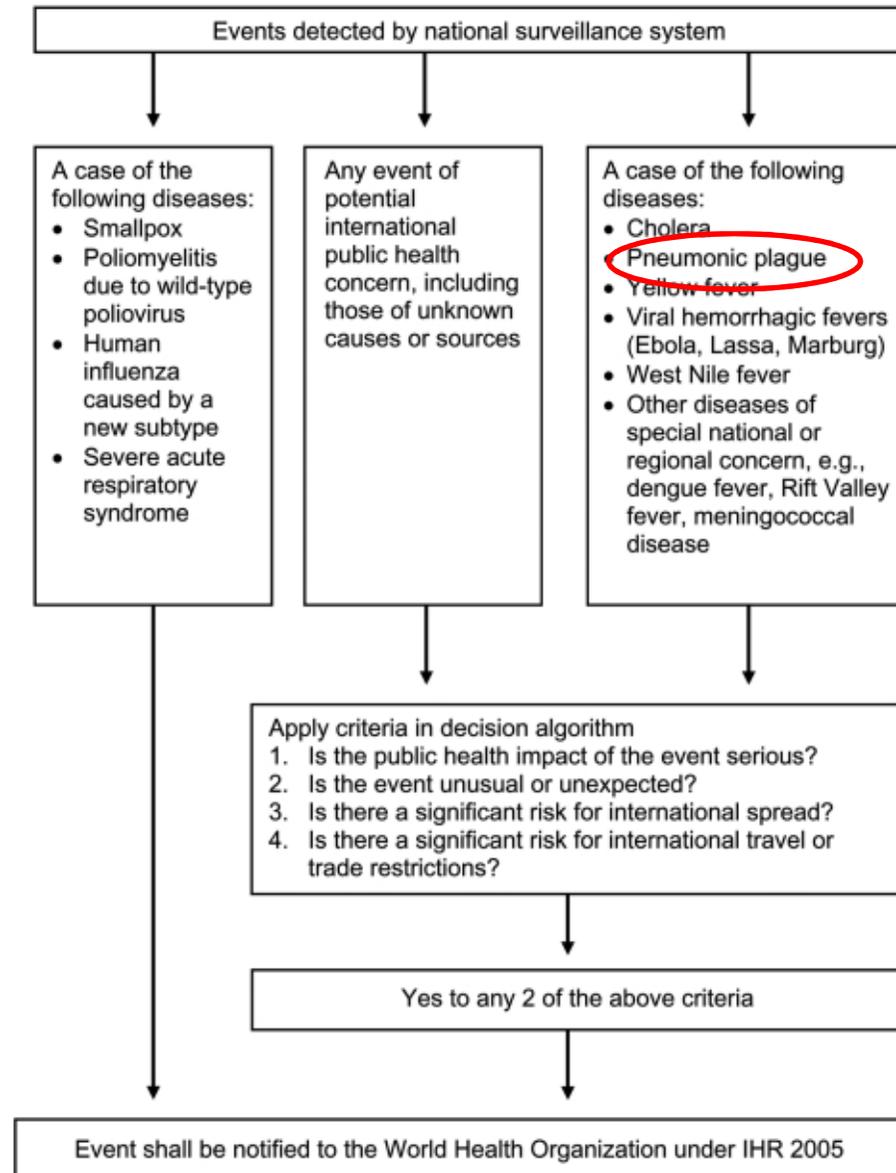
Article 3^a

1. Les administrations sanitaires adressent une notification à l'Organisation, par télégramme ou par télex et au plus tard dans les vingt-quatre heures, dès qu'elles sont informées qu'un premier cas d'une maladie soumise au Règlement, qui n'est ni un cas importé ni un cas transféré, a été signalé dans une zone de leur ressort. Dans les vingt-quatre heures qui suivent, elles adressent notification de la zone infectée.

3. L'existence de la maladie ainsi notifiée sur la base d'un diagnostic clinique raisonnablement valable est confirmée aussitôt que possible par les examens de laboratoire réalisables, et les résultats adressés immédiatement par télégramme ou par télex à l'Organisation.



Surveillance de la peste (2)



Surveillance de la peste (3)

- En France

- DO depuis 1892
- CNR peste et autres yersiniose
- Protocole investigation des cas
- Protocole de suivi des contacts



- Océan Indien : dispositif spécifique

- Surveillance renforcée durant la saison pesteuse
- Dispositif local « Mers-Cov like »
- Recommandations aux voyageurs (ARS)

République Française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Si notification par un biologiste	Monde à déclarer obligatoire cefrd
Nom	Nom du clinicien :	Peste <small>Remarque : cette maladie peut être transmise d'un animal à l'homme ou d'un animal à un autre animal. Elle est due à un agent pathogène appartenant à la famille des Yersiniaceae, du genre Yersinia. Elle est déclarable par le CNRS au lieu de suite.</small>
Hospitalisation	Hôpital/Service :	
Adresse	Adresse :	
Téléphone	Téléphone :	
Signature	Téléphone :	

Sexe du patient : M F Date de naissance : _____ Département ou domicile du patient : _____

Date des 1^{ers} signes cliniques : _____
 Lymphadénite Pneumonie Septicémie
 Hospitalisation : oui non
 Date de l'hospitalisation : _____
 Lieu de l'hospitalisation : _____
 Evolution : encore malade guérison décès, cause : _____
 décès

Confirmation biologique : Date : _____
 Par sérologie : oui non Type de prélèvement : _____
 Par PCR : oui non
 Confirmation par le CNRS : oui non Date : _____

Origine de la contamination
 Séjour à l'étranger (dans les 3 semaines précédant le début des signes) : oui non
 Si oui, préciser : lieu, pays : _____
 Date du retour en France : _____ moyen de transport : _____
 Autres maladies dans l'entourage : oui non Si oui, nom(s) : _____
 Préciser l'année de naissance des autres malades en leur attribuant un numéro d'ordre et www.insee.fr pour obtenir le numéro d'identification en indiquant le numéro d'ordre : _____
 1 : _____
 2 : _____
 3 : _____

Propylaxie
 Traitement du malade : oui non
 Autres malades dans l'entourage : oui non
 Si oui, nombre de personnes traitées : _____ Antibiotique utilisé : _____
 Chimiothérapeutique des cas contacts : oui non Antibiotique utilisé : _____
 Si oui, nombre de personnes traitées : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Si notification par un biologiste	ARS (signature et tampon)
Nom	Nom du clinicien :	
Hôpital/Service	Hôpital/Service :	
Adresse	Adresse :	
Téléphone	Téléphone :	
Signature	Téléphone :	

Version 1 - dernière mise à jour : 01/11/2014 - 01/11/2014 - 01/11/2014 - 01/11/2014 - 01/11/2014

CONSEILS AUX VOYAGEURS

Épidémie de peste à Madagascar

SYMPTÔMES

- Fièvre,
- Ganglion douloureux,
- Toux avec crachats rosés ou striés de sang,
- Détresse respiratoire,
- Dégradation rapide de l'état général.

PENDANT VOTRE SÉJOUR

- Protégez-vous des piqûres de puces par des répulsifs cutanés,
- Évitez tout contact avec des rongeurs, morts ou vivants,
- Évitez tout contact avec des sujets malades,
- En cas de symptômes, consultez rapidement un médecin.

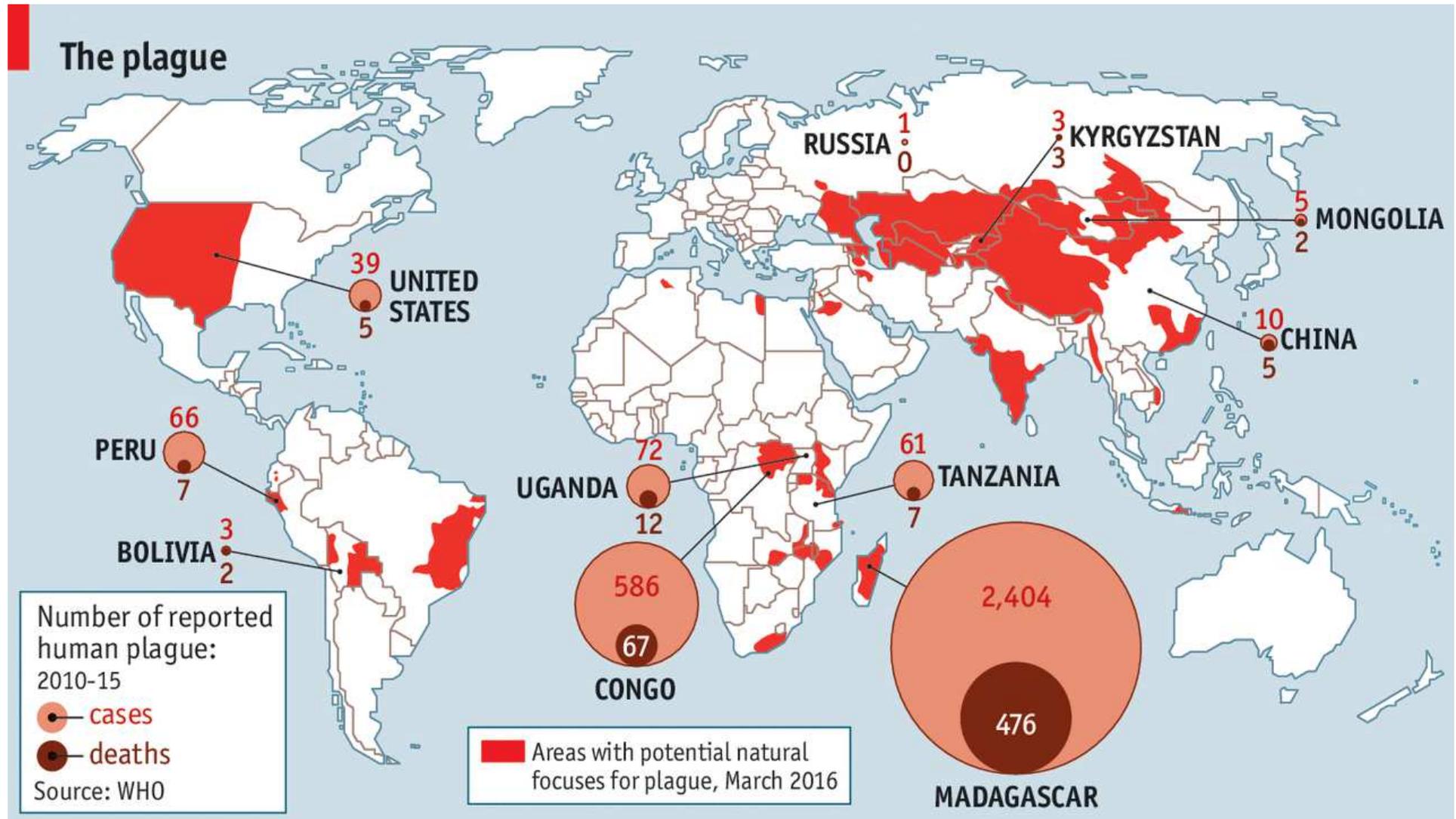
AU RETOUR DE VOYAGE

En cas d'apparition de symptômes dans les 7 jours suivant votre retour
Appeler immédiatement 15 en signalant ce voyage

Retrouvez toutes les informations actualisées sur le site du Ministère des Affaires Étrangères
www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs

ars
ARS - Agence Régionale de Santé

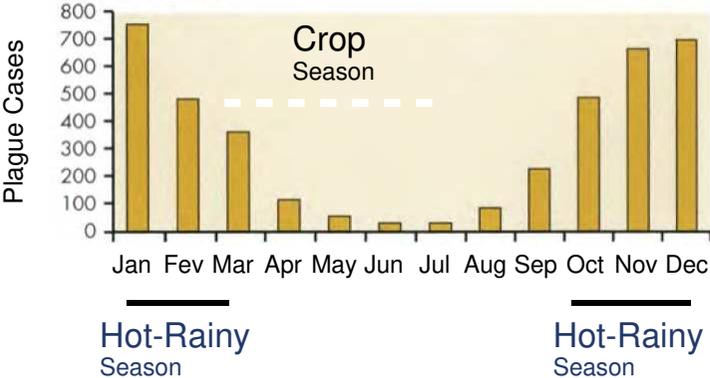
Distribution géographique des foyers actuels de peste humaine





Madagascar

Peste endémique



- Saison pesteuse d'octobre à avril
- Petites épidémies de peste bubonique, rares formes pulmonaires
- Villages ruraux des hauts plateaux

250 à 700 cas / an
(20% de décès)

Réponse des autorités sanitaires le 13 septembre 2017

Laboratoire Central de la Peste
à l'Institut Pasteur de Madagascar



- Distribution des tests rapides de diagnostic F1 aux centres de soins
- Tests diagnostiques
 - TDR F1
 - PCR *pla*
 - Isolement de *Y. pestis*
 - Sérologie anti-F1

Système de Santé avec
OMS et partenaires internationaux



- Isolement et traitement curatif des cas: Streptomycine IM:4g/j 
- Recherche des contacts et traitement prophylactique

Ministère de la Santé
Contrôle de l'épidémie



- Désinsectisation (puces)
- Dératisation
- Information de la population
- Adaptation des rites funéraires
- Contrôle aux aéroports
- Surveillance des cas

Notification des cas

Cas suspect:

Symptômes + contexte épidémiologique

- Forme bubonique: fièvre et bubon douloureux
- Forme pulmonaire: fièvre, toux, douleurs thoraciques, crachats

Cas probable:

Cas cliniquement suspect avec :

- TDR F1 positif, ou
- Présence d'ADN de *Yersinia pestis*, ou
- sérologie positive

Cas confirmé:

Cas cliniquement suspect avec:

- Isolement d'une souche de *Yersinia pestis*, ou
- Séroconversion, ou
- TDR F1 positif et présence d'ADN de *Yersinia pestis*

Diagnostic biologique

Prélèvements

- Expectorations
- Aspirations de bubons
- Ponctions de foie et de poumon (post mortem)



Crachats

- Si épais et glaireux: impact sur la migration le long de la bandelette, l'extraction d'ADN et la culture
- Si salive: risque de faux négatifs en TDR, Biologie moléculaire et culture
- Si antibiothérapie précoce: risque de faux négatifs

→ importance de la qualité du prélèvement

Test de diagnostic rapide F1



- Ac monoclonaux
- Ag F1: spécifique de *Y. pestis*
- Rapide
- Facile ???



3 étapes importantes:
Migration
Rinçage
Lecture

Culture

Isolement 100 µl -> boîte CIN $\xrightarrow{72h \text{ à } 96h \text{ à } 26-28^{\circ}C}$



Enrichissement • 100 µl dans de l'eau peptonnée

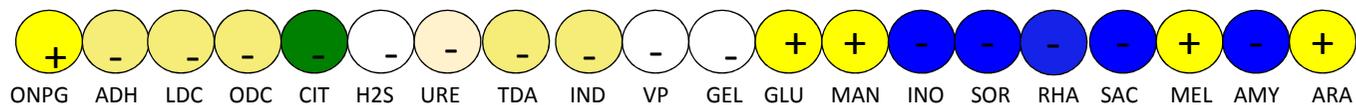
$\xrightarrow{3 \text{ semaines à } 4^{\circ}C}$

Aspiration du culot et ensemencement sur CIN

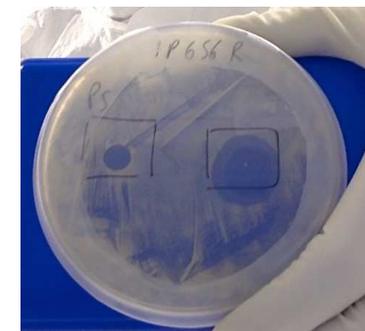
- 100 µl inoculé à la souris si TDR F1 positif

Identification

✓ Tests biochimiques: Galerie API 20 E à 26-28°C



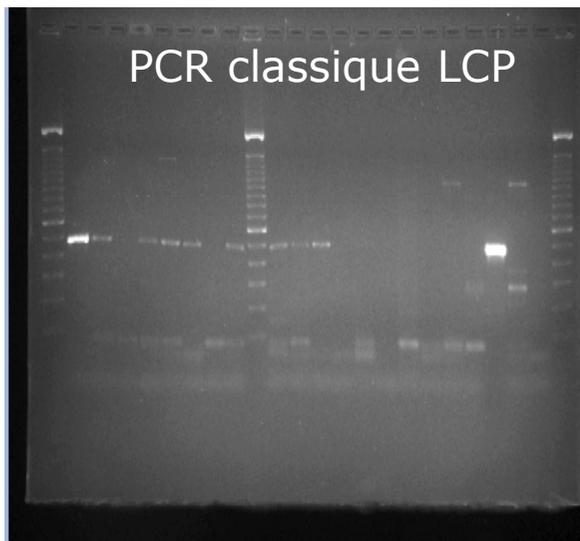
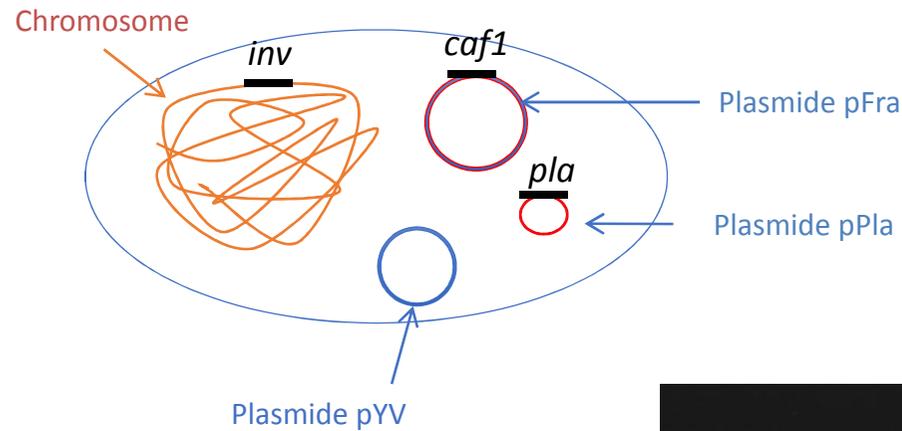
✓ Test de lyse par un phage spécifique:



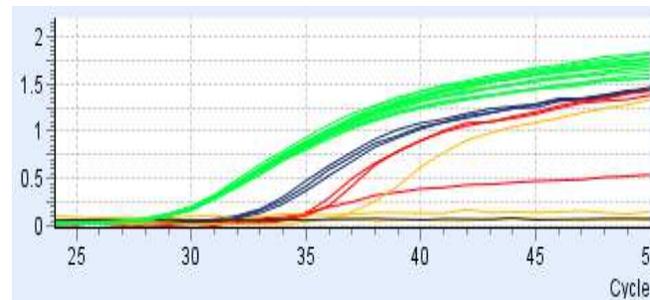
VITEK et MALDI-TOF: difficulté à différencier *Y. pestis* de *Y. pseudotuberculosis*

Biologie moléculaire:

- caf1* : - spécifique de *Y. pestis*
- petit nombre de copies
- pla* : - moins spécifique
- 10 x plus de copies

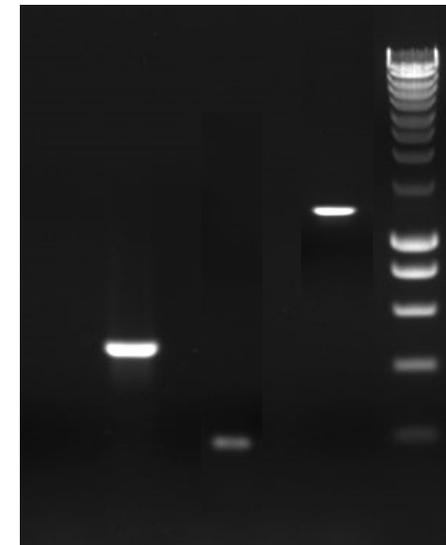


PCR *pla*



PCR en temps réel
pla et *caf1*

- Signal : intensité de fluorescence
- Résultats en 2 heures



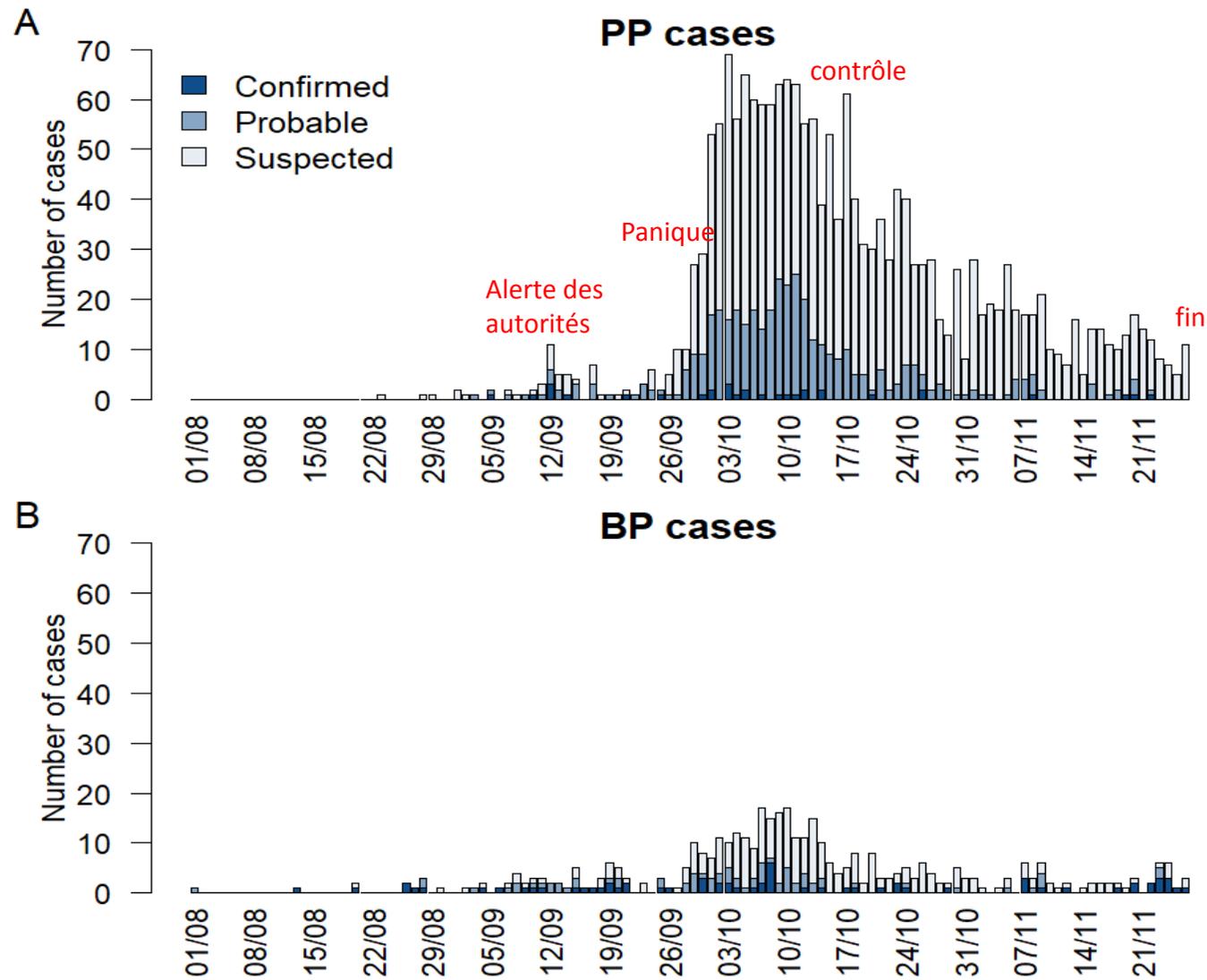
PCR conventionnelle
pla, *caf1* et *inv*

- Signal: présence de bandes de taille déterminée sur gel
- Résultats en 4 heures



Importance de rechercher plusieurs cibles

Dynamique de l'épidémie



27 novembre : Fin de l'épidémie de peste pulmonaire

Dernier cas confirmé de peste pulmonaire notifié le 14 novembre

Nombre de cas notifiés à l'OMS au 27 novembre (Sitrep N°34)

Cas	suspect	probable	confirmé	TOTAL
Pulmonaire	931	621	393	1945
Bubonique	158	121	91	370
Septicémique	0	0	1	1
Non renseigné	129	56	28	213
Total	<i>1218</i>	<i>798</i>	<i>513</i>	2529

- ✓ Dans 55 districts sur 114
- ✓ 7289 cas contacts identifiés
 - 11 contacts → symptômes → cas suspects
- ✓ 81 personnels de santé → malades

37 souches de *Y. pestis* isolées dont 8 de formes pulmonaires

27 novembre : Fin de l'épidémie de peste pulmonaire

Dernier cas confirmé de peste pulmonaire notifié le 14 novembre

Nombre de cas notifiés à l'OMS au **27 novembre** (Sitrep N°34)

Cas	suspect	probable	confirmé	total
Pulmonaire	931	621	393	1945
Bubonique	158	121	91	370
Septicémique	0	0	1	1
Non renseigné	129	56	28	213
Total	1218	798	513	2529

Nombre de cas notifiés à l'IPM **après reclassement** (Randremanana, Lancet ID, 2019)

Cas	Suspect Biologie négative	probable	confirmé	Total
Pulmonaire <i>létaleté</i>	1460 <i>5%</i>	386 <i>8%</i>	32 <i>25%</i>	1878
Bubonique <i>létaleté</i>	256 <i>2%</i>	73 <i>6%</i>	66 <i>24%</i>	395
Septicémique	0	0	1	1
Non renseigné				206
Total				2480

= 2% des cas de peste pulmonaire

Autres maladies:
Grippe
viroses respiratoires

Caractérisation des souches de l'épidémie

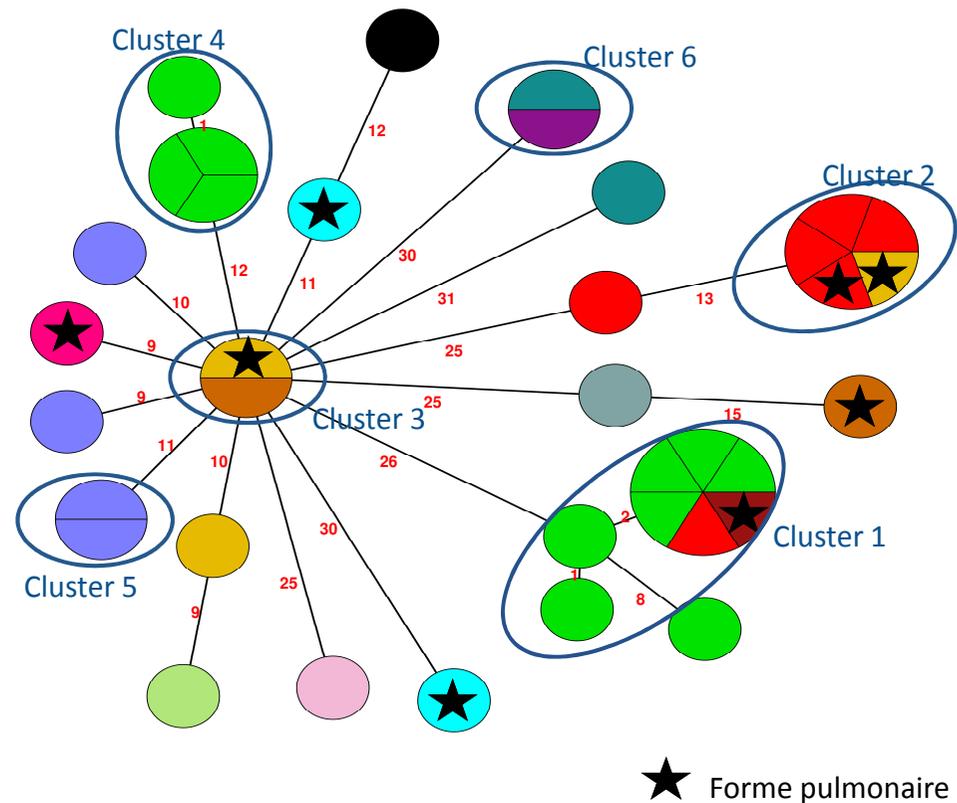
37 souches isolées pendant l'épidémie: 29 de forme bubonique et 8 de forme pulmonaire (3 à Tana, 1 à Mahajanga et 3 en zones d'endémie)

Antibiogramme: toutes les souches sont sensibles à gentamicine, ciprofloxacine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, chloramphénicol, tétracycline et streptomycine

Importation des souches au CNR
à Paris pour séquençage du
génomme complet

Diversité génétique:

- ➔ Plusieurs souches ont circulé pendant l'épidémie
- ➔ avec transfert des zones d'endémie vers Antananarivo



Minimum spanning tree basé sur 226 SNP

Prédiction de la virulence:

Comparaison des génomes des souches pulmonaires versus buboniques

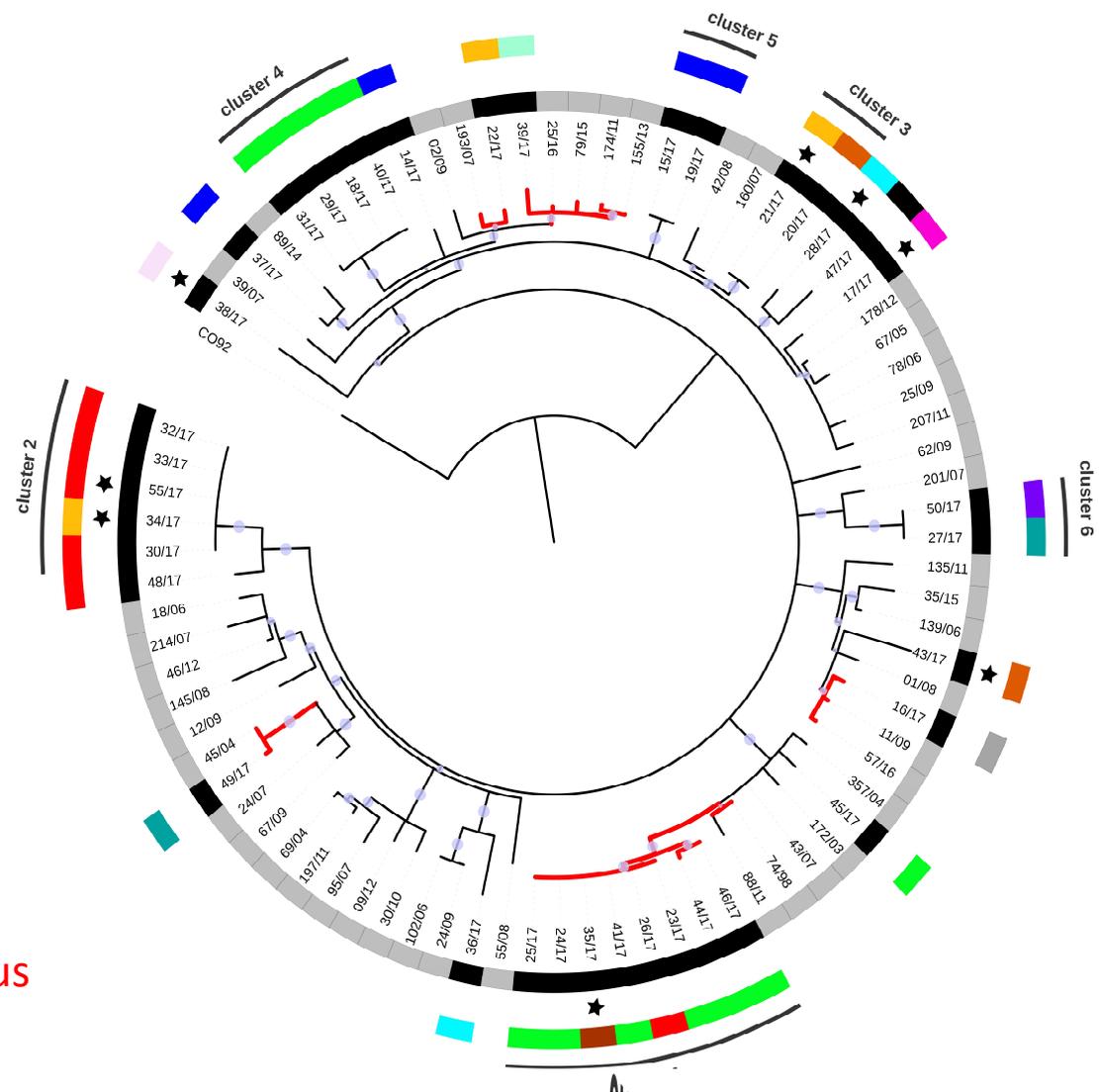
- Pas de différence dans les séquences nucléotidiques des gènes de virulence
- Pas de différence de nombre de copies des plasmides de virulence

Analyse phylogénétique:

Comparaison avec des souches isolées les années précédentes



- Certaines souches de 2017 sont proches des souches des années précédentes
- Réémergence de foyers déjà connus



Les leçons de l'épidémie malgache

1. DIAGNOSTIC

TDR Ag F1

- Marche bien pour les bubons, Interprétation délicate pour les crachats
- Ne pas l'utiliser en dehors d'un contexte épidémique *local*

Tests de biologie moléculaire

- Bonnes Se et Sp à condition de rechercher plusieurs cibles plasmidiques (*pla* et *caf1*) et chromosomiques (*inv1100*)

VITEK et MALTI-TOF : défaut de spécificité *pestis* - *pseudotuberculosis*

Qualité des prélèvements : indispensable, surtout pour les crachats

2. SURVEILLANCE

Définition des cas

- Exclure les cas testés négatifs de la catégorie « cas suspects »
- Adaptée en cas de crise particulière
- Penser à la peste chez les voyageurs aux USA et en Chine aussi !

3. SECURITE DES SOIGNANTS

Protection du personnel :

- Port des EPI (gants, lunettes et masques) pour toute IRA

Gestion des prélèvements :

- Manipulation des prélèvements suspects sous PSM en NSB3 (+ MOT)

Conclusion

- Une épidémie vraiment plus importante qu'à l'accoutumée
mais moins importante que ce qui a été relaté
- La peste n'est pas une menace majeure en France **sauf Océan Indien**
- Opportunité saisie
 - Mise à jour des dispositifs, documents et guidelines (*SpF, CNR, SFM, SPILF COREB*)
 - Augmentation capacité biologique à Mayotte
- Arsenal diagnostique et thérapeutique approprié disponible en France

« *Ce qui est naturel, c'est le microbe. Le reste, la santé, l'intégrité, la pureté si vous voulez, c'est un effet de la volonté et d'une volonté qui ne doit jamais s'arrêter.*
(Albert Camus, La Peste. 1947)

