

ETUDE

LES LEISHMANIOSES DÉCLARÉES EN FRANCE EN 1999

D. BASSET, F. PRATLONG, C. RAVEL, J. PUECHBERTY, J. DEREURE, J.P. DEDET

Centre National de Référence des Leishmania, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Montpellier – 163, rue Auguste-Broussonet, 34 090 MONTPELLIER FRANCE

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires dues à la présence chez l'homme d'un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania*. Parasites principalement zoonotiques, les *Leishmania* affectent de très nombreuses espèces de mammifères dont l'homme et sont transmises dans la nature par la piqûre infectante d'un insecte vecteur, le phlébotome. Chez l'homme, les leishmanioses présentent des manifestations cliniques différentes, comprenant la leishmaniose viscérale (LV), les leishmanioses cutanées (LC), localisées ou diffuses et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) [1].

Les leishmanioses affectent la santé des populations de 88 pays répartis sur quatre continents. Leur incidence annuelle mondiale, toutes formes cliniques confondues, est estimée par l'OMS entre 1,5 et 2 millions de cas [2]. La leishmaniose à *Leishmania infantum*, dont le chien est le réservoir, est largement répandue dans le monde. Elle est présente dans le sud de la France, principalement dans les départements méditerranéens.

Dans les pays d'endémie, l'infection leishmanienne peut rester inapparente et ne se révéler qu'à l'occasion d'un déficit acquis ou induit du système immunitaire, d'où l'augmentation du nombre de cas de LV ces dernières années, à l'occasion de l'extension de l'infection par le VIH. De même, les traitements immunosuppresseurs, pour transplantation d'organes par exemple, sont générateurs de cas de LV [3].

Le recensement des cas de leishmanioses diagnostiqués sur le territoire national est l'une des missions du Centre National de Référence des *Leishmania* (CNRL), créé en mars 1998. Il permet d'évaluer l'incidence de ces affections et d'en initier la surveillance en France, pays où les leishmanioses ne sont pas soumises à déclaration obligatoire, contrairement à plusieurs pays de la Communauté européenne (Espagne, Italie, Grèce). En 1999, pour la première fois, nous disposons des déclarations d'une année complète, objet du présent article.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le recensement des cas de leishmanioses en 1999 s'est fait par déclaration passive. Les services cliniques et/ou les laboratoires ayant diagnostiqué un cas de leishmaniose durant l'année concernée ont rempli un formulaire de déclaration élaboré par le CNRL.

Les cas ont tous été confirmés par un diagnostic parasitologique et/ou immunologique. Les informations concernaient des données épidémiologiques sur l'origine de la contamination et sur les antécédents des patients, une brève description clinique et biologique et les éléments du diagnostic.

L'isolement des souches à partir des patients est pratiqué sur milieu de culture NNN ou sur milieu liquide supplémenté par du sérum de veau fœtal. Les isolats obtenus sont adressés au CNRL, où les extraits protéiques sont obtenus après culture de masse. Tous les isolats sont cryoconservés dans la Banque Internationale de *Leishmania* du CNRL, qui contient actuellement 4 000 isolats. L'identification biochimique est réalisée par électrophorèse des isoenzymes en gel épais d'amidon, en utilisant 15 systèmes enzymatiques (Rioux et coll., 1990). L'isoélectro-

focalisation, plus résolutive, est utilisée en complément (Piarroux et coll., 1994). L'identification moléculaire est réalisée par le séquençage d'une partie du gène de l'ARN polymérase II.

RÉSULTATS

Au total, pour l'année 1999, 109 cas de leishmanioses ont été déclarés au Centre National de Référence des *Leishmania*, dont 25 cas de LV, 81 cas de LC et trois cas de leishmaniose muqueuse (LM).

1. Leishmaniose viscérale

Sur 25 cas déclarés de LV, 22 étaient autochtones et trois importés.

* Cas autochtones de leishmaniose viscérale :

Les 22 cas autochtones de LV concernaient 12 femmes et 10 hommes. La moyenne d'âge était de 30,8 ans, avec des extrêmes de 2 à 57 ans. Sept cas intéressaient des enfants de moins de six ans.

L'origine géographique de la contamination a été rapportée aux départements et régions du Sud de la France suivants : Alpes-Maritimes (8 cas), Bouches-du-Rhône (4 cas), Corse (2 cas), Gard (2 cas), Hérault (3 cas), Pyrénées-Orientales (1 cas), et Var (2 cas) (figure 1).

Sept patients sur les 22 atteints de LV (31,8 %) présentaient une immunodépression acquise par infection VIH pour six d'entre eux et d'origine iatrogène pour transplantation d'organe dans un cas.

L'identification isoenzymatique de 15 souches isolées à partir des 22 cas déclarés a permis d'obtenir dans tous les cas : *Leishmania infantum* zymodème MON-1.

* Cas importés de leishmaniose viscérale :

Trois cas de LV diagnostiqués en France en 1999 provenaient de patients contaminés dans d'autres pays du Bassin méditerranéen (Algérie, Turquie, Sud de l'Europe). Ils se sont déclarés chez des patients adultes (âges : 34, 55 et 59 ans), de sexe masculin dans deux cas et féminin dans un. Deux patients présentaient une immunodépression par infection VIH et, chez la troisième la LV s'est déclarée au cours d'une grossesse.

L'identification isoenzymatique d'une des souches, a permis l'individualisation d'un rare zymodème, *L. infantum* MON-108, décrit jusqu'alors seulement chez le chien, dans les Bouches-du-Rhône.

2. Leishmaniose cutanée

Un total de 81 cas de leishmaniose cutanée ont été déclarés.

* Leishmaniose cutanée de France métropolitaine :

Un seul cas de LC contracté en France, dans le département du Var, nous a été déclaré. Il s'agissait d'une forme lupoïde. L'électrophorèse des isoenzymes a permis d'identifier *L. infantum* zymodème MON-24.

* Leishmanioses cutanées de Guyane Française :

Soixante trois cas de LC contractée en Guyane Française ont été diagnostiqués au retour en France métropolitaine. Il s'agissait essentielle-

ment de militaires (61 hommes) ayant séjourné en Guyane pour des missions en forêt. Deux cas seulement concernaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 28,2 ans, avec des extrêmes de 21 et 51 ans.

L'identification a été réalisée sur 41 souches par électrophorèse des isoenzymes et/ou séquençage d'une partie du gène de la RNA polymérase II. Elle a permis de rapporter 38 souches à *L. guyanensis*, une à *L. braziliensis*, une à *L. lainsoni* et une à *L. naiffi*.

* Leishmanioses cutanées d'importation

Dix-sept cas de LC contractés dans divers pays ont été diagnostiqués en France et signalés au Centre National de Référence des *Leishmania*.

Ils concernaient 11 sujets de sexe masculin et six de sexe féminin, ayant une moyenne d'âge de 34,8 ans (extrêmes 2 et 64 ans).

La contamination s'était produite en Afrique du Nord pour 9 d'entre eux (6 cas d'Algérie, 2 cas du Maroc et 1 cas de Tunisie), au Proche-Orient pour 4 cas (2 d'Israël, 1 d'Arabie Saoudite et 1 de Turquie), en Afrique Sud-saharienne (2 cas provenant du Mali) et en Amérique du Sud pour les deux derniers cas (dont un de Bolivie et un du Brésil).

3. Leishmaniose muqueuse

Trois cas de leishmaniose muqueuse ont été déclarés en 1999. Ils concernaient des hommes de 50, 57 et 59 ans. La contamination a eu lieu dans les Bouches-du-Rhône pour un cas, en Espagne pour le second. Le troisième cas concernait un patient ayant séjourné à Marseille et Perpignan et voyagé en Espagne, et dont la sérologie leishmanienne était positive depuis 1990. Une lésion leishmanienne de la muqueuse buccale apparut au décours d'une transplantation rénale. La souche a été identifiée *L. infantum* zymodème MON-1.

DISCUSSION

Les départements d'origine des cas de LV autochtones rapportés en 1999 correspondent bien aux foyers connus du Sud de la France depuis les années 20 : Côte d'Azur, Provence, Cévennes et Pyrénées-Orientales. Mais une comparaison directe des cas déclarés avec les années précédentes est impossible faute de registre systématique antérieur. Tout au moins pouvons-nous prendre en compte les données épidémiologiques existant dans la littérature.

Le recensement des cas effectué de façon fractionnée dans les principaux centres hospitaliers (Marseille, Montpellier et Nice) met en évidence (tableau I) un nombre annuel moyen de cas de LV d'environ 16 [4, 5, 6, 7, 8], avec de fortes variations inter-annuelles (par exemple 12 cas en 1979 et 54 cas en 1991).

Les données de 1999, avec un nombre de cas voisin du nombre moyen annuel calculé, confirment donc une hypoendémie stable de leishmaniose dans le Sud de la France (22 cas de LV, un cas de LC et un cas muqueux).

Les souches identifiées à partir des cas de 1999 appartenaient majoritairement à *L. infantum* zymodème MON-1, zymodème le plus fréquent dans le Bassin méditerranéen. A noter toutefois qu'il existe, dans le sud de la France, d'autres zymodèmes moins fréquents de *L. infantum*, responsables de LV et/ou de LC [9].

L'immunodépression représente un important facteur favorisant les leishmanioses [3, 10], en particulier la LV, avec toujours en premier plan l'infection VIH (neuf cas sur 25 dans notre échantillon), et plus récemment les transplantations d'organes (un cas sur 25). La grossesse, état d'immunodépression relative facilite également l'installation de la LV (un cas sur 25). Dans le contexte actuel de diminution du nombre de cas de co-infection LV/infection VIH, l'intensification des transplantations d'organes pourrait constituer un facteur du maintien de l'endémicité leishmanienne en France.

La LC est toujours abondante en Guyane française, et les missions militaires en forêt profonde sont une occasion fréquente de contamination des hommes (61 cas sur les 63 diagnostiqués chez les patients revenant de ce département). Si nous ajoutons à nos cas, les 131 diagnostiqués au Service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Cayenne (Pradinaud, communication personnelle), nous obtenons un nombre total de 194 cas de LC en Guyane pour l'année 1999. Ce chiffre est tout à fait comparable à l'incidence annuelle rapportée de ce même département en 1982-83 : 204 cas [11]. Nous pouvons noter, à presque vingt années d'intervalle, une remarquable stabilité de l'incidence annuelle. En revanche, l'éventail d'espèces s'est élargi. Alors que seulement les deux espèces *L. guyanensis* et *L. amazonensis* étaient rapportées en 1989 [12], la présence de *L. braziliensis* a été mentionnée à plusieurs reprises [13], et nous avons identifié dans le présent échantillon, pour la première fois en Guyane, *L. lainsoni* et *L. naiffi*.

CONCLUSION

La déclaration des cas de leishmanioses doit se poursuivre afin de permettre la surveillance des foyers autochtones. Seule une collecte régulière des données pourra en effet permettre l'analyse des fluctuations inter-annuelles d'endémicité. L'élargissement des contacts avec les centres de soins et même les praticiens libéraux, en particulier dermatologues des départements du Sud pour la LC, doit permettre d'augmenter l'exhaustivité des déclarations.

Remerciements – Les responsables du CNRL remercient les médecins qui leur ont fait parvenir les déclarations de cas de leishmanioses, et en particulier : Bosque F. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes), Courrier P.L. (Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, Metz), Darié R. (Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Paris), Deniau M. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Créteil), Estival J.L. (Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, Lyon), Faraut-Gambarelli F. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital La Timone, Marseille), Gangneux J.P. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital St-Louis, APHP-Paris), Garrabe E. (Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Paris), Hourco P. (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital G. Dron de Tourcoing), Houze S. (Service de Parasitologie, Hôpital Bichat, APHP-Paris), Lachaud L. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Nîmes), Lavarde V. (Laboratoire de Bactériologie-Parasitologie-Virologie, Hôpital Broussais, APHP-Paris), Martet G. (Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille), Marty P. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Nice), Piarroux R. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Besançon), Raberin H. (Laboratoire de Parasitologie, Hôpital Nord, St Priest en Jaraïs), Recco P. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Toulouse), Richard-Lenoble D. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU de Tours), Sarfati C. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital St Louis, APHP-Paris), Tourte-Schaeffer C. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Cochin, APHP-Paris) et Weil F.X. (Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital St André, Bordeaux).

Le CNRL bénéficie d'un soutien financier de la Direction de la Santé du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.

Les auteurs remercient pour leur assistance technique Mesdames G. Serres et F. Michel et Monsieur P. Lami et pour le secrétariat Mesdames J. Lami et D. Chalbos. Ils sont reconnaissants à toutes les personnes ayant envoyé les déclarations de cas et/ou les souches de *Leishmania*.

Figure 1

Répartition géographique des cas de leishmaniose viscérale autochtones déclarés en 1999.

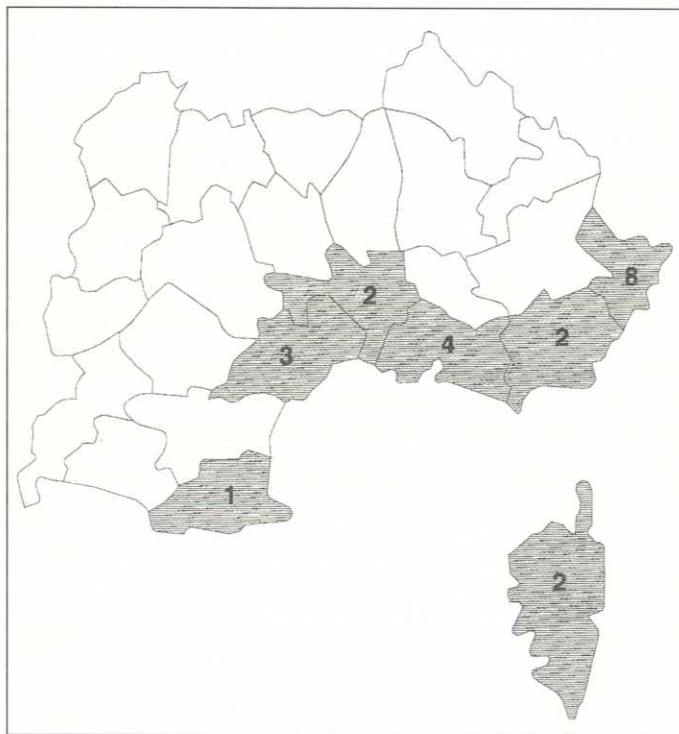


Tableau I

Cas de leishmaniose viscérale rapportés par divers auteurs dans les foyers du Sud de la France.

Foyers	Période d'observation		Nombre total cas	Nombres de cas par an			Réf
		Nbre d'années		Moyenne	Max.	Min	
Alpes-Maritimes	1975-92	18	87	4,8	15	0	5,7
Provence	1923-87	64	531	8,3	18	2,6	8
Cévennes	1933-94	61	123	2,0	10	0	4
Pyrénées-Orientales	1966-95	29	15	0,5	3	0	6
Total	-	-	756	15,6	46	2,6	-

REFERENCES

- [1] DEDET J.P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Tous droits réservés), Maladies infectieuses*, 8-506-A-10, 2001, 11P.
- [2] DESJEUX P. Aspects de santé publique et lutte. In : Les leishmanioses. Dedet J.P. Ed. Ellipses, Paris, 1999 : 227- 236.
- [3] DEDET J.P. Les leishmanioses : actualités. *Presse Med.*, 2000 ; 29 : 1019-1026.
- [4] BASSENE I., PRATLONG F., DEREURE J., BALARDY., DEDET J.P. La leishmaniose humaine en Cévennes : étude rétrospective 1933-1994. *Méd. Mal. Infect.*, 1996, 26 : 1164-1168.
- [5] JAMBOU D., BELLOI A., MARTY P., JAMBOU R., CALDANI M., HAAS P., LE FICHOUX Y. La leishmaniose dans les Alpes-Maritimes de 1975 à 1984. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1986, 79 : 620-628.
- [6] GUIRAUD-CALADOU F. La leishmaniose humaine dans les Pyrénées-Orientales. Thèse Faculté Médecine Montpellier, 1997, 94 p.
- [7] MARTY P., LEGER I., ALBERTINI M., GARI-TOUSSAINT M., TOMMASI C., MANASSERO J., LEFICHOUX Y., MARIANI R. La leishmaniose viscérale infantile dans les Alpes-Maritimes de 1985 à 1992. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1994, 87 : 105-109.
- [8] QUILICI M., DUNAN S., MARY C., La leishmaniose viscérale méditerranéenne dans le Sud-Est de la France. Aspects cliniques et biologiques nouveaux. *Sem. Hôp. Paris*, 1989, 65 : 2155-2161.
- [9] PRATLONG F., DEDET J.P., MARTY P., PORTUS M., DENIAU M., DEREURE J., ABRANCHES P., REYNES J., MARTINI A., LEFEBVRE M., RIOUX J.A., Leishmania-human immunodeficiency virus co-infection in the Mediterranean basin : isoenzymatic characterization of 100 isolates of the *Leishmania infantum* complex. *J. Infect. Dis.*, 1995, 172 : 323-326.
- [10] DEDET J.P., PRATLONG F., LAMBERT M., BASTIEN P. Leishmanioses et immunodépression. In : Les Leishmanioses, Dedet J.P. Ed., Ellipses Paris 1999, 179-190.
- [11] PILLOT B. Evaluation du coût socio-économique de la leishmaniose cutanée en Guyane française. Estimation comparative de deux périodes : 1979-80 et 1982-83. Thèse Faculté de Médecine de Bobigny, 1993 : 111 p.
- [12] DESJEUX P., DEDET J.P. Isoenzyme characterization of 112 *Leishmania* isolates from French Guiana. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, 83 : 610-612
- [13] RACCURT C.P., PRATLONG F., MOREAU B., PRADINAUD R., DEDET J.P. French Guiana must be recognised as an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in South America. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1995, 89 : 372.

ETUDE

CONTRIBUTION À L'ÉVALUATION DE LA POLITIQUE DE RÉDUCTION DES RISQUES SANITAIRES CHEZ LES USAGERS DE DROGUES INTRAVEINEUX¹,

J.EMMANUELLI, InVS.

Depuis une dizaine d'années s'est développée en France une politique dite de réduction des risques (RDR) dont l'objectif est de prévenir la survenue de problèmes sanitaires et sociaux liés à l'usage de drogues, notamment les infections par les virus du Sida (VIH) et des hépatites (VHC, VHB) lors du partage de seringues chez les Usagers de Drogues IntraVeineux (UDIV). En termes pratiques, cet aspect de la politique de RDR repose à la fois sur l'amélioration de l'accès aux seringues stériles chez les UDIV qui ne peuvent ou ne désirent pas renoncer à ce mode de consommation et sur la diminution des injections chez les autres. Pour atteindre ces objectifs,

- des seringues stériles sont vendues sans prescription en pharmacie depuis mai 1987, ou distribuées gratuitement par plus d'une centaine d'associations (PES) depuis mars 1995 ;
- des produits de substitution, prévus pour la voie orale, sont prescrits en ville depuis mars 1995 pour la Méthadone® et février 1996 pour le Subutex®.

L'évaluation de l'accessibilité à ces outils de réduction des risques consiste essentiellement à :

1. mesurer le niveau de mise en œuvre de cette politique à travers la vente de seringues stériles et de produits de substitution dans les pharmacies ;
2. apprécier si la diffusion de ces outils de RDR est adaptée aux situations locales ;
3. mesurer l'impact de cette accessibilité, du niveau national au niveau local sur certains indicateurs liés à l'usage de drogues.

Nous présentons ici une base de données contribuant à suivre les ventes d'outils de RDR, puis discutons les grandes tendances qui se dégagent de ce suivi de 1996 à 1999 en les confrontant avec certains indicateurs de risques socio-sanitaires liés à la toxicomanie.

1. Présentation de SIAMOIS

Le matériel utilisé pour répondre aux objectifs de cette évaluation est une base de donnée baptisée SIAMOIS : « Système d'Information sur l'Accessibilité au Matériel Officiel d'Injection et de Substitution ». Les informations répertoriées concernent les ventes de seringues et de produits de substitution dans les 23 000 pharmacies françaises. Ces données sont recueillies et transmises à l'InVS mensuellement par le GERS² depuis janvier 1996 selon un découpage de la France en 509 unités géographiques d'analyse (UGA) correspondant aux zones d'activité des grossistes-répartiteurs et pouvant être regroupées au niveau départemental et régional. Ce système permet par ailleurs la confrontation sur une base annuelle de ces données de ventes à des indicateurs d'usage de drogues et de morbi-mortalité liés à cet usage.

A- Données de ventes de seringues stériles et de produits de substitution (InVS/GERS)

Concernant le matériel d'injection, il s'agit de seringues vendues aux UDIV, conditionnées en kit depuis 1995 (Stéribox®, produit spécifiquement destiné aux UDIV, contenant 2 seringues) ou délivrées à l'unité depuis 1987 (1ml, 2ml). La seringue 1 ml par lot de 30 de marque Becton-Dickinson³ (BD), destinée en premier lieu aux diabétiques, est celle qui est la plus utilisée et la pré-

¹ Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques : SIAMOIS, rapport InVS en deux tomes (Tome I : les grandes tendances, Tome II : analyse détaillée à l'usage des intervenants de terrain), J. EMMANUELLI, Nov. 2000.

² Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques.

³ BD® représentant 82 % des ventes de seringues en pharmacie.