

## Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des *Leishmania*

**Sources :** Centre national de référence des *Leishmania*

**Synthèse** réalisée par Didier Basset, Francine Pralong, Christophe Ravel, Jacques Dereure et Jean-Pierre Dedet

**Mots clés :** *Leishmania*, leishmanioses, France, Guyane

**Courriel :** parasito@univ-montp1.fr

### Les points essentiels :

- cas autochtones de leishmanioses en France métropolitaine :

- nombre de cas de leishmaniose viscérale (LV) assez constants d'une année sur l'autre (66 cas sur trois ans, dont 37 au cours d'états d'immunodépression), nombres de cas réduits de leishmaniose cutanée (LC) (7 en trois ans) et de leishmaniose muqueuse (2 en trois ans) ;

- essentiellement des cas de LV rencontrés à tout âge, plutôt chez le sujet de sexe masculin ; 56 % des cas sont liés à une immunodépression ; l'espèce en cause est *L. infantum*, préférentiellement de zymodème MON-1 ;

- leishmaniose cutanée en Guyane : forte endémie, avec 269 cas déclarés en 2003 ; espèce *L. braziliensis* en progression importante avec six souches de *L. braziliensis* sur 37 typées.

### 1. Introduction

Bien que les leishmanioses ne soient pas en France des maladies à déclaration obligatoire, la majorité des cas de leishmanioses autochtones et importés diagnostiqués sont déclarés au Centre national de référence des *Leishmania* (CNRL), qui en effectue le recensement depuis sa création en 1998. Les résultats de ces recensements ont fait l'objet d'un retour d'information sous forme de deux publications (1,2). Depuis mai 2004, le site Internet du laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU de Montpellier (<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr>) permet de suivre l'activité du CNRL, en particulier dans le registre des cas.

Cet article présente la synthèse des données épidémiologiques enregistrées durant les années 2001 à 2003 par le CNRL, dans le domaine de la déclaration des cas de leishmanioses et dans l'identification des souches isolées des patients en France métropolitaine et en Guyane.

L'une des nouveautés intervenue durant la période sous revue a été la déclaration de cas faite régulièrement par le Centre hospitalier régional de Cayenne (Pr B. Carme et B. Rotureau, laboratoire de biologie, et Dr P. Coupié, Service de dermato-vénérologie). Alors qu'antérieurement le CNRL n'enregistrait que les cas de leishmaniose cutanée importés sur le territoire métropolitain, l'année 2003 a vu la contribution pleine et entière du CHR de

Cayenne d'où nous ont été adressées la grande majorité des fiches de déclarations des cas de leishmaniose tégumentaire de Guyane.

## **2. Objectifs, modalités et qualités du système de surveillance**

La méthode utilisée a été un dépistage rétrospectif à partir d'un questionnaire type élaboré par le CNRL.

Le CNRL poursuit en parallèle une activité d'expertise sur l'identification des souches de *Leishmania* isolées au CHU de Montpellier ou reçues d'autres organismes français ou étrangers.

La méthode d'identification des *Leishmania* réalisée au CNRL repose sur la caractérisation isoenzymatique, par électrophorèse en gel épais d'amidon avec 15 systèmes enzymatiques (3). Cette technique, malgré son ancienneté (24 années de pratique, plus de 4.600 souches identifiées), reste une technique de référence reconnue par l'Organisation mondiale de la santé.

Une identification moléculaire est réalisée au CNRL depuis fin 1998. Elle est basée sur le séquençage d'une partie de la grande sous-unité du gène de la RNA Pol II. Conçue au départ pour permettre la différenciation rapide des espèces *L. guyanensis* et *L. braziliensis* (dont la gravité de l'expression clinique et la prise en charge thérapeutique sont très différentes) à partir de lésions de patients contaminés en Amérique du Sud, en particulier en Guyane française, elle a été étendue à l'ensemble des espèces et appliquée non seulement sur les souches en culture, mais également sur les prélèvements, en particulier des biopsies. L'amplification directe de l'ADN extrait de biopsies cutanées a été mise au point pour éviter la culture des parasites et rendre possible l'identification spécifique des souches dans un délai d'environ une semaine.

Toutes les souches traitées au CNRL sont congelées en azote liquide et conservées dans la Cryobanque de *Leishmania* qui renfermait, en décembre 2004, près de 5 000 souches.

## **3. Résultats globaux**

Entre 2001 et 2003, les déclarations de cas reçues au CNRL ont été en progression croissante : 68 fiches reçues en 2001, 71 en 2002 et 97 en 2003, auxquelles il faut ajouter, pour cette dernière année, 248 fiches provenant de Guyane française, soit un total de 345. L'ensemble des déclarations de cas provient de 30 établissements hospitaliers\*.

Le tableau 1 résume les nombres totaux de cas déclarés au CNRL selon la forme clinique de leishmaniose (viscérale, cutanée ou muqueuse). Les nombres de LV sont relativement stables (minimum 23 en 2002, maximum 32 en 2001), cependant que les LC sont en progression régulière, particulièrement majorée en 2003 du fait de l'afflux des déclarations provenant de Guyane.

Sur 572 souches isolées ou reçues entre 2001 et 2003, 266 provenaient d'hôpitaux français\*\*, dont 95 de cas autochtones du sud de la France. Parmi les souches reçues, un total de 499 ont été identifiées par électrophorèse des isoenzymes et/ou identification moléculaire, dont 76 provenant du sud de la France et 37 de Guyane.

#### 4. Principales caractéristiques épidémiologiques

##### 4.1. Cas autochtones en France métropolitaine

Les nombres de cas de **leishmaniose viscérale** déclarés ont été comparables d'une année sur l'autre (minimum 18 en 2002, maximum 28 en 2001) (tableau II). Les déclarations émanaient principalement des CHU de Nice, Marseille et Montpellier, ainsi que de divers CHU de la région parisienne\*. Ces cas de LV provenaient principalement des régions d'endémies autochtones, principalement des foyers de Côte-d'Azur, de Provence et des Cévennes.

L'âge moyen des cas était de 35 ans (extrêmes 1 à 85 ans), avec seulement 17 (25,7 %) de moins de 6 ans. Le sexe préférentiellement atteint était le sexe masculin (sex ratio : 1,96). Pratiquement la moitié des cas de LV (30/66) étaient associés à l'infection VIH, et dans ce domaine, le CNRL participe activement au registre des cas de co-infection dans le sud de l'Europe via le réseau co-infection leishmaniose/sida mis en place par l'Organisation mondiale de la santé. Deux cas de LV se sont produits après transplantation d'organes (rein, foie) et cinq étaient liés à d'autres causes d'immunodépression. Au total, sur 66 cas autochtones de LV diagnostiqués de 2001 à 2003, 37 (56 %) étaient liés à une immunodépression.

La **leishmaniose cutanée** autochtone du sud de la France est toujours en nombre très limité (un à quatre cas par an), trois sur sept provenant du foyer des Pyrénées-Orientales.

Enfin, deux cas de **leishmaniose muqueuse**, provenant l'un du foyer cévenol et l'autre de celui des Pyrénées-Orientales, ont été diagnostiqués. Cette forme de leishmaniose, rare dans le sud de la France, n'en est pas moins observée avec régularité (sept au cours de dix dernières années). Un bilan analytique de ces cas est en cours pour publication éventuelle.

L'espèce *L. infantum* a été identifiée pour les 76 souches du sud de la France, dont 67 provenant de LV et neuf de LC. Le zymodème prédominant est le zymodème MON-1 (64 cas de LV et trois cas de LC). Dans la LV, deux autres zymodèmes ont été rencontrés (MON-11, une fois et MON-29, deux fois). Dans la LC, deux autres zymodèmes ont été identifiés (MON-29, cinq fois, et MON-33, une fois).

#### 4.2. Leishmaniose cutanée en Guyane

Avant 2003, les chiffres des cas de LC contractés en Guyane qui étaient déclarés par le CNRL correspondaient aux cas diagnostiqués au retour en France. L'envoi régulier par le CHR de Cayenne des fiches de déclaration depuis 2003 permet de couvrir de manière exhaustive le niveau d'endémie de ce département d'outre-mer : le nombre de cas de LC contractés en 2003 s'est élevé à 269. La moyenne d'âge des patients atteints était de 29,4 ans (extrêmes trois et 94 ans), et le sex ratio très en faveur des hommes (5,7).

Trente sept souches isolées de cas guyanais ont été identifiées. L'espèce *L. guyanensis* a été l'espèce la plus fréquemment identifiée, avec 25 souches (13 de zymodème MON-45, sept de zymodème MON-131, un de zymodème MON-47, et quatre de zymodème non précisés). Toutefois sept souches de *L. braziliensis* ont été identifiées (six de zymodème MON-43 et un de zymodème MON-44). Trois autres espèces de *Leishmania* ont été identifiées : *L. amazonensis* (trois souches), *L. naiffi* (une souche) et *L. lainsoni* / (une souche).

#### 5. Discussion, conclusion

Bien que les leishmanioses ne soient pas des maladies à déclaration obligatoire, les déclarations de cas faites au CNRL permettent de mieux connaître l'incidence de ces maladies parasitaires autochtones dans le sud de la France, et leurs particularités épidémiologique, notamment dans sa forme la plus grave, la LV. Le nombre de fiches reçues annuellement a régulièrement augmenté durant les années sous revue, témoin vraisemblablement d'une amélioration de l'exhaustivité.

En France métropolitaine, les cas autochtones de leishmanioses sont en nombre réduit, mais relativement stable (20 à 30 par an). Il s'agit essentiellement de cas de LV rencontrés à tout âge, plutôt chez le sujet de sexe masculin ; 56 % des cas sont liés à une immunodépression, résultant de la co-infection *Leishmania*/VIH dans 45 % des cas. Ces données sont conformes aux données de la littérature (4). L'espèce en cause est *L. infantum*, préférentiellement de zymodème MON-1, zymodème le plus courant sur l'ensemble du Bassin méditerranéen (5).

La collaboration du CHR de Cayenne a permis à partir de 2003 une surveillance complète de ce département fortement endémique. Le nombre de cas signalés (269) rapporté à la population totale estimée à 185.000 personnes, permet de calculer une incidence annuelle de 1.45 p. 1000, légèrement inférieure à l'incidence annuelle notée en 1979-86, soit 2,30 p.

1000) (6). Malgré une exhaustivité supérieure, due au drainage récent de l'ensemble des dispensaires de secteurs par le CHR de Cayenne, nous constatons une baisse apparente du dépistage. Toutefois cette observation sur une seule année n'autorise aucune conclusion définitive, compte-tenu de possibles variations d'incidence.

Le changement à noter en Guyane tient au spectre d'espèces présentes chez les patients contaminés. Sur les cinq espèces de *Leishmania* présentes en Guyane (*L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. naiffi* et *L. lainsoni*) *L. guyanensis* demeure la plus fréquente, tandis que *L. braziliensis* est récemment apparue plus fréquente. Durant la période 1981-87, sur 112 souches isolées de cas humains, 103 appartenaient à l'espèce *L. guyanensis* et sept à l'espèce *L. amazonensis* (7), deux espèces responsables de LC localisée, en général sans gravité. L'espèce *L. braziliensis* est responsable d'une forme grave, avec évolution possible vers une atteinte muqueuse mutilante (8). Elle a été signalée pour la première fois en Guyane en 1986 (9), mais y présentait une fréquence faible, puisqu'elle ne figurait pas dans l'échantillon de 112 souches récolté entre 1981 et 1987. Seulement sept cas à *L. braziliensis* sont apparus entre 1987 et 1994 (10). Or, durant l'année 2003, six souches ont été identifiées comme *L. braziliensis* sur 22 adressées au CNRL. L'espèce *L. braziliensis* apparaît ainsi en progression importante, soit qu'elle devienne plus fréquente dans les forêts guyanaises, soit que les missions militaires en forêt profonde se soient déplacées vers des foyers à *L. braziliensis* (quatre des six souches ont, en effet été isolées chez des militaires). Cette observation a fait l'objet d'un signalement car il importe que, dans ce cas, la prise en charge des patients soit faite rapidement et un traitement institué par voie générale, étant donnée la gravité de ce parasite.

Cette activité d'identification complète donc le registre des cas dans la surveillance des leishmanioses. Il y a donc intérêt, au delà de la déclaration d'un cas, d'envoyer systématiquement soit un prélèvement, soit de préférence une souche pour identification. Au plan épidémiologique, cette activité permet la surveillance et l'alerte dans le cas d'un foyer émergent ou du déplacement d'un foyer préexistant.

Le recensement des cas réalisé permet en outre d'assurer la surveillance des cas importés, particulièrement importante s'agissant de maladies à répartition mondiale, dans un contexte de mouvements de populations et de voyages fréquents vers les zones d'endémie.

## Remerciements

\* Liste des établissements de santé français ayant déclaré des cas de Leishmaniose durant les années sous revue :

- les CHU de Dijon (Touraud), Lyon (S. Picot, F. Persat, F. Peyron), Marseille (F. Faraut-Gambarelli), Montpellier (J. Dereure, J.P. Dedet), Nantes (Lepape), Nice (Y. Le Fichoux, P. Marty), Nîmes (L. Lachaud, S. Charachon), Poitiers (X), Rennes (J.P. Gangneux), Saint-Etienne (H. Raberin), Strasbourg (Dahau), Toulouse (P. Recco) et Tours (D. Chandener, D. Richard-Lenoble)
- les établissements de l'Assistance publique et hôpitaux de Paris : Avicenne (A. Izri), Bicêtre (P. Bourée, F. Botterel), Bichat (S. Houzé), Cochin (C. Tourte-Schaeffer), Créteil (M. Deniau, Fauchet), Gonesse (Vandemeulebroucke, Hamane), Pitié-Salpêtrière (M. Danis, Laklache), Saint-Louis (C. Sarfati, F. Derouin), Tenon (M. Develoux)
- les CHG de Cayenne (B. Carmes, P. Couppié), Fort-de-France (N. Desbois), Perpignan (Aumaître, Granier, Taillebois)
- les hôpitaux d'instruction des armées : Bégin, Saint-Mandé (Dordain-Bigot, Garrabé), Laveran, Marseille (Garnotel), Toulon (Carszaa)
- l'Institut Pasteur, Paris (P. Buffet)
- le laboratoire d'analyses biologiques d'Aubenas.

\*\* Liste des établissements de santé français ayant fourni des souches de *Leishmania* durant les années sous revue :

- les CHU de Bordeaux, Brest, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Nîmes, Poitiers, Rennes, Saint-Étienne, Strasbourg et Toulouse.
- les établissements de l'Assistance publique et hôpitaux de Paris : Avicenne, Bicêtre, Bichat, Claude-Bernard, Cochin, Créteil, Mondor, Saint-Antoine, Saint-Louis.
- les CHG de Beauvais, Bastia, Cayenne, Colmar, Fort-de-France, Perpignan.
- les hôpitaux d'instruction des armées : Laveran (Marseille) Legouest (Metz), Saint Mandé. Hôpital Louis Mourier (Colombes).
- l'Institut Pasteur (Paris).
- les praticiens Dr Pérello (Perpignan), Dr Bernard (Marseille).

Les auteurs remercient mesdames G. Serres, M. Lefebvre, C. Martinez et messieurs P. Lami, Y Balard et L. Bertolus, pour leur excellente assistance technique.

## Références

(1) Basset D, Pratlong F, Ravel C, Puechberty J, Dereure J, Dedet JP. Les leishmanioses déclarées en France en 1999. Bull Epidemiol Hebdom 2001 ; 5:19-21.

- (2) Basset D, Pratlong F, Ravel C, Dedet JP. Les leishmanioses autochtones et d'importation en France pour l'année 2000. *In* : Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. Institut de veille sanitaire, Paris, 2003 : 215-217.
- (3) Rioux JA, Lanotte G, Serres E, et al. Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol hum comp* 1990; 65:111-125.
- (4) Dedet, J.P., Pratlong F. Leishmanioses. *In* : Epidémiologie des maladies parasitaires (Ripert C. Ed.) Editions Médicales Internationales, 2001, 3 : 221-241.
- (5) Pratlong F, Rioux JA, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dereure J, Lanotte G, Dedet JP. Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmania infantum* in the South of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features. *J Clin Microbiol* 2004, 42:4077-4082.
- (6) Dedet JP. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana : a review. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; 43 :25-28.
- (7) Desjeux P, Dedet JP. Isoenzyme characterization of 112 *Leishmania* isolates from French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 :610-612.
- (8) Dedet JP, Pratlong F. Leishmaniasis. *In* : Manson's Tropical Diseases, Cook GC, Zumla A Eds. Saunders, Elsevier Science Limited, 21<sup>st</sup> edition, 2003 : 1339-1371.
- (9) Courtois D, Rioux JA, Pratlong F, Moreno G, Lanotte G, Courrier PL. *Leishmania brasiliensis* Vianna, 1911, s.st., en Guyane française. *Ann Parasitol hum comp* 1986 ; 61 :593-594.
- (10) Raccurt C, Pratlong F, Moreau B, Pradinaud R, Dedet JP. French Guiana must be recognised as an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in South America. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 :312.

**Tableau 1**  
**Nombre de cas déclarés au CNRL de 2001 à 2003 en fonction de l'expression clinique**

Années	2001	2002	2003	Total
Leishmaniose viscérale	32	23	25	80
Leishmaniose cutanée	36	47	319*	402*
Leishmaniose muqueuse	-	1	1	2
Total	68	71	345	484

\* dont 248 déclarés par la Guyane française

**Tableau 2**  
**Nombre de cas autochtones de leishmaniose (France métropolitaine)**  
**déclarés au CNRL de 2001 à 2003**

Années	2001	2002	2003	Total
LV	28 (11)*	18 (11)	20 (8)	66 (30)
LC	1	4	2	7
LM	0	1	1	2
Total	29 (11)	23 (11)	23 (8)	75 (30)

LV : Leishmaniose viscérale; LC : Leishmaniose cutanée ; LM : Leishmaniose muqueuse

\* ( ) : nombres de cas associés à l'infection VIH