

Les leishmanioses en France métropolitaine

Jean-Pierre Dedet (parasito@univ-montp1.fr)
Université Montpellier 1 et CHRU, Montpellier, France

Résumé

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires présentes dans le sud de la France métropolitaine, où elles sont dues à *Leishmania infantum*, espèce également responsable de la leishmaniose canine. La prévalence de cette zoonose, obtenue par des enquêtes de dépistage séro-épidémiologique, varie entre 3 et 28 % selon les régions et les méthodes utilisées. Une tendance à l'accroissement du nombre de cas et à l'extension territoriale a été détectée ces dernières années. Divers processus cartographiques ont été récemment développés, y compris une cartographie des zones à risque. La surveillance des leishmanioses humaines est basée sur les déclarations de cas effectuées au Centre national de référence des *Leishmania*. Elle porte à la fois sur les cas autochtones (241 cas déclarés entre 1999 et 2009) et sur les cas importés (721 cas déclarés durant la même période). L'incidence annuelle des leishmanioses autochtones est faible, avec une moyenne de 22 cas par an, se rapportant essentiellement à des cas de leishmaniose viscérale (85 %). Les cas importés sont plus nombreux (incidence annuelle moyenne de 65,5 cas). Ils concernent essentiellement des cas de leishmaniose cutanée (LC) (91 %), et se rapportent de façon prédominante à la LC à *L. major* en provenance du Maghreb et d'Afrique subsaharienne et à la LC à *L. guyanensis* en provenance de Guyane.

Mots clés

Leishmanioses, *Leishmania infantum*, France, surveillance, leishmaniose canine

Abstract

Leishmaniasis in metropolitan France

Leishmaniasis are parasitic diseases occurring in the Southern part of metropolitan France, where they are caused by Leishmania infantum, a species also responsible for canine leishmaniasis. The prevalence of the zoonosis obtained by sero-epidemiological surveys varies between 3 and 28% according to the regions studied and the serological methods used. Increasing trends in the case numbers and in geographical extension have recently been detected. A geographical mapping of canine leishmaniasis is presented, including areas at risk. The surveillance of human leishmaniasis is based on passive case reporting to the National Reference Centre for Leishmania (NRCL). It concerns both autochthonous cases (241 cases reported between 1999 and 2009) and imported cases (721 reported during the same period). The annual incidence of autochthonous leishmaniasis is low, with a mean annual rate of 22 cases, mainly concerning visceral leishmaniasis cases (85 %). Imported cases are more numerous (mean annual incidence of 65.5 cases) and concern predominantly cutaneous leishmaniasis (CL) cases (91%), including mainly L. major CL imported from Maghreb and Sub-saharan Africa, and L. guyanensis CL from French Guiana.

Keywords

Leishmaniasis, Leishmania infantum, France, surveillance, canine leishmaniasis

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires endémiques dans le sud de la France, où elles sont dues à *Leishmania infantum*, espèce responsable d'une zoonose des canidés domestiques et sauvages largement répandue dans le monde, notamment sur le pourtour du Bassin méditerranéen. Comme les autres espèces de *Leishmania*, *L. infantum* est transmise, dans le sud de la France, par des espèces spécifiques de phlébotomes. La leishmaniose canine est fréquente dans le sud de la France, alors que les leishmanioses humaines y ont une prévalence globalement faible. Les leishmanioses humaines s'expriment sous différentes formes cliniques, essentiellement viscérale (LV), mais aussi sous forme tégumentaire, cutanée (LC) et exceptionnellement muqueuse (LM).

Le parasite

Malgré le développement des techniques de diagnostic et d'identification moléculaires, l'analyse isoenzymatique demeure la technique de référence pour l'identification des *Leishmania*. Elle a permis l'individualisation en France de sept zymodèmes de *L. infantum*, parmi lesquels le zymodème MON-1 qui est le plus fréquent et le plus largement répandu, tant chez le chien que chez l'Homme [1]. Cette prédominance du zymodème MON-1 est générale dans l'ensemble du Bassin méditerranéen.

Le vecteur

Deux espèces de phlébotomes sont vectrices de *L. infantum* en France [2]. *Phlebotomus perniciosus* est une espèce à large répartition géographique, allant du Portugal, à l'ouest, jusqu'à la Crète et la Turquie, à l'est. C'est l'espèce vectrice principale dans la partie occidentale du sud de l'Europe, et en particulier en France. Son aire d'extension déborde largement la région de bioclimat méditerranéen, rendant possible une extension de l'endémie en cas de réchauffement climatique. En France, par exemple, elle a été signalée jusqu'en Haute-Marne, en Seine-et-Marne et dans le Val-d'Oise [2].

L'espèce *P. ariasi* est rencontrée seulement dans la partie occidentale du Bassin méditerranéen (Portugal, Espagne et France). Elle est liée aux étages de chênaie mixte.

Le réservoir

Le chien, *Canis familiaris*, est le réservoir principal de *L. infantum*. La leishmaniose canine est enzootique dans tout le Bassin méditerranéen, en particulier dans le sud de l'Europe, avec une prévalence très supérieure à celle de la leishmaniose humaine.

Le renard, *Vulpes vulpes*, a été trouvé porteur de *L. infantum* dans le sud de la France, en Italie et au Portugal, mais sa place dans le cycle naturel du parasite n'est pas totalement élucidée.

Bien que décrite en 1912, la leishmaniose du chat, *Felis catus*, a été longtemps considérée comme un phénomène exceptionnel. Elle semble une réalité dans certains pays du sud de l'Europe où des enquêtes ont montré des taux de séroprévalence faibles (Espagne [3], Grèce [4]) à moyens (12 % en France [5]), voire élevés (39 à 59 %) en Italie [6]. Le rôle épidémiologique de cet animal reste encore à déterminer : hôte occasionnel ou vrai réservoir ?

La leishmaniose canine

L'enzootie de leishmaniose canine en France est principalement localisée dans les zones de bioclimat méditerranéen du sud du pays, des Pyrénées-Orientales jusqu'à la Côte d'Azur et la Corse, en passant par les Cévennes et la Provence. Des foyers ectopiques sont occasionnellement rencontrés, comme celui de la moyenne vallée de l'Ariège, où sévit la leishmaniose canine dans un microclimat de végétation méditerranéenne [7]. Mais ni le territoire géographique de l'enzootie ni la prévalence de l'affection ne sont connus avec précision.

La réalisation d'une base de données rétrospective intégrant l'ensemble

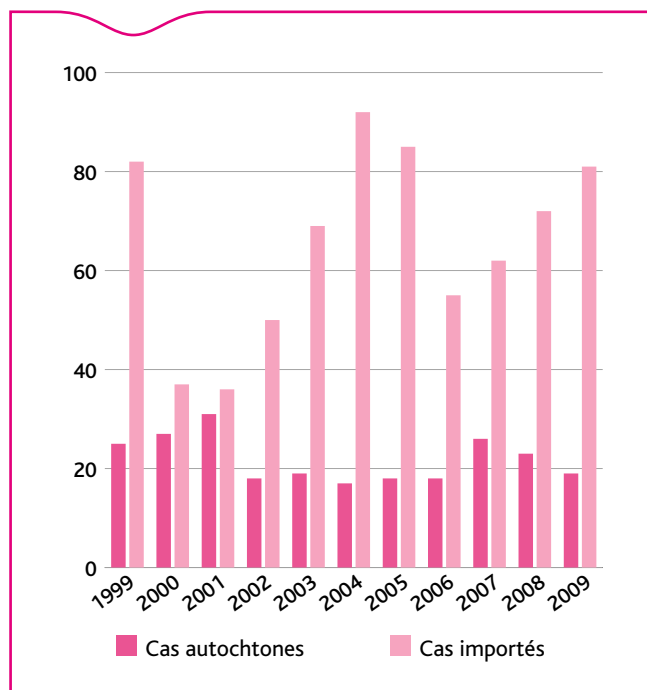


Figure 1. Évolution des nombres annuels de déclarations de cas de leishmanioses faites au Centre national de référence des *Leishmania* entre 1999 et 2009, France métropolitaine.

Figure 1. Trends in the annual number of reported cases of leishmaniasis to the National Reference Centre for Leishmania between 1999 and 2009, metropolitan France

des études et des publications rapportant des prévalences ou des cas de leishmaniose canine autochtones, entre 1965 et 2007, a permis la production d'une carte de présence concernant 425 localités où la leishmaniose canine a été détectée [8]. Cette carte (pour la visualiser, se reporter à la publication en ligne : <http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/31>) présente les principales zones enzootiques de leishmaniose canine dans le sud de la France, en particulier le versant méditerranéen des Cévennes, le versant méditerranéen des Alpes et la Côte d'Azur. Des cas moins nombreux concernent les côtes de Provence, la Corse et les Pyrénées-Orientales, zones mal représentées sur cette carte basée sur l'activité de dépistage de certains centres comme Montpellier, Nice ou Lyon. En dehors des territoires endémiques de climat méditerranéen, des cas groupés, essentiellement de leishmaniose canine, ont été décrits en Indre-et-Loire, où 13 cas ont été détectés en 1977 [9], dans six différentes localités proches de Tours.

La prévalence de la leishmaniose canine en France a été évaluée soit directement à travers des enquêtes de dépistage séro-épidémiologique [10;11], menées dans les foyers d'enzootie, soit de manière indirecte par utilisation de questionnaires chez les vétérinaires praticiens [12;13]. Les prévalences observées se situaient de 3 à 5,8 % dans l'étage de la chênaie mixte en Cévennes [14], et entre 3 et 28 % dans les Alpes-Maritimes [11].

Une tendance à la fois à l'accroissement du nombre de cas et à l'extension territoriale de l'affection a été récemment détectée. Ainsi, deux enquêtes similaires menées chez des vétérinaires à 15 ans d'intervalle ont montré que le nombre de départements dans lesquels les vétérinaires diagnostiquaient plus de 50 cas par an avait doublé entre 1988 et 2003 [13]. À partir de l'enquête de 2004, P. Bourdeau [13] a estimé que le nombre de nouveaux cas annuels de leishmaniose canine en France pouvait atteindre 30000.

L'accroissement de la sensibilité des techniques de détection moléculaire au cours des dernières années a permis de déceler la fréquence élevée des formes asymptomatiques dans les populations de chiens des zones endémiques qui, par exemple, atteint près de 80 % dans le foyer des Cévennes [15].

Si le traitement de la leishmaniose canine demeure difficile et décevant, sa prévention bénéficie de la mise sur le marché d'insecticides topiques

à base de pyrèthrinoides, qui ont prouvé leur efficacité et dont deux principales formulations sont disponibles sous forme de colliers et de spot-on.

Surveillance de la leishmaniose humaine

En France, les leishmanioses ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire. Elles sont pourtant recensées par le Centre national de référence (CNR) des *Leishmania* depuis sa création en 1999. Cette surveillance repose sur les déclarations passives des cas autochtones ou importés, faites au CNR principalement par les différents établissements de santé amenés à prendre en charge les patients.

Entre 1999 et 2009, c'est-à-dire sur une période de 11 ans, 997 déclarations de cas de leishmanioses ont été adressées, dont 241 cas autochtones (24,2 %) et 721 cas importés (72,3 %). Pour 35 cas (3,5 %), l'origine géographique de la contamination n'était pas renseignée.

L'évolution annuelle des déclarations de cas (figure 1) montre des fluctuations légères autour de la valeur moyenne de 22 cas/an pour les cas autochtones, et des fluctuations plus marquées autour de la valeur moyenne de 65,5 cas par an pour les cas importés.

Cas autochtones

Entre 1999 et 2009, 241 cas de leishmanioses autochtones ont été déclarés. La majorité d'entre eux concernaient la LV (n=207, soit 85,1 %), cependant que les cas de LC étaient rares (n=25, soit 10,8 %) et ceux de LM exceptionnels (n=8, soit 3,3 %). Les nombres annuels moyens de cas autochtones déclarés, toutes formes cliniques confondues, étaient faibles (21,9) et ceux de la seule LV atteignaient seulement 18,6.

Dans la très grande majorité des cas (94 %), il a été possible de déterminer, après enquête épidémiologique, le département où la contamination était probablement survenue. Parmi les 15 départements concernés (tableau 1), dominent les Alpes-Maritimes

(7,2 cas par an en moyenne) et les Bouches-du-Rhône (4,3 cas par an en moyenne). Dans un deuxième groupe de départements (Gard, Hérault, Pyrénées-Orientales et Var), les nombres moyens de cas sont compris entre 1 et 2. Ces nombres moyens de cas rapportés à la population des départements correspondants (tableau 1) confirment le plus fort niveau d'endémicité dans les Alpes-Maritimes, avec une incidence annuelle moyenne de 0,66 pour 100 000. Le très peuplé département des Bouches-du-Rhône a une incidence de 0,21 pour 100 000, nettement derrière les Pyrénées-Orientales (0,41) ou la Corse (0,33).

La cartographie des incidences annuelles moyennes par département (figure 2) confirme l'implication prépondérante du département des Alpes-Maritimes, mais elle illustre également l'importance des taux d'endémicité des Pyrénées-Orientales et de la Corse. Elle montre en outre que, parmi les départements littoraux, l'Aude a une incidence particulièrement faible.

Enfin, deux départements du foyer cévenol affichent des incidences assez élevées, la Lozère et l'Ardèche. Il convient toutefois de traiter ces observations avec prudence, en raison des nombres réduits de cas sur lesquels elles sont basées.

Un essai d'étude d'exhaustivité de la méthode de surveillance utilisée a été réalisé sur l'année 2005, en comparant les résultats des déclarations de cas faites au CNR avec la base de données nationale du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'informations). Les résultats ont montré un déficit des déclarations (103 cas rapportés par 21 départements), par rapport au nombre de « patients » comportant un diagnostic principal de leishmaniose dans la base de données PMSI, qui s'élevait à 176. En ajoutant le nombre de patients comportant un diagnostic associé de leishmaniose, le nombre total de patients atteignait 284 dans la base de données du PMSI 2005 (E. Barbotte, communication personnelle, 2007). Parmi les 52 départements ayant enregistré des leishmanioses au PMSI, un certain nombre, aussi bien en zone d'endémie leishmanienne qu'en dehors, n'avaient pas adressé de déclarations de cas au CNR. Cette analyse montre un défaut

Tableau 1. Départements d'origine des cas autochtones de leishmanioses déclarés au Centre national de référence des *Leishmania* de 1999 à 2009: nombre de cas par formes de leishmanioses, nombres totaux de cas, nombres moyens annuels et incidences annuelles moyennes pour 100 000 habitants, France métropolitaine

Table 1. Districts of origin of reported cases of leishmaniasis to the National Reference Centre for Leishmania from 1999 to 2009: number of cases by forms of leishmaniasis, total numbers of cases, average annual numbers and annual incidence rates per 100,000 inhabitants, metropolitan France

Département	LV(a)	LC(b)	LM(c)	Non précisé	Nombre total de cas	Nombre moyen annuel	Incidence annuelle moyenne/10 ⁵ habitants
Alpes-de-Haute-Provence	2	-	-	-	2	0,18	0,11
Alpes-Maritimes	72	6	1		79	7,18	0,66
Ardèche	8	-	-		8	0,72	0,23
Aude	1	-	-		1	0,09	0,02
Aveyron	2	1	1		4	0,36	0,13
Bouches-du-Rhône	41	3	2	1	47	4,27	0,21
Corse	10	1	-		11	1,00	0,33
Drôme	2	-	-		2	0,18	0,03
Gard	14	1	-		15	1,36	0,19
Hérault	11	4	-		15	1,36	0,13
Lozère	3	-	-		3	0,27	0,35
Pyrénées-Orientales	13	4	2	1	20	1,81	0,41
Var	16	3	-		19	1,72	0,17
Vaucluse	1	-	-		1	0,09	0,01
Département non précisé	9	3	2		14		
Total	205	26	8	2	241	21,9	
Pourcentages	85,06	10,78	3,31	0,82			

(a) Leishmaniose viscérale; (b) Leishmaniose cutanée; (c) Leishmaniose des muqueuses.

Les incidences ont été établies sur la base des données du recensement Insee 2007.

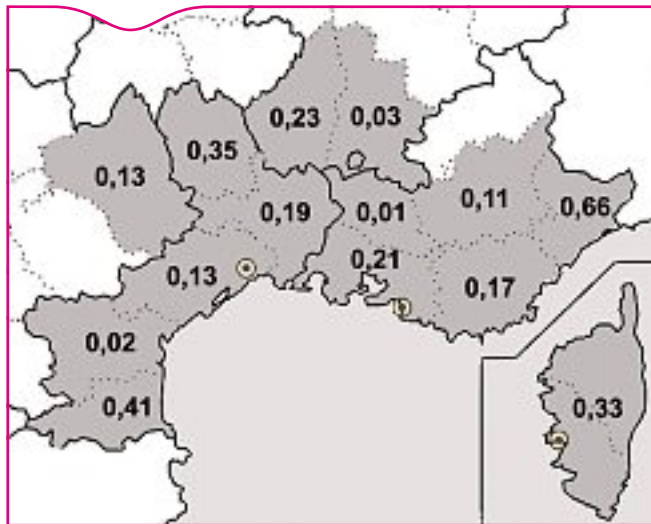


Figure 2. Incidences annuelles moyennes pour 10⁵ habitants et par département des leishmanioses rapportés au Centre national de référence des *Leishmania* entre 1999 et 2009. Les deux régions principalement impliquées sont la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et la région Languedoc-Roussillon. Deux autres régions moins concernées: la région Rhône-Alpes (Ardèche et Drôme), et la région Midi-Pyrénées (Aveyron).

Figure 2. Mean annual incidence per 100,000 of leishmaniasis cases reported to the National Reference Centre for Leishmania between 1999 and 2009 per district. The two regions mainly affected are Provence-Alpes-Cote d'Azur and Languedoc-Roussillon. Two other regions are only affected partially: the Rhone-Alpes region (Ardeche and Drome districts), and the Midi-Pyrenees region (Aveyron district).

d'exhaustivité de la surveillance passive réalisée par le CNR, mais soulève de nombreuses interrogations sur la pertinence de comparer ces deux types de données. En effet, le CNR rapporte des cas incidents de leishmanioses, alors que le PMSI collige les cas quelle que soit leur durée d'évolution, c'est-à-dire qu'il peut prendre en compte plusieurs fois des cas déjà connus. Une autre cause de la sous-évaluation de la surveillance par le CNR tient aux cas de LC, vus le plus souvent par des dermatologues libéraux en dehors des structures hospitalières.

La LV autochtone est une maladie fréquemment pédiatrique. Sa prévalence chez l'enfant de moins de 6 ans atteint 30 % dans les Alpes-Maritimes [11]. Elle se voit néanmoins à tout âge: la moyenne d'âge était de 35 ans (extrêmes 1-85 ans) dans l'échantillon 2001-2003 [16], elle est de 32 ans (extrêmes 1-77 ans) dans l'échantillon 2007-2009. La fréquence de la co-infection avec le VIH est passée de 45,45 %, dans l'échantillon 2001-2003, à 25,9 % dans l'échantillon 2007-2009, résultat de la généralisation des trithérapies. Les autres causes d'immunodépression ont en revanche progressé (8,6 % en 2007-2009).

La fréquence des infections asymptomatiques dans les zones endémiques a été révélée à l'occasion de l'émergence de l'infection VIH [17]. L'étude d'échantillons de sang d'un centre de transfusion du sud de la France a montré que 13 % présentaient des anticorps anti-leishmaniens et que 3 % contenaient de l'ADN parasitaire ou même des parasites viables [18].

Cas importés

Entre 1999 et 2009, un total de 718 cas importés de leishmanioses a été déclaré au CNR. La majorité des cas concernaient la LC (90,9 %). Les cas importés de leishmaniose humaine (tableau 2) concernaient principalement la LC à *L. major* provenant d'Afrique du Nord (38,4 %) et d'Afrique subsaharienne (13,9 %) et la LC à *L. guyanensis* provenant de Guyane (28 %), trois zones géographiques correspondant aux principaux flux migratoires que connaît la France métropolitaine.

Les cas de Guyane déclarés au CNR ne sont pas représentatifs de la situation épidémiologique de ce département. En effet, nous avons seulement pris en compte, dans le présent travail, les cas de LC

contractés en Guyane mais détectés après le retour en métropole et déclarés au CNR. Les cas de LC survenant chez les habitants de Guyane font l'objet de déclarations spécifiques au Laboratoire de Parasitologie-Mycologie du Centre hospitalier de Cayenne, laboratoire collaborateur du CNR. Ils sont ensuite cumulés aux cas concernant les militaires en poste en Guyane et enregistrés par le Département d'épidémiologie et santé publique de l'Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, et figurent annuellement dans les statistiques du CNR.

Tableau 2. Origine des cas importés de leishmanioses signalés au Centre national de référence des *Leishmania* de 1999 à 2009, France métropolitaine.

Table 2. Origin of imported cases of leishmaniasis reported to the National Reference Centre for Leishmania from 1999 to 2009, metropolitan France.

Grandes régions géographiques	LV(a)	LC(b)	LM(c)	Non précisé	Total	%
Europe (hors France)	31	12	1	-	44	6,12
Afrique du Nord	12	263	-	1	276	38,44
Afrique subsaharienne	2	97	-	1	100	13,92
Proche / Moyen-Orient et Asie	2	31	-	-	33	4,59
Guyane	0	201	-	-	201	27,99
Amérique (hors Guyane)		37	2	-	39	5,43
Non précisé	13	12	-	-	25	3,48
Total	60	653	3	2	718	

(a) Leishmaniose viscérale.

(b) Leishmaniose cutanée.

(c) Leishmaniose des muqueuses.

Conclusion

Ainsi, les leishmanioses apparaissent solidement implantées dans les départements méditerranéens du sud de la France métropolitaine. La surveillance des leishmanioses autochtones humaines est menée depuis plus d'une dizaine d'années par le CNR, avec la production de données précises, même si une amélioration de l'exhaustivité s'avère nécessaire. Dans le domaine épidémiologique, beaucoup d'inconnues subsistent concernant les réservoirs, en particulier le rôle exact des carnivores sauvages et la place du chat dans le cycle. Enfin, une surveillance étroite de la leishmaniose canine est d'autant plus nécessaire que la cartographie à risque permet d'envisager une extension de la zoonose à la façade océanique du pays.

Références bibliographiques

- Pratlong F, Rioux JA, Marty P, Faraut F, Dereure J, Lanotte G, et al. 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;42:4077-82.
- Rioux JA, Golvan YJ, Croset H, Tour S, Houin R, Abonnenc E, et al. Épidémiologie des leishmanioses dans le sud de la France. Paris: Inserm, 1969.
- Ayllon T, Tesouro MA, Amusatégui I, Villaescusa A, Rodriguez-Franco F, Sainz A. Serologic and molecular evaluation of *Leishmania infantum* in cats from Central Spain. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1149:361-4.
- Diakou A, Papadopoulos E, Lazarides K. Specific anti-*Leishmania* spp. antibodies in stray cats in Greece. *J Feline Med Surg*. 2009;11:728-30.
- Marty P, Izri A, Ozon C, Pratlong F, Haas P, Rosenthal E, et al. Un siècle de leishmaniose dans les Alpes-Maritimes. *Riviera scientifique* 2006;89:33-52.
- Pennisi MG. A high prevalence of feline Leishmaniasis in southern Italy. In: *Canine Leishmaniasis: an update. Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum*. Hoechst Roussel Vet. 1999:39-48.
- Dereure J, Vanwambeke SO, Male P, Martinez S, Pratlong F, Balard Y, et al. The potential effects of global warming on changes in canine Leishmaniasis in a focus outside the classical area of the disease in Southern France. *Vect Born Zoon Dis*. 2009;9:687-94.

- [8] Chamaillé L, Tran A, Meunier A, Bourdoiseau G, Ready P, Dedet JP. Environmental risk mapping of canine Leishmaniasis in France. *Parasites & Vectors*. 2010;3:31. Disponible à : <http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/31>
- [9] Houin R, Jolivet G, Combescot C, Deniau M, Puel F, Barbier D, *et al.* Étude préliminaire d'un foyer de leishmaniose canine dans la région de Tours. In: Colloque Écologie des Leishmanioses, 18-24 août 1974. Montpellier: CNRS Éditions, 1977:109-15.
- [10] Lanotte G, Rioux JA, Croset H, Vollhardt Y. Écologie des leishmanioses dans le sud de la France. 7- Dépistage de l'enzootie canine par les méthodes immunosérologiques. *Ann Parasitol*. 1974;49:41-62.
- [11] Marty P, Izri A, Ozon C, Haas P, Rosenthal E, Del Giudice P, *et al.* A century of Leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:563-74.
- [12] Bourdeau P, Groulade P. Résultats de l'enquête sur la leishmaniose. *Pratique Méd Chir Animal Compagnie*. 1988;5:5-10.
- [13] Bourdeau P. Canine vector-borne diseases in France: information obtained from veterinary clinics in national surveys. *Proc. 3rd CVBD Symposium*. 2008:78-84.
- [14] Lanotte G. Le foyer de leishmaniose viscérale des Cévennes. Limites et structure. Essai méthodologique. Thèse Biologie humaine, Montpellier, 1975:267.
- [15] Lachaud L, Chabbert E, Dubessay P, Dereure J, Lamothe J, Dedet JP, *et al.* Value of two PCR methods for the diagnosis of canine visceral Leishmaniasis and the detection of asymptomatic carriers. *Parasitol*. 2002;125:197-207.
- [16] Basset D, Pratlong F, Ravel C, Dereure J, Dedet JP. Les leishmanioses en France: synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des *Leishmania*. In: Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2003:215-7.
- [17] Marty P, Le Fichoux Y, Giordana D, Brugnetti A. Leishmanin reaction in the human population of a highly endemic focus of canine Leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:249-50.
- [18] Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aueuvre JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, *et al.* Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in Southern France. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1953-7.