



**HAL**  
open science

# Epidemiology of Leishmaniasis in endemic areas of France from 1998 to 2020

Grégoire Pasquier

► **To cite this version:**

Grégoire Pasquier. Epidemiology of Leishmaniasis in endemic areas of France from 1998 to 2020. Human health and pathology. 2021. dumas-03413215

**HAL Id: dumas-03413215**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03413215>**

Submitted on 3 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
Grégoire Pasquier

le 22/09/2021

TITRE

**Epidémiologie des Leishmanioses sur le territoire français  
de 1998 à 2020**

Directeur de thèse : Pr. Laurence Lachaud

JURY

Président : Pr Vincent Le Moing

1<sup>er</sup> Assesseur : Pr. Laurence Lachaud

2<sup>ème</sup> Assesseur : Dr. Christophe Ravel

4<sup>ème</sup> Membre du jury : Pr. Sébastien Bertout

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
Grégoire Pasquier

le 22/09/2021

TITRE

**Epidémiologie des Leishmanioses sur le territoire français  
de 1998 à 2020**

Directeur de thèse : Pr. Laurence Lachaud

JURY

Président : Pr Vincent Le Moing

1<sup>er</sup> Assesseur : Pr. Laurence Lachaud

2<sup>ème</sup> Assesseur : Dr. Christophe Ravel

4<sup>ème</sup> Membre du jury : Pr. Sébastien Bertout

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

## Liste du corps enseignant

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	JOURDAN Jacques	PAGES Michel
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	KLEIN Bernard	PEGURET Claude
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	LAFFARGUE François	PELISSIER Jacques
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	LALLEMANT Jean	PETIT Pierre
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	Gabriel	POUGET Régis
ASTRUC Jacques	D'ATHIS Françoise	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
AUSSILLOUX Charles	DEMAILLE Jacques	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
AVEROUS Michel	DESCOMPS Bernard	LESBROS Daniel	RAMUZ Michel
AYRAL Guy	DIMEGLIO Alain	LOPEZ François Michel	REBOUL Jean
BAILLAT Xavier	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	RIEU Daniel
BALDET Pierre	DUMAS Robert	LOUBATIERES Marie	ROCHEFORT Henri
BALDY-MOULINIER Michel	DUMAZER Romain	Madeleine	ROUANET DE VIGNE
BALMES Jean-Louis	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE	LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	FABRE Serge	BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	FREREBEAU Philippe	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	GALIFER René Benoît	MARY Henri	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GUILHOU Jean- Jacques	MICHEL François- Bernard	SERRE Arlette
BONNEL François	HEDON Bernard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BOUDET Charles	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
BOURGEOIS Jean- Marie	HUMEAU Claude	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BOUSQUET Jean	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice	
BRUEL Jean Michel	JANBON Charles	NAVRATIL Henri	
BUREAU Jean-Paul	JANBON François	OTHONIEL Jacques	
	JARRY Daniel		

### **Professeurs Émérites**

ARTUS Jean-Claude	LARREY Dominique
BLANC François	LE QUELLEC Alain
BONAFE Alain	MARES Pierre
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry
BOURREL Gérard	MAURY Michèle
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel DAVY Jean Marc	MOURAD Georges PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
ELEDJAM Jean-Jacques	RIBSTEIN Jean SCHVED Jean-François
GROLLAUX RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

### **Docteurs Émérites**

PRAT Dominique	PUJOL Joseph
----------------	--------------

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Éric – Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick – Parasitologie et mycologie

BEREGI Jean-Paul – Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BOULOT Pierre – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAPDEVILA Xavier – Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard – Rhumatologie

COSTES Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques

COTTALORDA Jérôme – Chirurgie infantile

COUBES Philippe – Neurochirurgie

COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis – Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul – Biochimie et biologie moléculaire

CYTEVAL Catherine – Radiologie et imagerie médicale

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel – Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Éric – Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques – Chirurgie viscérale et digestive  
DUFFAU Hugues – Neurochirurgie  
ELIAOU Jean François – Immunologie  
FABRE Jean Michel – Chirurgie générale  
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
HAMAMAH Samir – Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian – Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir – Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier – Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian – Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier – Biophysique et médecine nucléaire  
LABAUGE Pierre – Neurologie  
LEFRANT Jean-Yves – Anesthésiologie-réanimation  
LEHMANN Sylvain – Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge – Biochimie et biologie moléculaire  
MERCIER Jacques – Physiologie  
MEUNIER Laurent – Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis – Pédiatrie  
PAGEAUX Georges – Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PUJOL Pascal – Biologie cellulaire  
QUERE Isabelle – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
RENARD Éric – Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques – Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIPART Jacques – Anesthésiologie-réanimation  
SOTTO Albert – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
SCHVED Jean François – Hématologie ; Transfusion  
TAOUREL Patrice – Radiologie et imagerie médicale  
TOUITOU Isabelle – Génétique  
VANDE PERRE Philippe – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc – Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia – Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine – Nutrition

AZRIA David – Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria – Pédiopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric – Chirurgie digestive

BOURDIN Arnaud – Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles – Pédiatrie

CAMU William – Neurologie

CANOVAS François – Anatomie

CAPTIER Guillaume – Anatomie

CARTRON Guillaume – -Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume – Cardiologie

CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation

CORBEAU Pierre – Immunologie

COULET Bertrand – Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe – Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe – Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves – Physiologie

DE TAYRAC Renaud – Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John – Cytologie et histologie

DEMARIA Roland – Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DROUPY Stéphane – Urologie

DUCROS Anne – Neurologie

DUPEYRON Arnaud – Médecine physique et réadaptation

FESLER Pierre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie

GENEVIEVE David – Génétique

GUILLAUME Sébastien – Psychiatrie d'adultes ; addictologie



GUIU Boris – Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice – Physiologie  
HOUEDE Nadine – Cancérologie ; radiothérapie  
KLOUCHE Kada – Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel – Génétique moléculaire  
KOUYOUMDJIAN Pascal – Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LAFFONT Isabelle – Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry – Cytologie et histologie  
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière  
LEMOING Vincent – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LECLERCQ Florence – Cardiologie  
MARIANO-GOULART Denis – Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan – Physiologie  
MORANNE Olivier – Néphrologie  
MOREL Jacques – Rhumatologie  
NAVARRO Francis – Chirurgie générale  
NOCCA David – Chirurgie viscérale et digestive  
PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PERNEY Pascal – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PRUDHOMME Michel – Anatomie  
PUJOL Jean Louis – Pneumologie ; addictologie  
PURPER-OUAKIL Diane – Pédiopsychiatrie ; addictologie  
ROGER Pascal – Anatomie et cytologie pathologiques  
TRAN Tu-Anh – Pédiatrie  
VERNHET Hélène – Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline – Cancérologie ; radiothérapie  
CANAUD Ludovic – Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CLARET Pierre-Géraud – Médecine d'urgence  
COLOMBO Pierre-Emmanuel – Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent – Radiologie et imagerie médicale

DAIEN Vincent – Ophtalmologie  
DORANDEU Anne – Médecine légale  
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie  
FUCHS Florent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
GABELLE DELOUSTAL Audrey – Neurologie  
GAUJOUX Viala Cécile – Rhumatologie  
GODREUIL Sylvain – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILPAIN Philippe – Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie  
IMMEDIATO DAIEN Claire – Rhumatologie  
JACOT William – Cancérologie ; Radiothérapie  
JEZIORSKI Éric – Pédiatrie  
JUNG Boris – Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas – Chirurgie infantile  
LACHAUD Laurence – Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin – Oto-rhino-laryngologie  
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
LETOUZEY Vincent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LONJON Nicolas - Neurologie  
LOPEZ CASTROMAN Jorge – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric – Rhumatologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas – Radiologie et imagerie médicale  
MILLET Ingrid – Radiologie et imagerie médicale  
MURA Thibault – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NAGOT Nicolas – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Émilie – Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
NOCCA David – Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio – Chirurgie générale  
PARIS Françoise – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PELLESTOR Franck – Histologie, embryologie et cytogénétique

PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia – Physiologie  
POUDEROUX Philippe – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
RIGAU Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François – Pédiatrie  
ROSSI Jean François – Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François – Cardiologie  
SEBBANE Mustapha – Anesthésiologie-réanimation  
SIRVENT Nicolas – Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme – Biologie cellulaire  
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie  
SULTAN Ariane – Nutrition  
THOUVENOT Éric – Neurologie  
THURET Rodolphe – Urologie  
TUAILLON Édouard – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
VENAIL Frédéric – Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max – Ophtalmologie  
VINCENT Denis – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry – Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne – Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques – Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes  
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila – Biochimie et biologie moléculaire  
VISIER Laurent – Sociologie, démographie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe  
AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine**

BESSIS Didier – Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

QUANTIN Xavier – Pneumologie

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

VIEL Éric – Soins palliatifs et traitement de la douleur

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno – Médecine palliative

SEGONDY Michel – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOUX Stéphanie – Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère – Génétique

CARRIERE Christian – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

#### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin – Anatomie

BOUDOUSQ Vincent – Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline – Hématologie biologique

BROUILLET Sophie – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

COSSEE Mireille – Génétique Moléculaire

LAVIGNE Géraldine – Hématologie ; transfusion  
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail  
MARTRILLE Laurent – Médecine légale et droit de la santé  
MATHIEU Olivier – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;  
addictologie  
MOUZAT Kévin – Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIERES Catherine – Biologie cellulaire  
RAVEL Christophe – Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris – Physiologie  
STERKERS Yvon – Parasitologie et mycologie  
YACHOUH Jacques – Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUIGNOUX Anne – Génétique  
CHIRIAC Anca – Immunologie  
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation  
DU THANH Aurélie – Dermato-vénéréologie  
FITENI Frédéric – Cancérologie ; radiothérapie  
GOUZI Farès – Physiologie  
HERRERO Astrid – Chirurgie générale  
HUBERLANT Stéphanie – Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale  
KUSTER Nils – Biochimie et biologie moléculaire  
MAKINSON Alain – Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie  
ROUBILLE Camille – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie  
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2ème classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Éric – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

CHAZAL Nathalie – Biologie cellulaire

**Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine – Neurosciences

BERNEX Florence – Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine – Sciences du médicament et des autres produits de santé

DELABY Constance – Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HERBET Guillaume – Neurosciences

LADRET Véronique – Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien – Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel – Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine – Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent – Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme – Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie – Neurosciences

MOUTOT Gilles – Philosophie

PASSERIEUX Émilie – Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie – Histologie

RAYNAUD Fabrice

TAULAN Magali – Biologie Cellulaire

### PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BIRON-ANDREANI	CASSINOTTO
AKKARI Mohammed	Christine	Christophe
ALRIC Jérôme	BLANC Brigitte	CATHALA Philippe
AMEDRO Pascal	BLANCHARD Sylvie	CAZABAN Michel
AMOUREUX Cyril	BLANCHET Catherine	CHARBIT Jonathan
ANTOINE Valéry	BLATIERE Véronique	CHEVALLIER Thierry
ARQUIZAN Caroline	BOBBIA Xavier	CHEVALLIER-
ATTALIN Vincent	BOGE Gudrun	MICHAUD Josyane
AYRIGNAC Xavier	BOURRAIN Jean Luc	COLIN Olivier
BADR Maliha	BOUYABRINE Hassan	CONSEIL Mathieu
BAIS Céline	BRINGER-DEUTSCH	CORBEAU Catherine
BARBAR Saber Davide	Sophie	COROIAN Flavia-Oana
BASSET Didier	BRINGUIER	COURDRAY Sarah
BATIFOL Dominique	BRANCHEREAU	CRANSAC Frédéric
BATTISTELLA Pascal	Sophie	CUNTZ Danielle
BAUCHET Luc	BRISOT Dominique	DARDALHON Brigitte
BENEZECH Jean Pierre	BRONER Jonathan	DAVID Aurore
BENNYS Karim	CADE Stéphane	DE BOUTRAY Marie
BERNARD Nathalie	LAZERGES Cyril	RAPIDO Francesca
BERTRCHANSKY Ivan	LE GUILLOU Cédric	RIBRAULT Alice
BIBOULET Philippe	LEGLISE Marie	RICHAUD-MOREL
DENIS Hélène	Suzanne	Brigitte
DEVILLE de PERIERE	CAIMMI Davide Paolo	RIDOLFO Jérôme
Gilles	CARR Julie	RIPART Sylvie

DE LA TRIBONNIERE Xavier	CARTIER César CASPER Thierry	RONGIERES Michel ROULET Agnès
DJANIKIAN Flora	MARGUERITE Emmanuel	RUBENOVITCH Josh SANTONI Fannie
DONNADIEU-RIGOLE Hélène	MARTIN Lucille	DEBIEN Blaise
FAIDHERBE Jacques	MATTATIA Laurent	DELPONT Marion
FATTON Brigitte	MEROUEH Fadi	SASSO Milène
FAUCHERRE Vincent	MEYER Pierre	SCHULDINER Sophie
FILLERON Anne	MILESI Christophe	SEGURET Fabienne
FITENI Frédéric	MORAU Estelle	SENESSE Pierre
FOURNIER Philippe	MOSER Camille	SKALLI EI Mehdi
GAILLARD Nicolas	MOUSTY Eve	SOLA Christelle
GALMICHE Sophie	MOUTERDE Gaël	SOULLIER Camille
GENY Christian	PANSARD Nicole	STOEBNER
GERONIMI Laetitia	PERNIN Vincent	DELBARRE Anne
GINIES Patrick	PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc THIRION Marina
GRECO Frédéric	PEYRON Pierre- Antoine	VACHIERY-LAHAYE Florence
GUEDJ Anne Marie	PICARD Éric	VERNES Eric
GUYON Gaël	PICOT Marie Christine	VINCENT Laure
HENRY Vincent	PIERONI Laurence	WAGNER Laurent
JAMMET Patrick	POQUET Hélène	ZERKOWSKI Laetitia
JEDRYKA François	PUJOL Sarah-Lise	
JREIGE Riad	PUPIER Florence	
KINNE Mélanie	QUANTIN Xavier	
LABARIAS Coralie	RAFFARD Laurence	
LACAMBRE Mathieu		
LANG Philippe		

### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

BARATEAU Lucie – Physiologie

BASTIDE Sophie – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

CAZAUBON Yoann – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;  
addictologie

DAGNEAUX Louis – Chirurgie orthopédique et traumatologique



DUFLOS Claire – Biostatistiques ; informatique médicale et technologies de la communication

GOULABCHAND Radjiv – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

LATTUCA Benoit – Cardiologie

MARIA Alexandre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

MIOT Stéphanie – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SARRABAY Guillaume – Génétique

SOUCHE François-Régis – Chirurgie viscérale et digestive

# Remerciements

## Aux membres du Jury

### **A Monsieur le Professeur Vincent LE MOING,**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous suis également réellement reconnaissant d'avoir accepté le présent travail en communication orale aux JNI. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

### **A Madame le Professeur Laurence LACHAUD,**

Merci pour toute l'expérience et les connaissances que vous avez pu me transmettre durant les deux semestres que j'ai passés dans votre service. Merci d'avoir dirigé cette thèse et d'avoir permis à ce travail d'aboutir. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Christophe RAVEL,**

Merci de m'avoir ouvert les portes du monde merveilleux des Myxomycètes et autres « Blobs ». Merci pour toutes les bonnes idées que vous avez pu m'apporter sur différents projets. Soyez convaincu de mon admiration pour votre profonde érudition et de ma non moins profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Sébastien BERTOUT,**

Merci de votre engagement et de la pédagogie dont vous faites preuve pour la formation des internes. J'espère pouvoir travailler avec vous dans le futur. Veuillez agréer l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

## **Aux géniteurs et apparentés**

### **A mes parents,**

Merci pour votre indéfectible soutien et votre amour immarcescible, qui j'aime à le croire, n'est pas dû qu'aux lois de psychologie évolutionniste. Votre primogéniture mâle reconnaissante.

### **A Martin et Victor,**

On m'a dit de me méfier des hommes qui parlent de fraternité car ils parlent en fils unique, mais je crois que la vie fait avec l'amour fraternel une promesse qu'elle tient rarement par la suite.

### **A Denis,**

Pour ton aide dans mes projets, le gîte et le couvert parisien et surtout pour la force tranquille que tu nous transmets à tous.

### **A Jean et Annie,**

Merci maminou pour ces mitochondries qui me sont rudement utiles. Merci bonpapa pour tous ces étés à Lespi. Et merci à vous deux, pour votre rassérénante présence à mes côtés depuis le début. Votre épigone reconnaissant.

### **A Michel et Evelyne,**

A papi pour ce voyage en Egypte dont je me rappelle parfaitement et surtout pour la bienveillante attention que tu me portes depuis des années. Merci à Madame graines pour ce magnifique jardin savoyard. Et arrête d'écouter RTL, France inter c'est bien mieux.

### **A Suzanne et à la fratrie Manus (Mitou, Philippe, Paul et Marc),**

A qui je dois mon pèlerinage biannuel à la roche pourrie.

### **Aux Soullier (Hélène, Jérôme, Pierre et Lisa),**

Pour tous les champignons de Corrèze et de la Montagne Noire ramassés ensemble ainsi que pour les instants de convivialité partagés.

**Aux Puech (Sabine, Pascal, Julie et Elisa),**

Pour les nombreuses randonnées alpestres et les bons moments vécus depuis presque trois décennies maintenant.

**Aux Constanty (Albert, Annie),**

Pour les cousinades ludico-érudites ainsi que pour l'hommage annuel rendu aux chasseurs-cueilleurs et parfois pêcheurs.

**Aux Lhomme,**

A vos joyeuses haltes migratoires estivales à Lespi de parisiens espagnolo-bretonisants.

**Aux amis**

**A Etienne,**

Si se faire des amis est une occupation de paysans, se faire des ennemis est une occupation d'aristocrate selon le proverbe russe. J'ai donc réussi la convergence des classes en faisant de toi à la fois mon meilleur ennemi de trails et mon meilleur ami.

**A Vincent,**

Aux quatre semestres durant lesquelles j'ai adoré ta personnalité entactogène même à alcoolémie nulle. Je te souhaite de devenir la sommité de la biologie lozérienne que tu mérites d'être.

**A Alexandre,**

Merci déjà pour tes remerciements de thèse qui ont grandement inspirés ceux-ci. Et surtout pour cette longue communion de trois semestres, ponctuée de cocasseries jayiennes. Il ne faudrait pas revenir, on ne s'amuserait jamais autant.

**A Charlie,**

Deux semestres de bactério que tu m'épatarouffles. Merci pour ta grande gentillesse qui même si elle n'est pas un métier contribue grandement à le faciliter. J'aurai grand plaisir à travailler avec toi et à former un binôme d'AHU de microbio du tonnerre.

**A Antoine,**

Qui un jour je l'espère fera une partie de catane avec moi.

**A Laetitia,**

Si le silence éternel des espaces infinis m'effraie, ta conversation beaucoup moins. Merci pour ton intelligence sociale et ta sympathie inspirante qui sont inversement proportionnelles à tes capacités physiques.

**A Nicolas,**

Arrête de passer le plus clair de ton temps à l'obscurcir. Il te faut penser Sisyphe heureux. Je te souhaite le meilleur : Ad augusta per angusta.

**A Louis,**

A ton humour pince sans rire presque crédible jusqu'au fou rire deux secondes après. Je te remercie également de ta science en sapologie qui n'est qu'un des nombreux arts bourgeois que tu pourrais m'enseigner (à commencer par le tennis).

**A Léo,**

Il faut essayer de faire comme tout le monde et si on n'y arrive pas c'est que l'on a du talent...comme toi. A ta verve garantie sans ultracrédarianisme et sans langue de bois.

**A Marion,**

A la randonneuse délurée à qui je souhaite de belles malformations cardiaques.

**A Margot,**

Le talent emprunte mais le génie vole. Je te souhaite un jour de voler de tes propres ailes dans le monde des belles lettres. Et sache que si un jour tu as mal aux pieds, ce ne sera pas d'avoir trop écrit.

**A Nassim,**

Pour ta joie de vivre communicative ( $R_0 > 1$ ). J'aimerais avoir mérité la moitié des compliments que tu m'as adressés durant ce semestre.

**A Ahmed,**

Pour ta présence tranquille et anxiolytique pendant ce semestre de bactério et ta capacité à se hisser en silence à la hauteur de l'instant.

**A Steven,**

A mon très cher maître, un Steven d'élite comme j'en ai peu connu.

**A Sophie,**

Pour ce premier semestre que nous avons partagé.

**A Luke,**

A l'amoureux de la génétique qui lui fait souvent des infidélités bactériologiques.

**A Aneta,**

Ce fut un immense plaisir d'être ton co-interne. Je te souhaite un avenir rempli de bébés éprouvette.

**A Maxence L,**

Si paradoxalement la Réunion nous a éloignée (physiquement il s'entend), c'est avec une immense joie que je reprendrai nos tours en VTT et autres randonnées.

**A Medhi B,**

Pour toutes les randos que nous avons faillis faire ensemble. A tes retours périodiques sur Montpellier qui telles les pluies cévenoles nous inondent de ta sympathique camaraderie.

**A Martin F,**

En mémoire du Mont Blanc que nous avons failli gravir et de mon initiation à la flaque d'eau de Narcisse (alias-le trombinoscope) sous ton patronage.

**A Neila,**

Pour ta profonde générosité dont tu as toujours fait preuve envers tes co-internes.

**A Mylène,**

En espérant que nos randonnées passées préjugent de celles futures.

**A Aurélie,**

Pour ta gentillesse inépuisable dont je n'essaierai jamais d'abuser.

**A Emilie et Loïc,**

En souvenir des carbets, de Savane Roche-Virginie et de l'Oyapock.

**A Alexandra,**

Pour tes talents linguistiques, les footings amazoniens, ta correspondance assidue. Je te souhaite une très belle et heureuse maternité.

**A Lucas,**

Pour toutes ses parties endiablées. Ce n'est pas toi qui poursuit la balle... C'est la balle qui te poursuit.

**A Yann,**

A mon co-champion pour un champignon. Si le doute rend fou, la certitude rend con. Tu te trouves à l'exact point médian.

**A Anne-Laure,**

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité qui est tellement grande que parfois elle empiète sur la nôtre.

**A Denis et Magalie,**

Pour ce magnifique semestre en Guyane.

**A Marie-Elisabeth et Emilie,**

Pour ce très instructif été à Necker que j'ai adoré.

**A tous les collègues que j'ai croisés durant la grande aventure de l'internat :**

Maxence N, Jérémy, Eugénie, Alexandre R, Somar, Antoine Paga, Tristane, Margot D, Thomas, Victor, Valentin, Lucie, Maëliiss, Mathias, Guilhem, Clarisse, Medhi B, Manu, les Sarah de Louis et d'Etienne, Guillaume, Julien D, Anas, Dorian, Julien, Shona, Lisa Marie, Romain, Fellah, Sarah, Fanny, Catherine, Philippe, Patricia, Elsa, Stéphane,...

**Aux inclassables**

**A ma myase,**

Rencontrée au hasard du cuir chevelu d'un herpétologue en manque de civilisation.

**A Fegelein,**

Mon chélonien préféré dont l'apparition annuelle me ravit toujours autant.

**A Timoléon Pasquier,**

Mon trisaïeul homonyme que j'aurais aimé mieux connaître.

**Merci également à tous ceux que j'ai oubliés afin qu'ils ne s'en offusquent point.**



## Table des matières

<b>I - Généralités sur la leishmaniose</b> .....	27
I-1 Agent causal.....	27
I-2 Epidémiologie.....	29
I-3 Physiopathologie.....	30
I-4 Clinique.....	30
I-5 Diagnostic.....	31
I-7 Prévention.....	33
<b>II – Introduction au travail</b> .....	35
<b>III – Article</b> .....	37
III-1 Abstract: .....	38
III-2 Introduction.....	39
III-3 Methods .....	41
III-4 Results .....	42
III-5 Discussion .....	47
III-6 References: .....	50
III-7 Supplementary data: .....	54
<b>IV – Conclusions et perspectives</b> .....	57
<b>V – Bibliographie (hors article)</b> .....	59

## Liste des Figures

Figure A : Cycle digénétique des leishmanies .....	27
Figure B : Arbre phylogénétique des espèces de leishmanies .....	28
Figure C : Zones d'endémie des leishmanioses dans le Monde.....	29
Figure D : Traitements des leishmanioses : Recommandations françaises .....	33
Figure 1: Number of reported cases to the French National Center of Reference for Leishmaniasis by year.....	43
Figure 2: Repartition of endemic leishmaniasis cases reported in metropolitan France by départements (1998-2020).....	44
Figure 3: Origins of imported Leishmaniasis cases in metropolitan France, French Guiana and French West Indies (1998-2020).....	45
Figure 4: Repartition of <i>Leishmania</i> species according to the place of contamination (1998-2020).....	46
Figure 5: Repartition of reported Leishmaniasis cases in French Guiana by locality (2003-2020).....	47
Figure S1: Immune profiles among reported visceral leishmaniasis in metropolitan France .....	54
Figure S2: Age of patients according the clinical form of leishmaniasis in metropolitan France.....	54
Figure S3: Age of patients according to the type of immunosuppression in visceral leishmaniasis in metropolitan France.....	55

## Liste des Tableaux

Tableau A : Atteintes cliniques selon l'espèce incriminée.....	31
Table S1: Number of unique and multiple lesions in cutaneous Leishmaniasis according to the species involved. ....	55
Table S2: Number of lesions involving the face in cutaneous Leishmaniasis according to the species involved .....	56

## Liste des Abréviations

CL : Cutaneous Leishmaniasis

CNRL : Centre National de Référence des Leishmanioses

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

EIA : Enzyme immunoassays

HIV : Human immunodeficiency virus

ICMJE : International Committee of Medical Journal Editors

IFI : immunofluorescence indirecte

IRD : Institut de Recherche pour le Développement

LV : Leishmaniose viscérale

LC : Leishmaniose cutanée

LCD : Leishmaniose cutanée diffuse

LCL : Leishmaniose cutanée localisée

LCM : Leishmaniose cutanéomuqueuse

MCL : MucoCutaneous Leishmaniasis

MGG : May Grümvald-Giemsa

MIVEGEC : Maladies Infectieuses et Vecteurs Écologie Génétique Évolution et Contrôle

NA : None Available Data

NRCL : French National Reference Centre for Leishmaniasis

NNN : Novy, McNeal, Nicolle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PKDL : Post-kala-azar dermal leishmaniasis

RPMI : Roswell Park Memorial Institute

SOT: Solid Organ Transplant

SPF : Santé Publique France

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

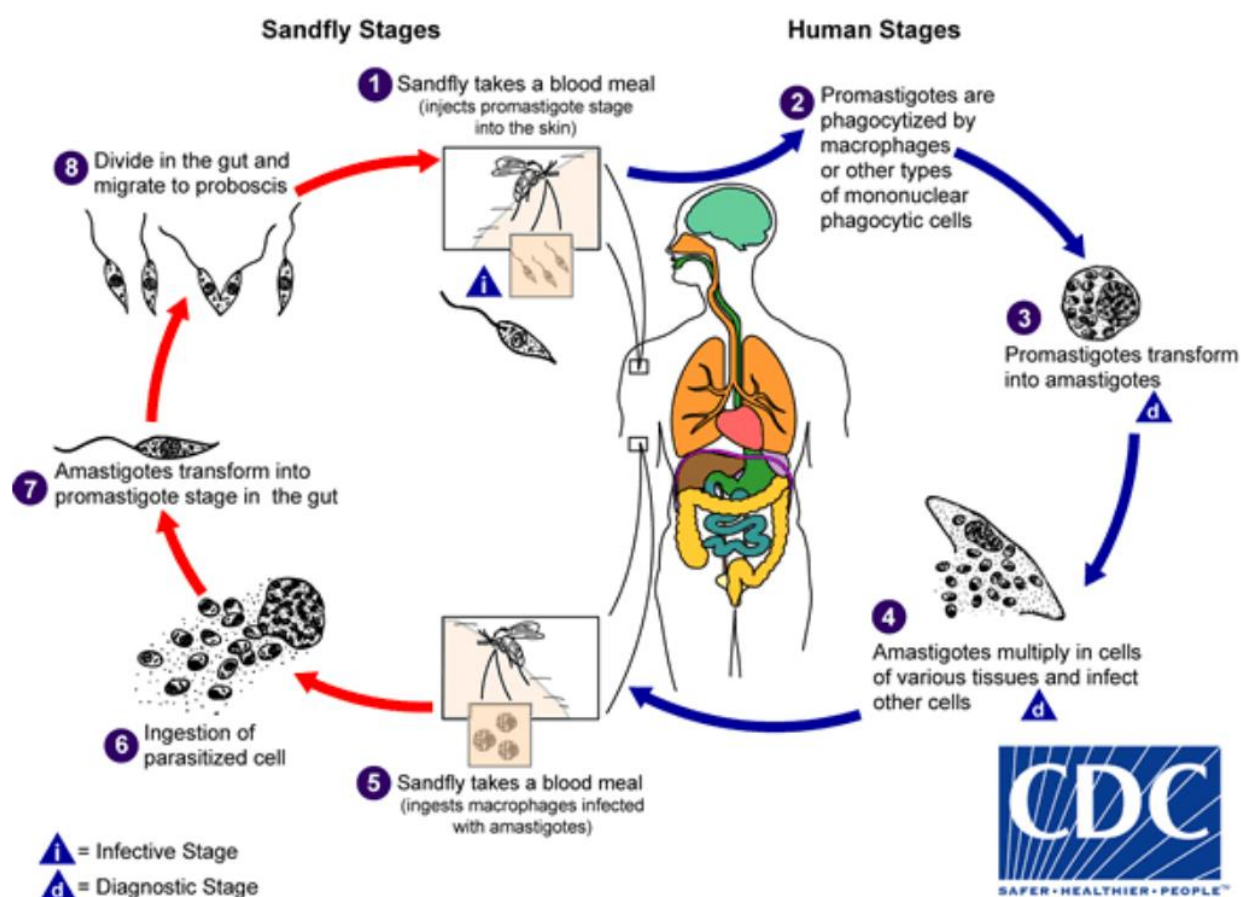
VL : Visceral Leishmaniasis

WHO : World Health Organization

# I - Généralités sur la leishmaniose

## I-1 Agent causal

Les leishmanioses sont des maladies **vectérielles**, transmises par un petit moucheron hématophage : le phlébotome. L'agent pathogène est un protozaire flagellé appartenant à la famille des trypanosomatidés, l'ordre des *Kinetoplastida* et au genre *Leishmania spp.* Il existe plus de 20 espèces de leishmanies pathogènes pour l'homme transmises par plus de 90 espèces de phlébotomes. Les leishmanies présentent deux stades au cours de leur cycle digénétique (à deux hôtes) (Figure A). La forme amastigote est intramacrophagique et se retrouve chez l'hôte vertébré. La forme promastigote est retrouvée dans la partie supra-pylorique (genre *Leishmania*) ou péri-pylorique (genre *Viannia*) du vecteur.



**Figure A-** Cycle digénétique des leishmanies (1)

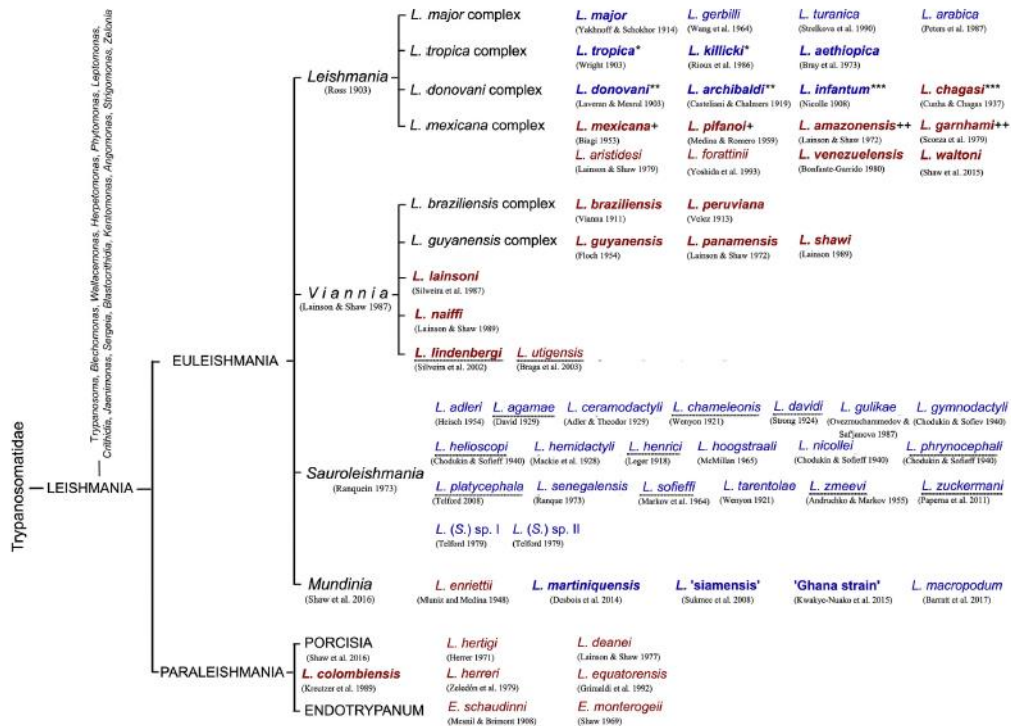
1-Inoculation intradermique de promastigotes lors du repas sanguin du phlébotome

2-Les promastigotes sont phagocytés par les cellules du système des phagocytes mononucléés

- 3-Passage du stade promastigote à celui d'amastigote
- 4-Multiplication des amastigotes qui vont ensuite infecter d'autres cellules
- 5-Le phlébotome ingère des monocytes/macrophages infectés par des amastigotes lors d'un repas sanguin
- 6-Ingestion des cellules parasitées
- 7-Passage du stade amastigote à celui de promastigote dans l'intestin du vecteur
- 8-Division dans l'intestin et migration vers le proboscis (trompe du phlébotome)

Le mode de contamination principal est la transmission **vectorielle** par la femelle du phlébotome, petit diptère de 1,5 à 4 mm qui pique au crépuscule et la nuit. D'autres modes de transmission sont possibles : lors d'échanges de seringues chez les toxicomanes, par transfusion sanguine et exceptionnellement transmission verticale avec risque de leishmaniose congénitale.

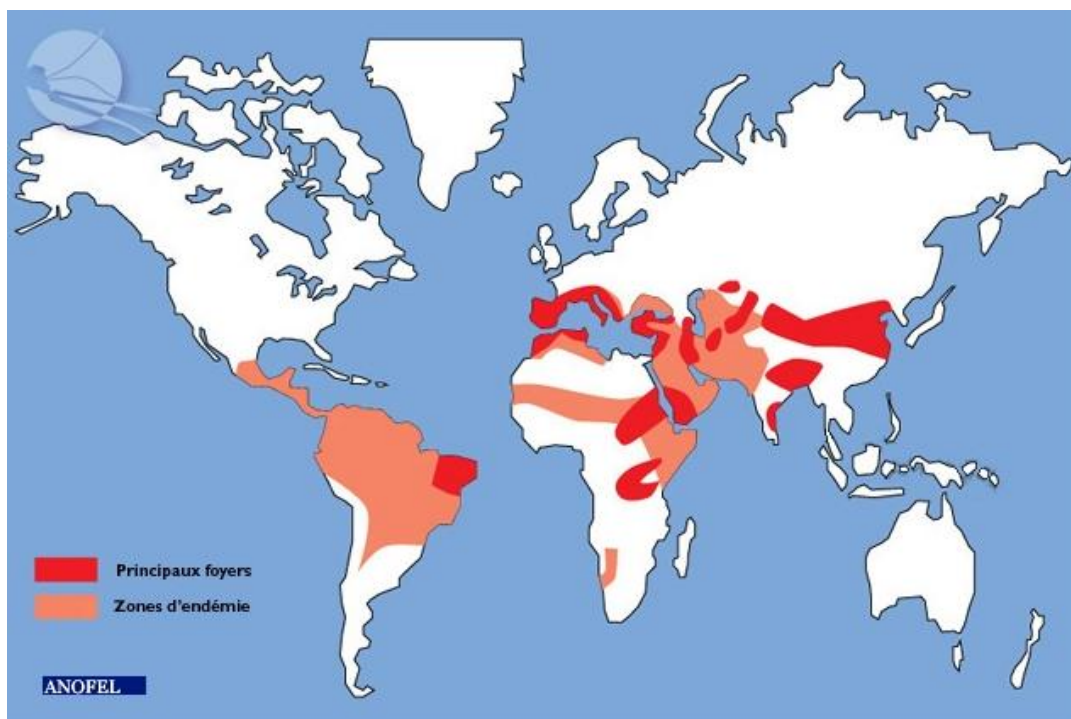
Pour la plupart des espèces de leishmanie, le **réservoir** est un animal. Pour *L. donovani*, le réservoir est strictement humain. Au total, environ 70 espèces différentes de mammifères, humains compris, ont été décrites comme hôtes réservoirs et 20 espèces de **leishmanies** sont considérées comme pathogènes pour l'Homme (Figure B).



**Figure B** - Arbre phylogénétique des espèces de leishmanies (2)

En **gris**, les espèces pathogènes pour l'homme, en **rouge**, les espèces du Nouveau Monde (Amérique) et en **bleu**, les espèces de l'Ancien Monde (Afrique, Asie, Europe).

## I-2 Epidémiologie



**Figure C** - Zones d'endémie des leishmanioses dans le Monde (3)

En 2018, l'**OMS** estimait à 97 le nombre de pays endémiques pour la leishmaniose (Figure C).

L'incidence de la leishmaniose viscérale (LV) a diminué de 200 000 à 400 000 cas estimés en 2012 (4) à 50 000 à 90 000 cas en 2017 (5). La plupart des cas sont décrits au Brésil, en Afrique de l'Est et en Inde. En 2019, plus de 90% des nouveaux cas rapportés à l'OMS proviennent de seulement 10 pays : Brésil, Ethiopie, Erythrée, Inde, Iraq, Kenya, Népal, Somalie, Sud Soudan et Soudan (6).

La leishmaniose cutanée (LC) est la forme la plus commune de leishmaniose. L'OMS estime le nombre de cas entre 600 000 et un million par an (5). Près de 95% des cas proviennent des Amériques, du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Asie centrale. En 2019, plus de 87% des nouveaux cas ont été contractés dans dix pays : Afghanistan, Algérie, Brésil, Colombie, Iran, Iraq, Libye, Pakistan, Syrie et Tunisie (6).

Quant aux cas de leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), relativement rares, ils sont rapportés pour plus de 90% par la Bolivie, le Brésil, l'Éthiopie et le Pérou (6).

### **I-3 Physiopathologie**

Dans les **leishmanioses cutanées**, après injection intra-dermique de la forme promastigote par le vecteur, les leishmanies vont passer du stade promastigote vers le stade amastigote. Sous cette dernière forme, elles vont proliférer dans les cellules du système des phagocytes mononucléés. Cela se traduit à l'histologie par l'apparition d'un granulome inflammatoire et en clinique par une papule puis d'une ulcération persistant plusieurs mois. Les immunodéprimés peuvent développer des formes diffuses.

Dans les **leishmanioses viscérales**, les amastigotes diffusent dans tous les organes du système des phagocytes mononucléés (foie, rate, ganglions, moelle osseuse). Les amastigotes intracellulaires peuvent rester quiescents pendant des années avant de se réactiver à l'occasion d'une immunodépression. La maladie se manifeste le plus souvent chez les jeunes enfants, les personnes malnutries, les patients porteurs du VIH avec moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> ou avec d'autres causes d'immunodépression cellulaire voire des adultes sans facteurs de risque.

### **I-4 Clinique**

Les leishmanioses peuvent être viscérales, cutanées (localisées, diffuses, des lésions de post-kala-azar), cutanéomuqueuses ou uniquement muqueuses (Tableau A).

La LV donne classiquement la triade symptomatique suivante : fièvre, pâleur, splénomégalie. C'est une maladie chronique qui est fatale si elle n'est pas traitée. Le décès survient par surinfection bactérienne ou anémie sévère.

Les LC localisées, les plus fréquentes, sont le plus souvent des lésions ulcérées bien circonscrites indolores. Les LC diffuses, beaucoup plus rares, sont dues typiquement à *L. amazonensis* et à *L. aethiopica* et se caractérisent par la présence de très nombreux nodules disséminés. Le principal diagnostic différentiel est la lèpre lépromateuse. Les lésions cutanées de post-kala-azar sont liées à une complication de la LV due à *L. donovani*. Elles s'observent chez des patients pour qui les signes de LV ont disparus après

traitement. Cliniquement, elle se définit par la présence d'un rash maculo-papulaire ou nodulaire qui peut se disséminer à l'ensemble du corps.

La leishmaniose cutanéomuqueuse ou uniquement muqueuse fait généralement suite à une lésion cutanée après une phase de quiescence pouvant être longue. Elle provoque une atteinte de la muqueuse nasale qui peut entraîner la destruction de la cloison nasale et s'étendre aux muqueuses buccales et du larynx. L'espèce la plus souvent incriminée est *L. braziliensis*.

	<b>Leishmanioses de l'Ancien Monde (Afrique, Asie, Europe)</b>	<b>Leishmanioses du Nouveau Monde (Amérique)</b>
<b>Vecteurs</b>	Genre <i>Phlebotomus</i>	Genre <i>Lutzomyia</i>
<b>Parasites</b>	<p><b>Sous-genre <i>Leishmania</i></b></p> <p>-<i>L. donovani</i> : LV, rarement LCL, PKDL et leishmaniose oro-nasale</p> <p>-<i>L. infantum</i> : LV, rarement LCL et leishmaniose oro-nasale</p> <p>-<i>L. major</i>, <i>L. tropica</i>, <i>L. killicki</i>, <i>L. arabica</i> : LCL</p> <p>-<i>L. aethiopica</i> : LCL, LCD</p> <p>-<i>L. siamensis</i> : LCL, LV</p>	<p><b>Sous-genre <i>Leishmania</i></b></p> <p>-<i>L. infantum syn. Chagasi</i> : LV, rarement LCL</p> <p>-<i>L. venezuelensis</i> : LCL</p> <p>-<i>L. mexicana</i>, <i>L. amazonensis</i> : LCL, LCD</p> <p>-<i>L. martiniquensis</i> : LCL</p> <p><b>Sous-genre <i>Viannia</i></b></p> <p>-<i>L. braziliensis</i> : LCL, rarement LCM</p> <p>-<i>L. panamensis</i>, <i>L. guyanensis</i> : LCL, rarement LCM</p> <p>-<i>L. peruviana</i>, <i>L. naiffi</i>, <i>L. lainsoni</i>, <i>L. shawi</i>, <i>L. colombiensis</i> : LCL</p>

LCD : Leishmaniose cutanée diffuse ; LCL : leishmaniose cutanée localisée ; LCM : Leishmaniose cutanéomuqueuse ; LV : Leishmaniose viscérale ; PKDL : dermite leishmanienne post-kala-azar

**Tableau A** – Atteintes cliniques selon l'espèce incriminée (7)

### **I-5 Diagnostic**

Le **diagnostic d'orientation de la LV** repose sur la numération-formule sanguine qui montre classiquement une pancytopenie ainsi que sur l'électrophorèse des protéines sériques qui révèle une hypergammaglobulinémie polyclonale accompagnée d'une hypoalbuminémie.



Le **diagnostic de certitude parasitologique** peut être direct ou indirect. Direct, il s'appuie sur l'**examen direct** (frottis coloré au MGG) d'un prélèvement cutané, sanguin ou de moelle osseuse selon qu'il s'agit d'une LC ou d'une LV, sur la **culture** du prélèvement en milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou RPMI (Roswell Park Memorial Institute) et sur la recherche d'ADN par **PCR**. Indirect, il recherche les anticorps circulants liés à la réponse immunitaire humorale.

Selon le document de la Haute Autorité de Santé portant sur l'actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la leishmaniose (8), seuls sont indiqués la recherche d'ADN *Leishmania* par **amplification génique** (PCR) et la recherche des **anticorps sériques anti-*Leishmania*** dans les cas suivants :

- Pour la **PCR**, « devant toute suspicion de leishmanioses (cutanée, cutanéomuqueuse et viscérale) afin de poser le diagnostic » ainsi que « dans le suivi des patients immunodéprimés ayant été atteints d'une forme viscérale ».
- Pour la **sérologie**, « dans le diagnostic des formes viscérales ou cutanéomuqueuses de leishmaniose » par immunofluorescence (IFI) ou technique immunoenzymatique (EIA) suivie d'une confirmation par immunoempreinte (Western-blot).

## **I-6 Traitements**

Les traitements utilisés dans la leishmaniose sont très variés et dépendent de la forme Clinique (LV, LC ou LCM) et de l'espèce impliquée. Les principales recommandations thérapeutiques disponibles sont les recommandations françaises (9) (Figure D), américaines (10) et celles du groupe LeishMan pour les LC et les LCM des voyageurs (11).

TABLEAU II

## Référentiel proposé pour la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France

Indications principales	Option
LV de l'immunocompétent	Amphotéricine B liposomale (dose totale 20 mg/kg) Enfant : 10 mg/kg J1 et J2 Adulte : 5 mg/kg J1 à J4
LV chez le patient VIH immunodéprimé : attaque	Amphotéricine B liposomale 30–40 mg/kg cumulés (posologie unitaire $\geq$ 5 mg/kg)
LV chez le patient VIH immunodéprimé : prophylaxie secondaire	Amphotéricine B liposomale (posologie unitaire $\geq$ 5 mg/kg) ou antimoniate de méglumine* (20 mg SbV/kg toutes les 2 à 4 semaines) ou iséthionate de pentamidine (3–4 mg/kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines) Arrêt possible de la prophylaxie secondaire et surveillance clinique/biologique induisant PCR quantitative si : Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois Et CD4 > 200/mm <sup>3</sup> depuis au moins 6 mois Et remontée des CD4 avec un delta > 100/mm <sup>3</sup> sous traitement antirétroviral
LC à <i>L. major</i>	1. Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : Abstention (cf. notes) + surveillance 2. Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA et anesthésie épicutanée chez l'enfant de moins de 8 ans) 3. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections ou échec : Malgré un faible niveau de preuve on propose : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou Photothérapie dynamique ou fluconazole oral (2,5–3 mg/kg x 42 j éventuellement avec dose de charge) Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. tropica</i> ou <i>L. infantum</i>	1. Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans) 2. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections. Malgré un faible niveau de preuve on propose : AmBisome 20 mg/kg sur 2 à 8 jours Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. guyanensis</i> / <i>panamensis</i>	1. Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg IV x 3 sur 5 jours ou 7 mg/kg unique IM (si contraintes de suivi) 2. Après échec de 2 cures d'iséthionate de pentamidine : Antimoniate de méglumine* (Glucantime). 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM ou miltéfosine (ATU)
LC à <i>L. braziliensis</i>	1. Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM 2. Après échec de 2 cures d'antimoniate de méglumine : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou miltéfosine (ATU)
LM à <i>L. braziliensis</i>	Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 28 jours IVL ou IM + pentoxifylline En cas d'échec, on propose : Amphotéricine B liposomale et/ou miltéfosine

LV : leishmaniose viscérale, LC : leishmanioses cutanées, LM : Leishmanioses muqueuses, VIH virus de l'immunodéficience humaine ; PCR : *Polymerase chain reaction*).

Notes :

Pentamidine, miltéfosine et dérivés de l'antimoine (DPA) contre-indiqués chez femme enceinte ou susceptible de l'être. DPA formellement contre-indiqués au moindre antécédent cardiaque. Nombreuses CI chez l'insuffisant rénal.

En dehors de foyers restreints [88], la leishmaniose cutanée reste rare chez les patients infectés par le VIH.

En cas d'abstention : soins antiseptiques et pansement sont proposés au patient.

En France, le coût direct d'un traitement avec l'amphotéricine B liposomale pour une LV de l'immunocompétent est d'environ 3500 €, le double pour l'immunodéprimé. Le coût d'une cure de 28j avec la miltéfosine est d'environ 3000 €.

\* Limiter au maximum l'utilisation de l'antimoniate de méglumine chez le patient de plus de 45 ans (toxicité augmentée).

## Figure D - Traitements des leishmanioses : Recommandations françaises (9)

### I-7 Prévention

La prévention de la leishmaniose humaine passe essentiellement par une protection individuelle (vêtements longs, pulvérisation domiciliaire de pyréthriinoïdes et moustiquaires imprégnées), et par un traitement du réservoir canin pour *L. infantum* (colliers imprégnés et vaccination) dans les zones d'endémie de *L. infantum*.

## **TRAVAIL PERSONNEL**

## II – Introduction au travail

L'objectif de notre travail a été de réactualiser les données épidémiologiques concernant la leishmaniose sur le territoire français grâce aux données du Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL). En effet, l'une des missions du CNRL est la veille épidémiologique. Cette dernière est assurée par la notification volontaire des cas *via* une fiche de déclaration, ceci depuis 1998 en France métropolitaine, et depuis 2003 en Guyane française. Sur le territoire français, la leishmaniose est endémique sur le pourtour méditerranéen en **France métropolitaine**, en **Guyane française** et dans les **Antilles françaises**.

Le dernier point épidémiologique portant sur les cas autochtones et importés de **France métropolitaine** (12) datait de 2013. Sur la période 1999-2012, il faisait état d'une incidence stable des leishmanioses autochtones autour de 0,21 cas pour 100 000 habitants par an soit une moyenne annuelle de 22,6 cas par an. Il s'agissait majoritairement de LV (84,5%) à *L. infantum* provenant de cinq foyers endémiques : les Pyrénées-Orientales, les Cévennes, la Provence, la Côte d'Azur et la Corse. Concernant les cas importés, la même étude recensait en moyenne 82,4 cas par an, essentiellement des LC à *L. major* provenant du Maghreb et à *L. guyanensis* de Guyane française.

En **Guyane française**, la dernière étude épidémiologique qui évaluait l'incidence de la leishmaniose portait sur la période 2006-2013 (13). Elle retrouvait une incidence de 56 cas pour 100 000 habitants par an avec une variation saisonnière : un pic diagnostique en janvier suivi d'un minimum en août. Il s'agissait exclusivement de leishmaniose tégumentaire (LC + LCM) à l'une des cinq espèces endémiques de Guyane : *L. guyanensis*, la plus fréquente, *L. braziliensis*, la plus grave qui provoque des formes cutanéomuqueuses et de manière plus anecdotique *L. amazonensis*, *L. lainsoni* et *L. naiffi*. Des études plus anciennes (14)(15) dans les années 1990 estimaient quant à elles l'incidence à 200 cas pour 100 000 habitants par an.

Des cas autochtones sporadiques ont été également recensés aux **Antilles françaises** (Martinique et Guadeloupe) (16) majoritairement des LV à *L. infantum* ou à *L. martiniquensis*.

L'intérêt du présent travail était donc principalement d'estimer l'incidence de la leishmaniose dans les trois territoires français où elle est endémique (pourtour

méditerranéen, Guyane française, Antilles) à partir des déclarations de cas au CNRL sur la période 1998-2020.

### III – Article

#### **Epidemiology of Leishmaniasis in endemic areas of France from 1998 to 2020**

Grégoire Pasquier<sup>1</sup>, Magalie Demar<sup>2</sup>, Patrick Lami<sup>1</sup>, Asma Zribi<sup>1</sup>, Pierre Marty<sup>3</sup>, Pierre Buffet<sup>4</sup>, Nicole Desbois-Nogard<sup>5</sup>, Louis Thiebaut<sup>1</sup>, Francine Pratlong<sup>1</sup>, Jean-Pierre Dedet<sup>1</sup>, Patrick Bastien<sup>1</sup>, Yvon Sterkers<sup>1</sup>, Christophe Ravel<sup>1</sup>, Laurence Lachaud<sup>1\*</sup> and Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France

<sup>1</sup> University Montpellier, CNRS, IRD, University hospital Center of Montpellier, MiVEGEC, Department of Parasitology and Mycology, CNR Leishmania, Montpellier, France

<sup>2</sup> Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie, Laboratoire associé au CNRL, CH de Cayenne

<sup>3</sup> Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie du CHU de Nice

<sup>4</sup> Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, Institut Pasteur, Paris

<sup>5</sup> CHU de Fort-de-France, laboratoire de parasitologie-mycologie, Martinique, France

\*Corresponding author: Laurence Lachaud, Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Montpellier, 39 av Charles Flahault 34295 Montpellier, 04 67 33 23 50, [laurence.lachaud@umontpellier.fr](mailto:laurence.lachaud@umontpellier.fr)

### **III-1 Abstract:**

#### *Background*

In France, leishmaniasis is endemic in the Mediterranean region, in French Guiana and to a lesser extent, in the French West Indies. Last epidemiological survey in France dated from 2013 and needed to be refreshed.

#### *Aim*

This study aims to provide an updated picture of the epidemiology of leishmaniasis in metropolitan France and in overseas territories.

#### *Methods*

Leishmaniasis cases were collected by passive notification at the French National Reference Centre for Leishmaniases (NRCL) in Montpellier from 1998 to 2020 and at the associated Center in Cayenne from 2003 to 2020.

#### *Results*

In metropolitan France, 517 autochthonous leishmaniasis, mostly visceral forms due to *Leishmania infantum* (79%), and 1725 imported cases (French Guiana excluded), mainly cutaneous leishmaniasis from Maghreb, were recorded. A slight decrease along the time from a maximum of 0.48 cases/ 100 000 inhabitants per year in 1999 to a minimum of 0.1 cases/ 100 000 inhabitants per year in 2017 was observed in autochthonous cases. In contrast, an increase in imported cases (from 59.7 in the 2000's to 94.5 in the 2010's) was found. In French Guiana 4126 tegumentary leishmaniasis were reported from 2003 to 2020. The mean incidence was 103.3 cases per 100 000 persons/year but was highly variable according to the year (from 198 in 2004 to 54 in 2006). In Guadeloupe and Martinique, only sporadic cases were notified.

#### *Conclusion*

Because of concerns about disease expansion and outbreaks in other south European countries, NRCL monitoring should be pursued and enhanced with a more active surveillance.

**Keywords:** Leishmaniasis, epidemiology, metropolitan France, French Guiana, French West Indies, National Reference Centre for Leishmaniases

**Conflict of interest statement:** none

## **Funding statement: Santé Publique France**

### **III-2 Introduction**

Leishmaniasis is a vector-borne disease transmitted by phlebotomine sandflies and caused by a eukaryotic protozoan parasite belonging to the Trypanomastidae family: *Leishmania spp.* Three main clinical presentations can be encountered: cutaneous leishmaniasis (CL), mucocutaneous leishmaniasis (MCL) and visceral leishmaniasis (VL). According to the 2021 WHO report (1), leishmaniasis remains a major health problem in the Americas, East Africa, North Africa, West Asia and South-East Asia. Indeed, in 2020, 208 357 CL cases, 12 838 VL cases and 347 related deaths were reported worldwide(1). But because of underreporting, it was estimated in 2012 that between 0.7 to 1.2 million CL, 0.2 to 0.4 million VL cases and 20 000 to 40 000 leishmaniasis deaths occurred per year (2). However, updated data of 2017 (3) indicated a decrease in VL with only 50 000 to 90 000 estimated VL cases.

In France, leishmaniasis is endemic in the Mediterranean part of metropolitan France, in French Guiana and to a lesser extent, in French West Indies. Numerous imported cases are also reported. In south of France between 1999 and 2012, the incidence of endemic leishmaniasis was 0.21 per 100,000 inhabitants, which corresponded to a yearly average number of 22.6 cases (4). The most common notified clinical form was VL (84.5%). Five endemic foci were described: Pyrénées-Orientales, Cévennes, Provence, Côte d'Azur, and Corsica (5). Contamination seemed to occur in two distinct environments: semi-rural hillside with mixed forests and urban/peri-urban region of Marseille (6). *L. infantum* is the only species involved in the autochthonous leishmaniasis. The sandfly vectors includes *Phlebotomus perniciosus*, the most common one, and *Phlebotomus ariasi*, more localized to the Cévennes and Pyrénées-Orientales foci (7). They have a seasonal period of activity between June and October (8). The animal reservoir host is the domestic dog (*Canis familiaris*). Canine seroprevalence was 8% in review analysis including 39 259 tested dogs (9) and up to 29.6% in the Cévennes foci (10). In the same study, PCR screening detected 79.8% positive dogs which were either asymptomatic or had canine leishmaniasis. The place of others reservoir hosts such as red foxes (*Vulpes vulpes*) or cats (*Felis catus*) has been discussed (11).



Two French territories located on the American continent are also endemic areas: French Guiana and the French West Indies. In French Guiana, previous studies in 1990 (12) and 2001 (13) reported an incidence of around 200 cases/100 000 inhabitants per year whereas a more recent publication states an incidence of 56 cases/100 000 inhabitants per year between 2006 and 2013 (14). Infections followed a seasonal pattern with a maximum of diagnosed cases in January and a minimum in August (14). Time series analysis showed that an increase in rainfall was associated with a decrease in leishmaniasis diagnosed cases two months later (15). Five species of *Leishmania* are involved: *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. lainsoni* and *L. naiffi* by decreasing order of prevalence (17). The digenetic cycle is well known for *L. guyanensis* where the vector is the arboreal phlebotomine *Lutzomyia umbratilis* and the primary reservoir is the two-toed sloth *Choloepus didactylus* (16). For other species, reservoirs are less established: *L. naiffi* was associated with nine-banded Armadillo (*Dasyurus novemcinctus*), *L. lainsoni* with agouti (*Dasyprocta* spp.) and *L. amazonensis* with the rodent *Proechimys cuvieri* (16). Concerning clinical aspects, only MCL and CL are present. *L. braziliensis* and to a lesser extent *L. guyanensis* infections were associated with MCL (17) which can cause destructive lesions of the naso-oropharyngeal/laryngeal mucosa (18). *L. naiffi* infections were acquired during leisure activities in anthropized coastal areas, whereas the other species infections were contracted in primary forest regions mainly during professional activities (soldiers, gold miners) (17). In French West Indies (Martinique and Guadeloupe mainly), autochthonous cutaneous and visceral leishmaniasis cases are sporadically reported (19). Both *L. infantum* and *L. martiniquensis* are present and have a potential of visceralization (19)(20). The vector is supposed to be *Lutzomyia atroclavata* and the animal reservoir could be formed of black rats (*Rattus rattus*), mongooses (*Herpestes auropunctatus*), marsupials (*Didelphis marsupialis*) and dogs (16).

A surveillance system encompassing these three regions (south of France, French Guiana and French West Indies) was implemented in 1998 with the creation of the French National Reference Centre for Leishmaniasis (NRCL) in Montpellier and the associate center in Cayenne, French Guiana. One of the missions of the NRCL is the epidemiologic monitoring of autochthonous and imported leishmaniasis in metropolitan France, French Guiana and French West Indies. The surveillance system is based on passive and voluntary notification from medical laboratories or physicians involved in diagnosis. Each year, the data is analyzed and the report is sent to *Santé Publique France* (SPF).

Thus, the aim of the present study was to get an accurate picture of leishmaniasis epidemiology in metropolitan France, French Guiana and West French Indies based on data collected by the NRCL during 22 years (from 1998 to 2020). The analysis of the data allowed to assess age of the patients, sex, places of contamination, and number of lesions and their location in the case of CL.

### **III-3 Methods**

#### *Data collection*

Cases of leishmaniasis were reported to the NRCL by more than two hundred sources: university hospitals, general hospitals, health service of the French army, medical laboratories and general practitioners. Reporting form is available at the following link: [https://cnrleish.edu.umontpellier.fr/files/2018/04/Declaration\\_pub\\_2011.pdf](https://cnrleish.edu.umontpellier.fr/files/2018/04/Declaration_pub_2011.pdf). The harvest information include: age, sex, past medical history especially causes of immunosuppression (HIV, hematological malignancy, solid organ transplant, immunosuppressive therapy, primary immune deficiency), assumed place of contamination, name of the reporting center, clinical and biological parameters with among others the number and the localization of lesions and finally the method of diagnosis and the species identification if available. Forms were fulfilled anonymously and analyzed as the part of the public health mission of NRCL, in cooperation with the SPF organization. Cases were defined as patients with compatible clinical signs and symptoms with at least one positive biological test (direct microscopic examination, culture, serology or real-time PCR). Then the conformity of collected cases were checked and validated by a senior parasitologist before being implemented in our database. The data were harvested from 1998 to 2020 for autochthonous and imported leishmaniasis in metropolitan France and from 2003 to 2020 for French Guiana and French West Indies.

#### *Ethical statement.*

Samples received at the French National Reference Centre for Leishmaniasis were registered and declared for research purposes as a biobank for both the Centre Hospitalier de Montpellier and the French National Institute of Health Survey. No institutional review board approval is required according to French legislation (article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique, article L. 1211-2 du Code de Santé Publique,

articles 39 et suivants de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 relative à l'informatique, aux fichiers, et aux libertés).

### *Statistical analysis*

Incidence of autochthonous leishmaniasis were calculated thanks to demographic data of INSEE (Institut *national de la statistique et des études économiques*, <https://www.insee.fr/>). Population characteristics were expressed as mean +/- 1 standard deviation. Multiple pairwise comparisons (pairwise Wilcoxon test) were performed after a significant global test (for quantitative data, Anova test if Anova hypotheses were fulfilled, Kruskal-Wallis test if not and Fisher's exact test for categorical Data). For VL, a Cochran-Armitage test was performed to assess the evolution of immune profile of patients across time. Statistical analyses were conducted with R 3.6.0 software.

### *Map design*

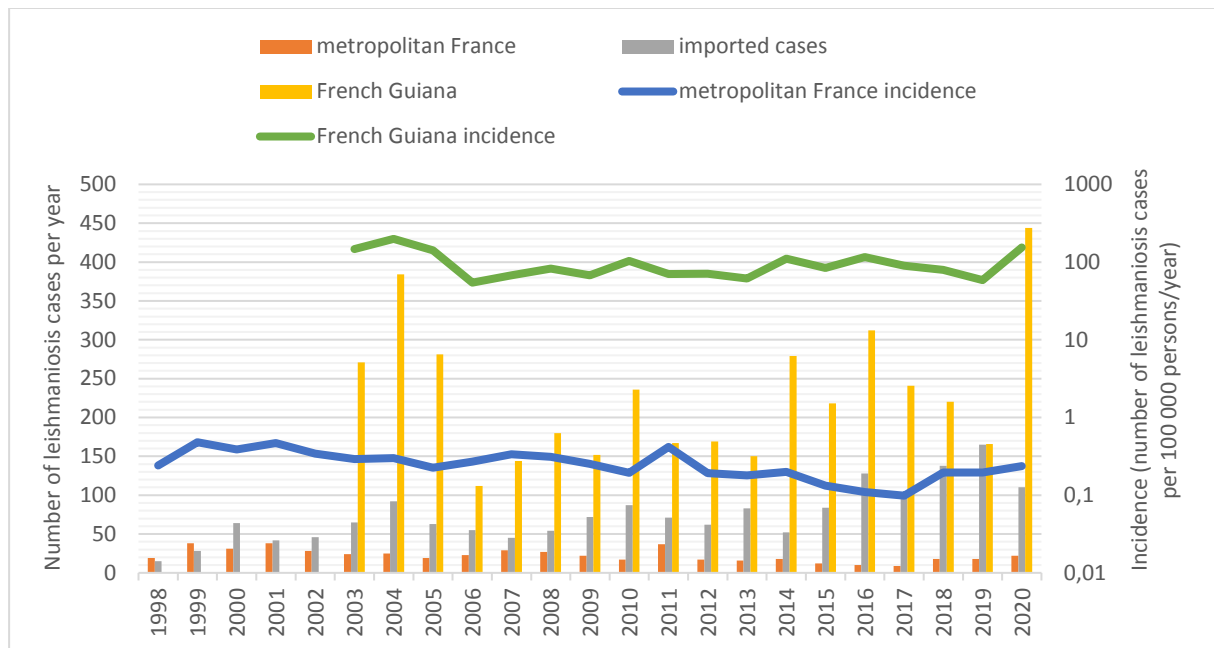
Maps were designed thanks to Artique® software.

## **III-4 Results**

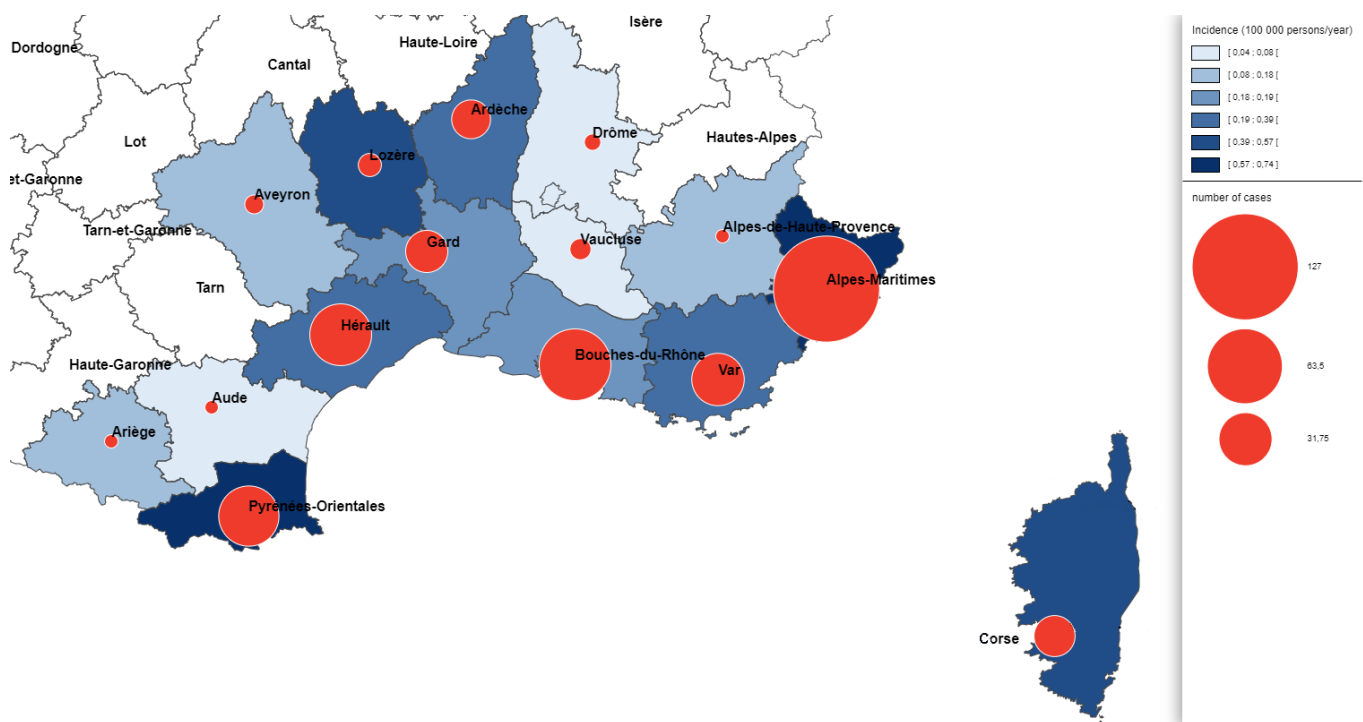
Between 1998 (2003 for French Guyana) and 2020, 6 379 leishmaniasis cases were notified to the NRCL (Figure 1). It encompassed autochthonous leishmaniasis in metropolitan France (n=517), in French Guiana (n=4126), in French West Indies (n=11) and imported leishmaniasis from others countries of endemicity (n=1725).

Concerning the autochthonous leishmaniasis in metropolitan France, only due to *L. infantum*, the sex ratio was 1.89 men per woman. The mean incidence in the endemic departments (mainly Alpes-Maritimes, Var, Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault and Pyrénées-Orientales) (Figure 2) was 0.26 cases per 100 000 persons/year and the average number of cases per year was 22.5 for a population pool of slightly 9 000 000 persons. The incidence tended to slightly decrease along the time from a maximum of 0.48 cases/ 100 000 inhabitants per year in 1999 to a minimum of 0.1 cases/ 100 000 inhabitants per year in 2017 (Figure 1). Nevertheless, a slight increase was observed since up to 0.24 cases/ 100 000 inhabitants per year in 2020. This result should be put into perspective with a decreasing part of patients living with HIV from 53% in 1998 to 9% in 2020 (p<0.001) (Figure S1). The main clinical form was VL (79%, 407/513),

followed by CL (18%, 91/513) and MCL (3%, 15/513). Patients with VL were younger (35+/-23.9 years old) than patients with CL (43.7+/-26.9) and MCL (61.8+/-11.6)( $p < 0,001$ )(Figure S2). Regarding patients with VL, 45% (163/385) was immunosuppressed mainly because of HIV infection (31%, 118/385), immunosuppressive treatment (8%, 29/385), hemopathy (4%, 16/385) and solid organ transplantation (2%, 9/385). Among non-immunosuppressed patients, 40% (84/212) were children under six years old (Figure S3).



**Figure 1:** Number of reported cases to the French National Center of Reference for Leishmaniasis by year



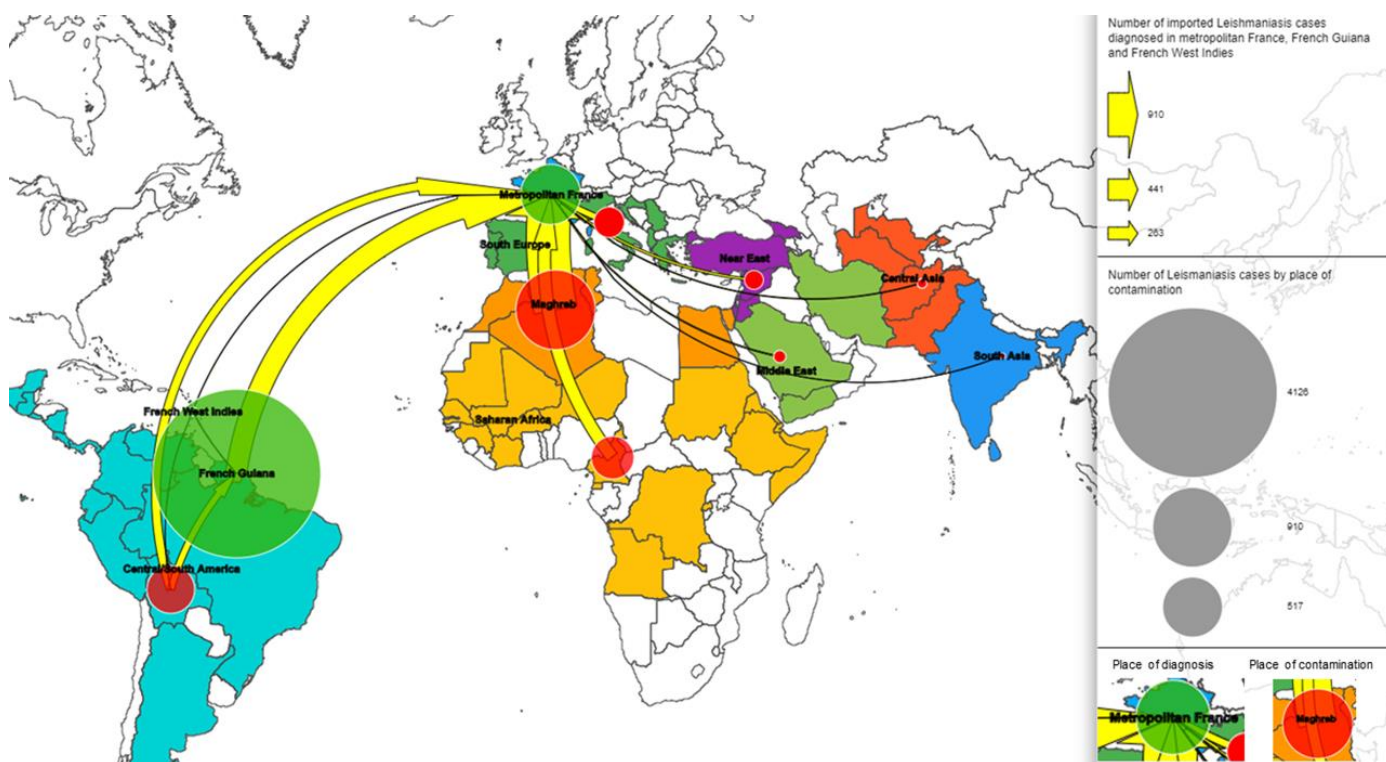
**Figure 2:** Repartition of endemic leishmaniasis cases reported in metropolitan France by *départements* (1998-2020)

Most of the diagnosed cases in metropolitan France were imported: 53% (n=910) from Maghreb, 19% (n=327) from Central/South America (French Guiana excluded), 15% (n=265) from sub-saharan Africa, 8% (n=133) from South Europe, 3% (n=51) Near East, 1% (n=21) Middle East, 1% (n=13) Central Asia, <1% (n=5) and South Asia (Figure 3). CL was the most frequently encountered clinical form (89%, n=1542) followed by VL (10% n=167) and MCL (1% n=10). The sex ratio was 1.51 men per woman. The mean yearly number of declared cases inclined to increase from 59.7 in the 2000's to 94.5 in the 2010's (Figure 1). Analyze of species implicated in CL showed that in Maghreb, *L. major* was predominant (470/584, 80%) followed by *L. infantum* (62/584, 12%), *L. tropica* (31/584, 5%) and *L. killicki* (21/584, 4%) (Figure 4). *L. major* was even more spread in sub-saharan Africa (152/166, 92%), whereas *L. tropica* is dominant in Near East (17/27, 55%). Concerning the imported cases from the new world (French Guiana excluded), *L. guyanensis* (136/223, 61%) stood for the main frequent identified strains, then came *L. braziliensis* (64/223, 29%) and finally *L. mexicana* (14/223, 6%). For cases from the old world (metropolitan France included), *L. major* was more associated with multiple lesions (389/580, 67%) than *L. killicki* (5/19, 26%, p=0.001), *L. tropica* (25/61, 41%, p<0.001) and *L. infantum* (38/142, 27%, p<0.001). On the other hand, *L. major*

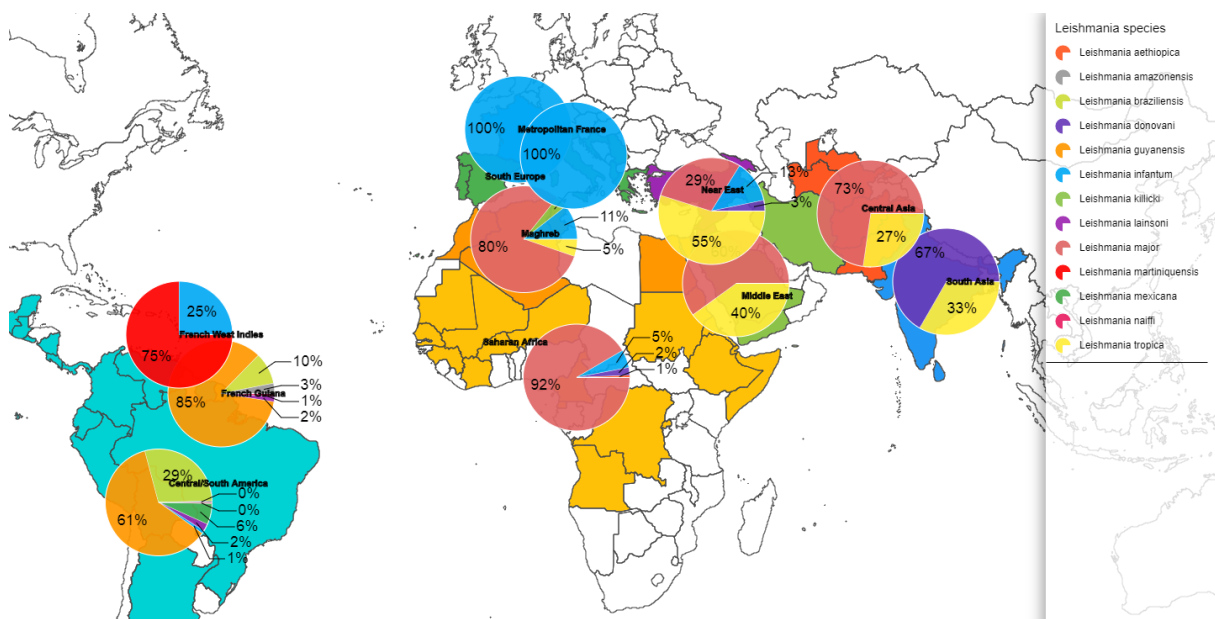
provided less face lesions (98/494, 20%) than *L. killicki* (10/17, 59%,  $p=0.001$ ), *L. tropica* (30/55, 55%,  $p<0.001$ ) and *L. infantum* (76/128, 59%,  $p<0.001$ ).

MCL (n=10) were caused by *L. braziliensis* in Central/South America (n=4) and *L. infantum* in South Europe (n=4) and Maghreb (n=2). The mean age was 48.3+/-11 years old.

Regarding imported VL (n=167), 94% were due to *L. infantum* and 6% to *L. donovani*. Patients mainly contracted the disease in South Europe (n=86, 52%), Maghreb (n=42, 25%) and sub-saharan Africa (n=26, 16%). The mean age was 38.6+/-22 years old. 55% of patient were immunocompetent and among them only 26% (22/86) were children under 6 years old. For immunosuppressed patients, the causes were HIV (48/71, 68%), immunosuppressive therapy (13/71, 18%) and solid organ transplantation (7/71, 10%).



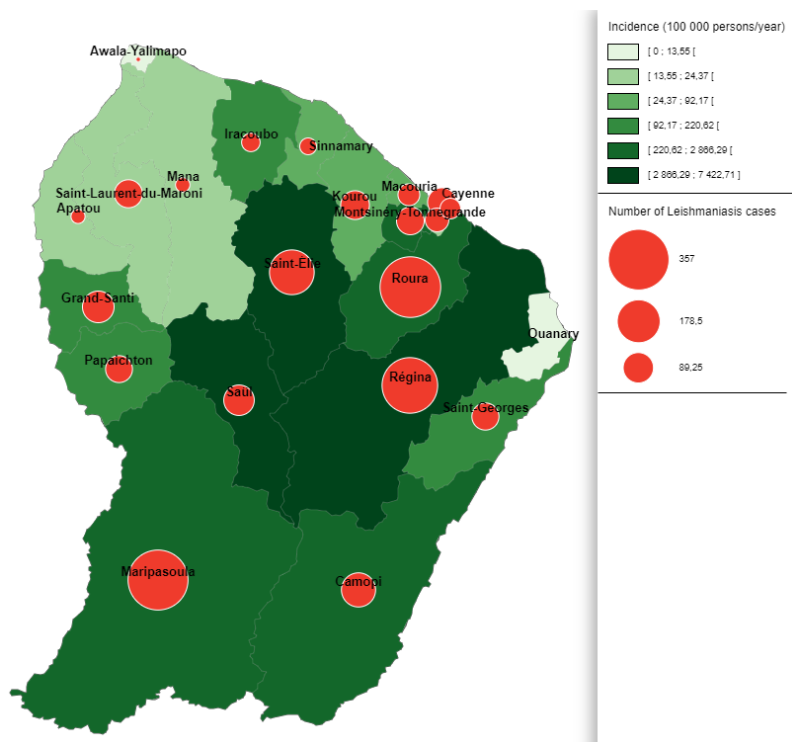
**Figure 3:** Origins of imported Leishmaniasis cases in metropolitan France, French Guiana and French West Indies (1998-2020)



**Figure 4:** Repartition of *Leishmania* species according to the place of contamination (1998-2020)

From 2003 to 2020, 4126 tegumentary leishmaniases were reported with a contamination in French Guiana (diagnosed in French Guiana or in metropolitan France), the mean incidence was 103.3 cases per 100 000 persons/year and the mean number of declared cases per year was 229 for an average population of 238 000 inhabitants. The number of reported cases was variable according the years from 112 in 2006 to 444 in 2020 (Figure 1). The sex ratio was 4.15 men for 1 woman. There was no report of VL and MCL were exceptional (n=7). On the 1969 cases with identified species, the five species encountered were *L. guyanensis* (85%), *L. braziliensis* (10%), *L. amazonensis* (3%), *L. lainsoni* (2%) and *L. naiffi* (1%). The littoral localities were less at risk than inland territories and area along the two main rivers (Oyapoque at Brazil border and Maroni at Surinam border) (Figure 5). About CL in the new world (French Guiana plus the rest of central and south America), patients infected by *L. guyanensis* were more prone to develop multiple lesions (453/913, 50%) compared to *L. braziliensis* (34/131, 26%,  $p < 0.001$ ) and *L. naiffi* (1/12, 8%,  $p = 0.046$ ).

Concerning French West Indies, only few cases were reported. In Guadeloupe, three cutaneous leishmaniases and one visceral leishmaniasis by *L. infantum* were notified. In Martinique, four cutaneous cases by *L. martiniquensis* and two visceral cases including one caused by *L. martiniquensis* were counted. And finally in Saint Martin, one cutaneous leishmaniasis caused by *L. martiniquensis* was recorded.



**Figure 5:** Repartition of reported Leishmaniasis cases in French Guiana by locality (2003-2020)

### **III-5 Discussion**

The creation of the CNRL has allowed the establishment of a surveillance system for indigenous and imported leishmaniasis cases in France. The University Hospital of Cayenne located in French Guiana, a French territory in South America and a leishmaniasis endemic area, has been a privileged partner of the CNRL for 20 years. The results of 23 years of leishmaniasis surveillance in metropolitan France and overseas territories corresponding to 6379 notified cases to NRCL were presented and analyzed.

In metropolitan France, autochthonous cases due to *L. infantum* appeared to be mainly VL (79%). The incidence in the hypoendemic region (French Mediterranean coast) was fairly low with a mean of 0.26 cases per 100 000 inhabitants per year between 1998 and 2020. The slight decrease of incidence (from 0.46 in 1999 to 0.1 in 2017) may be linked to the concomitant decrease of HIV patients with VL (from above 50% in 1998 to less than 10% in 2020) due to highly active antiretroviral therapy spread (6). Similar drop in leishmaniasis-HIV coinfections was observed in other south European countries (21). In the other hand, no consistent increase of cases in non-HIV immunosuppressed patients due to new immunosuppressive therapies was highlighted. The pediatric population under



8 years old accounted for the half of visceral leishmaniasis in 1986-1987 (22) but only for 24% between 1998 and 2020. Cases among immunocompetent adults were significant and represented between 11% and 63% of all reported VL according to the year. The decline of reported VL may also partly be linked to a fall in the canine reservoir due to the spread of insecticide-impregnated dog collars (23) and anti-leishmaniasis vaccine (24). The role of human asymptomatic carriers as reservoir had also been discussed (25). But some studies advocated that the VL foci are more distributed according to the presence of the vector than to the density of the canine reservoir (6). This rises the concern of northward spread of phlebotomine vectors caused by global warming (26). Rare cases of autochthonous CL or MCL were reported, because the tropism of *L. infantum* is essentially visceral, nevertheless an underreporting of benign cutaneous forms is probable as spontaneous cure occurred most of the time.

Concerning imported leishmaniasis in metropolitan France (cases from French Guiana excluded), they were predominantly CL caused by *L. major* and *L. tropica* from Maghreb and sub-saharan Africa and caused by *L. guyanensis* and *L. braziliensis* in South America. The average number of cases reported per year was 75 with an increase from 15 cases in 1998 up to 165 cases in 2019. This may be due to new migratory dynamics and/or to improvement of the notification system. Stays in the Maghreb are at the origin of the majority of imported cases (53%, n=910). This is related to the return for holidays of many families from this region. In the old world, in 67% of cases of CL due to *L. major*, patients have multiple lesions but face was less affected compared with other species. This may be of clinical importance since the number and the localization of lesions might modify the treatment (3). These data should be used to revise treatment protocols to refine recommendations given the frequency of multiple lesions (27). Cases of imported VL due to *L. infantum* were mostly acquired in south Europe and Maghreb and accounted for a small proportion of all imported cases (10%).

French Guiana, French territory located in South America, is a zone of highly endemicity of tegumentary leishmaniasis with an average incidence of 103.3 cases per 100 000 persons/year. A great variability of incidence according to the year (from 54 in 2004 to 198 in 2006) was observed. This variability may partly be explained by a negative correlation between annual rainfall and number of cutaneous leishmaniasis (15). Besides, there was a spatial heterogeneity among the cases since most of them were reported

from inland localities whereas the predominant part of the population lived along the coastal shore. A multicentric prospective study (28) stated that the predominant part of infected people (59.3%) was Brazilian, mostly gold miners. This could explain the sex ratio of 4.15 men per women found in French Guiana compared to a sex ratio of 1.89 in metropolitan France. The migration of Brazilian illegal gold diggers was also associated with an emergence of *L. braziliensis* (8.9% in 2006 to 13.0% in 2013) (14). Indeed, data from the 1980s indicated the absence of *L. braziliensis* in French Guiana (29). And more recently, *L. braziliensis* infections were demonstrated to be more common in locality with gold mines (14). However, data from NRCL did not confirmed the spread of *L. braziliensis* after 2013. Regarding clinical aspect, *L. guyanensis* was more often associated with multiple cutaneous lesions than *L. braziliensis* as mentioned elsewhere (28). Precise species identification is crucial point for therapeutic adaptation since treatment differs for the two main species *L. guyanensis* (pentamidine) and *L. braziliensis* (meglumine antimoniate or Amphotericin B) (30). *L. naiffi* was associated with unique lesions as previously described (17) and a mild clinical course. Identified risk factors for cutaneous leishmaniasis were living in traditional wooden house, trip in primary forest, proximity of spring water and dogs around houses (28). For other leishmaniasis forms, MCL was very uncommon (7 cases reported in 17 years) and no autochthonous VL was reported.

In French West Indies, leishmaniasis proved to be autochthonous in Martinique, Guadeloupe and Saint Martin. Sporadic cutaneous and visceral cases caused by *L. infantum* and *L. martiniquensis* were reported (19).

Although the passive surveillance implemented by the NCRL induces an under-reporting bias, compared to active surveillance (17% of under-reporting for VL) (6) and even if data are missing in the reporting forms (lack of species identification in 46% of cases and clinical information on the number of lesions available for only 38% of CLs), the analysis of the data over a long period of time allows a reliable assessment of the spatio-temporal evolution of the disease. These results moderate concerns about the expansion of the disease with global warming, and highlight the importance of a national surveillance system such as the NCRL with more proactive reporting. Future challenges will be to complement these data with epidemiological field studies, for example by surveillance of canine leishmaniasis and distribution of the vectors in the South of France.

**Ethical statement:** Information on ethical approval of the study, including the registration number of the relevant ethics board, or a statement explaining why such approval was not necessary

**Authorship:** Follows [ICMJE](#) authorship criteria

**Contributions:** To be detailed for each individual author

**Informed consent:** Even if consent has been obtained, identifiable information about individuals should be kept to the necessary minimum

**Acknowledgements:**

***The Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France***

*(In alphabetical order and in addition to the main authors)*

*Y Balard (Centre National de Référence des Leishmanioses, Montpellier), P Delaunay and C Pomares (CHU Nice), S Hamane (CHU Saint Louis, Paris), H Yéra (CHU Cochin, Paris), F Foulet (CHU de Créteil), S Houzé (CHU Bichat, Paris), S Iriart (CHU de Toulouse), A Izri (CHU Avicenne, Paris), E Lightburne (Services de Santé des Armées Lavéran, Marseille), Méja (CHU de Lyon), Coralie L'Ollivier (CHU La Timone, Marseille), Gloria Morizot (Institut Pasteur, Paris), Tiphaine Merguey (CHU de Rennes), Renaud Piarroux (CHU La Timone, Marseille)*

***Acknowledgements***

*We warmly thank all the centers who notified leishmaniasis cases to the NRCL over the whole of this period, and regret not to be able to name all our correspondents individually.*

**III-6 References:**

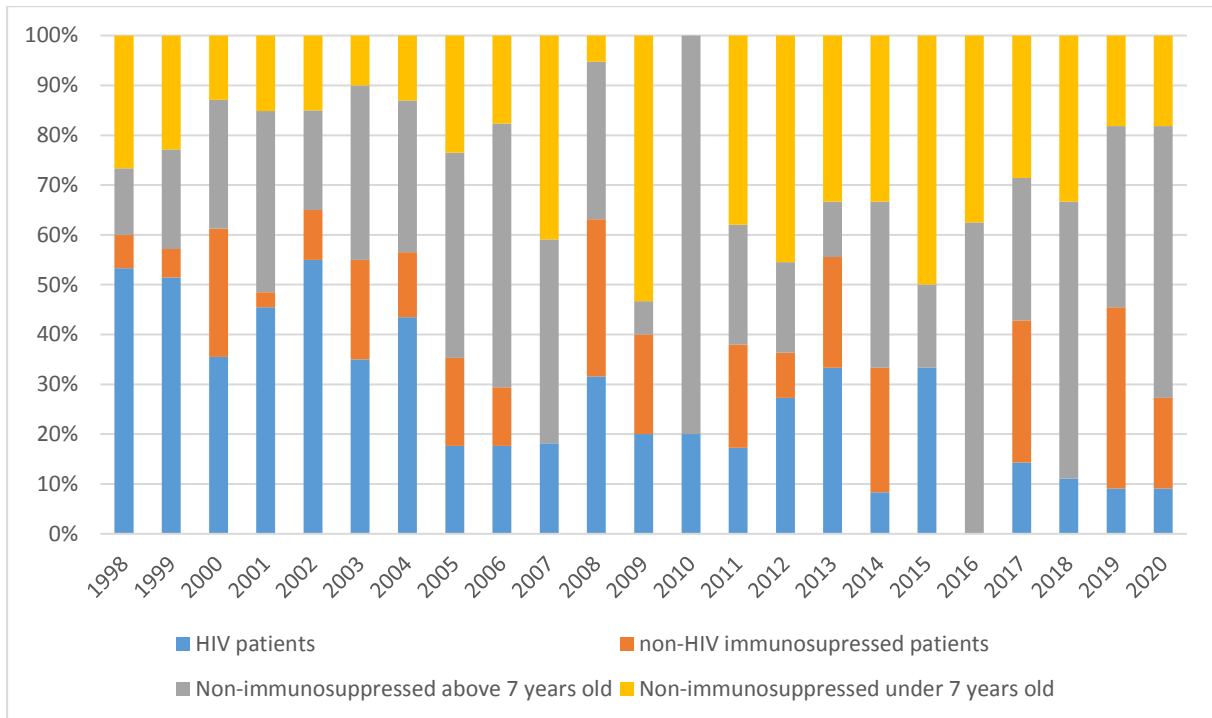
1. Ruiz-Postigo JA, Jain S, Maia-Elkhoury AN, Warusavithana S, Osman M, Lin Z, et al. Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. *Weekly epidemiological record*. 2021;(35):20.
2. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. Kirk M, editor. *PLoS ONE*. 2012 May 31;7(5):e35671.

3. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10151):951–70.
4. Lachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraut F, Buffet P, Gangneux JP, et al. Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013 Jul 18;18(29):20534.
5. Pratlong F, Rioux J-A, Marty P, Faraut-Gambarelli 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 Sep;42(9):4077–82.
6. Faucher B, Gaudart J, Faraut F, Pomares C, Mary C, Marty P, et al. Heterogeneity of Environments Associated with Transmission of Visceral Leishmaniasis in South-Eastern France and Implication for Control Strategies. Bates PA, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Aug 7;6(8):e1765.
7. Chamailé L, Tran A, Meunier A, Bourdoiseau G, Ready P, Dedet J-P. Environmental risk mapping of canine leishmaniasis in France. *Parasites Vectors*. 2010;3(1):31.
8. Alten B, Maia C, Afonso MO, Campino L, Jiménez M, González E, et al. Seasonal Dynamics of Phlebotomine Sand Fly Species Proven Vectors of Mediterranean Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*. Bates PA, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 22;10(2):e0004458.
9. Franco AO, Davies CR, Mylne A, Dedet J-P, Gállego M, Ballart C, et al. Predicting the distribution of canine leishmaniasis in western Europe based on environmental variables. *Parasitology*. 2011 Dec;138(14):1878–91.
10. Lachaud L, Chabbert E, Dubessay P, Dereure J, Lamothe J, Dedet J-P, et al. Value of two PCR methods for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis and the detection of asymptomatic carriers. *Parasitology*. 2002 Sep;125(03).
11. Pennisi MG. A high prevalence of feline leishmaniasis in southern Italy. In: *Canine leishmaniasis: an update*. In: *Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum*; 1999. p. 39-48.
12. Dedet J-P. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: A Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990 Jul 1;43(1):25–8.

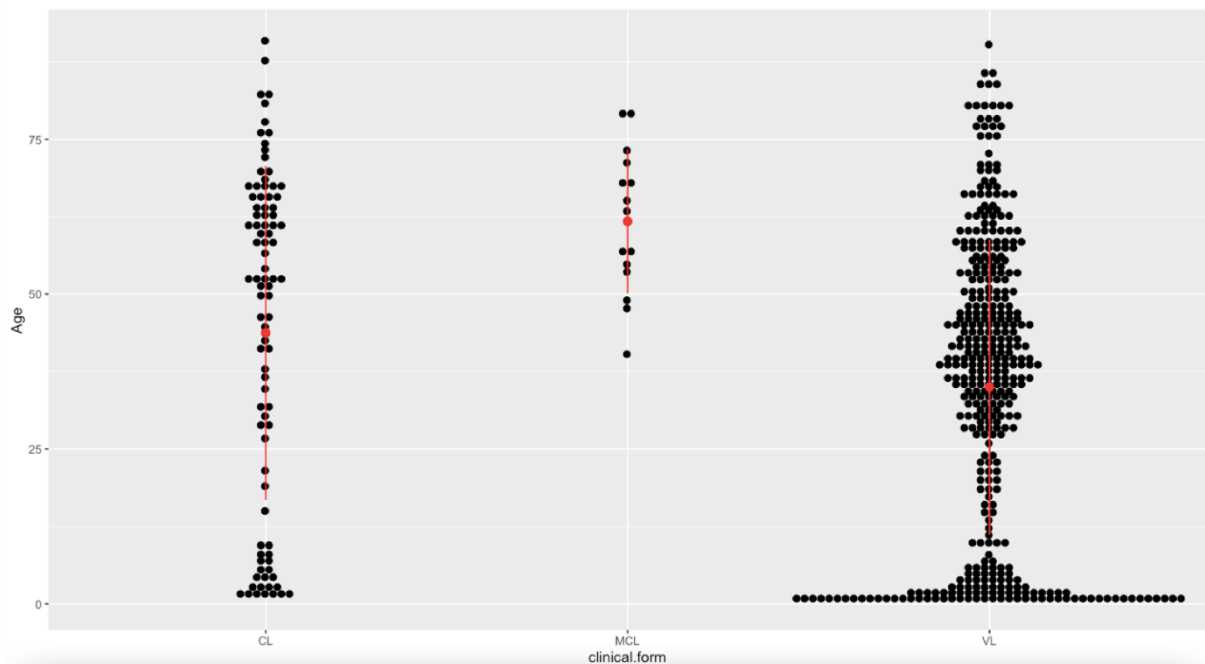
13. Carme B, Aznar C, Pradinaud R. Absence of a proven resurgence of Chagas disease or cutaneous leishmaniasis in French Guiana over the last two decades. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001 Sep;95(6):623–5.
14. Simon S, Nacher M, Carme B, Basurko C, Roger A, Adenis A, et al. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: revising epidemiology with PCR-RFLP. *Trop Med Health*. 2017 Dec;45(1):5.
15. Carme B, Couppié P, Dufour J, Sainte Marie D, Simon S, Roger A, et al. Climate and Leishmaniasis in French Guiana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013 Sep 4;89(3):564–9.
16. Dedet J-P, Carme B, Desbois N, Bourdoiseau G, Lachaud L, Pratlong F. Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer. *La Presse Médicale*. 2013 Nov;42(11):1469–81.
17. Ducharme O, Simon S, Ginouves M, Prévot G, Couppie P, Demar M, et al. *Leishmania naiffi* and *lainsoni* in French Guiana: Clinical features and phylogenetic variability. Guizani I, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Aug 14;14(8):e0008380.
18. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 15;63(12):e202–64.
19. Liautaud B, Kone M, Cabié A, Plumelle Y, Miossec C, Desbois N, et al. First Case of Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania martiniquensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015 Feb 4;92(2):317–9.
20. Desbois N, Pratlong F, Quist D, Dedet J-P. *Leishmania (Leishmania) martiniquensis* n. sp. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), description of the parasite responsible for cutaneous leishmaniasis in Martinique Island (French West Indies). *Parasite*. 2014;21:12.
21. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet J-P, et al. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Apr;21(2):334–59.
22. Jeannel D, Tuppin P, Brucker G, Danis M, Gentilini M. Imported and autochthonous kala-azar in France. *BMJ*. 1991 Aug 10;303(6798):336–8.

23. Gavgani ASM, Hodjati M, Mohite H, Davies C. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched cluster randomised trial. *The Lancet*. 2002 Aug;360(9330):374–9.
24. Lemesre J-L, Holzmüller P, Gonçalves RB, Bourdoiseau G, Hugnet C, Cavaleyra M, et al. Long-lasting protection against canine visceral leishmaniasis using the LiESAp-MDP vaccine in endemic areas of France: Double-blind randomised efficacy field trial. *Vaccine*. 2007 May;25(21):4223–34.
25. Michel G, Pomares C, Ferrua B, Marty P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. *Acta Tropica*. 2011 Aug;119(2–3):69–75.
26. Fischer D, Moeller P, Thomas SM, Naucke TJ, Beierkuhnlein C. Combining Climatic Projections and Dispersal Ability: A Method for Estimating the Responses of Sandfly Vector Species to Climate Change. Gürtler RE, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Nov 29;5(11):e1407.
27. Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers, 2014. *J Travel Med*. 2014 Mar 1;21(2):116–29.
28. Loiseau R, Nabet C, Simon S, Ginouves M, Brousse P, Blanchet D, et al. American cutaneous leishmaniasis in French Guiana: an epidemiological update and study of environmental risk factors. *Int J Dermatol*. 2019 Nov;58(11):1323–8.
29. Dedet JP, Pradinaud R, Gay F. Epidemiological aspects of human cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1989;83(5):616–20.
30. Blaizot R, Simon S, Ginouves M, Prévot G, Blanchet D, Ravel C, et al. Validation of Swab Sampling and SYBR Green-Based Real-Time PCR for the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana. Pritt BS, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2021 Jul 30];59(2).

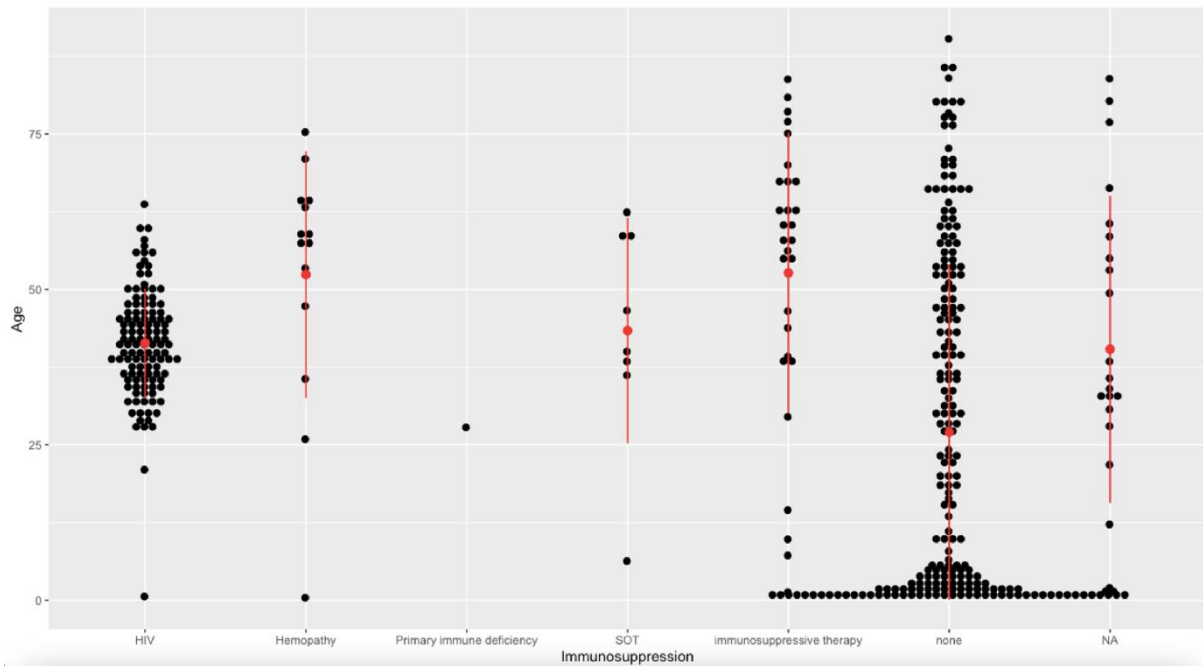
### III-7 Supplementary data:



**Figure S1:** Immune profiles among reported visceral leishmaniasis in metropolitan France (n=385, missing data=22)



**Figure S2:** Age of patients according the clinical form of leishmaniasis in metropolitan France (n=509, 8 missing data) mean+/-standard deviation in red. CL: Cutaneous Leishmaniasis ; MCL: MucoCutaneous Leishmaniasis ; VL: Visceral Leishmaniasis



**Figure S3:** Age of patients according to the type of immunosuppression in visceral leishmaniasis in metropolitan France (n=403, 4 missing data) mean $\pm$ standard deviation in red. SOT: Solid Organ Transplant; NA: None Available Data

### Old World

	<b>unique</b>	<b>multiple</b>	
<b>species</b>	<b>lesions</b>	<b>lesions</b>	<b>total</b>
<i>Leishmania infantum</i>	104 (73)	38 (27)	142
<i>Leishmania killicki</i>	14 (74)	5 (26)	19
<i>Leishmania major</i>	191 (33)	389 (67)	580
<i>Leishmania tropica</i>	36 (59)	25 (41)	61

### New World

	<b>unique</b>	<b>multiple</b>	
<b>species</b>	<b>lesions</b>	<b>lesions</b>	<b>total</b>
<i>Leishmania amazonensis</i>	21 (68)	10 (32)	31
<i>Leishmania braziliensis</i>	97 (74)	34 (26)	131
<i>Leishmania guyanensis</i>	460 (50)	453 (50)	913
<i>Leishmania lainsoni</i>	8 (50)	8 (50)	16
<i>Leishmania mexicana</i>	9 (75)	3 (25)	12
<i>Leishmania naiffi</i>	11 (92)	1 (8)	12



**Table S1:** Number of unique and multiple lesions in cutaneous Leishmaniasis according to the species involved. N (%)

**Old World**

<b>species</b>	<b>Face</b>		<b>total</b>
	<b>lesion</b>	<b>No face lesion</b>	
<i>Leishmania infantum</i>	76 (59)	52 (41)	128
<i>Leishmania killicki</i>	10 (59)	7 (41)	17
<i>Leishmania major</i>	98 (20)	396 (80)	494
<i>Leishmania tropica</i>	30 (55)	25 (45)	55

**New World**

<b>species</b>	<b>Face</b>		<b>total</b>
	<b>lesion</b>	<b>No face lesion</b>	
<i>Leishmania amazonensis</i>	9 (32)	19 (68)	28
<i>Leishmania braziliensis</i>	24 (20)	99 (80)	123
<i>Leishmania guyanensis</i>	106 (13)	729 (87)	835
<i>Leishmania lainsoni</i>	1 (5)	19 (95)	20
<i>Leishmania mexicana</i>	6 (55)	5 (45)	11
<i>Leishmania naiffi</i>	0 (0)	14 (100)	14

**Table S2:** Number of lesions involving the face in cutaneous Leishmaniasis according to the species involved. N (%)

## IV – Conclusions et perspectives

Ce travail a permis de faire le point sur l'évolution des incidences annuelles de la leishmaniose sur les différents territoires français.

En **France métropolitaine**, il a été constaté une tendance à la baisse de l'incidence avec un pic à 0,48 cas pour 100 000 habitants par an en 1999 et un minimum à 0,1 cas pour 100 000 habitants par an en 2017. Cette diminution s'explique en partie par la baisse du nombre de co-infections VIH-leishmaniose diagnostiquées du fait de la généralisation des trithérapies anti-rétrovirales performantes et peut-être de la diminution du réservoir canin avec le développement de la vaccination et des colliers imprégnés d'insecticides. Mais ce dernier point nécessite d'être confirmé par de nouvelles études.

Au contraire, une augmentation du nombre de **cas importés** sur le territoire français a été constatée avec un minimum de 15 cas en 1998 et un maximum de 165 en 2019. Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure connaissance du système de surveillance par les cliniciens et les laboratoires et donc un meilleur taux de déclaration des cas. Une surveillance plus active pour lutter contre la sous-déclaration des cas devrait être mise en place par le CNRL. Une des pistes d'amélioration serait d'envoyer un questionnaire aux dermatologues et généralistes de la région de Marseille qui rapportent très peu de LC importés. Un autre facteur pourrait être l'évolution des dynamiques migratoires. Il a notamment été observé une explosion du nombre de cas de LC suite au conflit syrien grand pourvoyeur de migrants (17).

En **Guyane française**, l'incidence annuelle est très variable de 54 cas pour 100 000 habitants par an en 2006 à 154 pour 100 000 habitants par an en 2020. Une explication possible est la pluviométrie annuelle qui semble être négativement corrélé avec le nombre de cas (18). Le pic de 444 cas en 2020 malgré l'épidémie de Covid-19 pourrait également s'expliquer en partie par une épidémie survenue au centre d'entraînement des légionnaires à Régina.

Mais au-delà des cas humains, il est également primordial d'adopter une **approche intégrée** en considérant les **réservoirs** qui entretiennent la maladie et les **vecteurs** qui la transmettent. En France métropolitaine, le principal **réservoir** de *L. infantum* est canin. Des enquêtes auprès de vétérinaires font état d'une incidence entre

4,6 et 6 cas de leishmaniose pour 1000 chiens par an (19)(20) en France mais les données restent parcellaires. Le CNRL souhaiterait s'employer à développer des collaborations avec des vétérinaires pour mener des enquêtes épidémiologiques complémentaires pour étudier l'évolution de la prévalence de la leishmaniose chez le chien et d'autres réservoirs potentiels comme les lagomorphes. De plus, la possibilité de diffusion environnementale de souches de leishmanies résistantes du fait du traitement de la leishmaniose canine pourrait être étudiée. D'autre part, les **vecteurs** en France métropolitaine sont principalement *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus ariasi* (21) avec un haut risque de transmission de la maladie entre juin et octobre (22). Des modélisations font état d'une possible extension de la zone d'habitat du phlébotome vers le nord due au changement climatique (23). Dans ce contexte, le projet EDEN (Emerging diseases in a changing European environment) visait à fédérer des compétences diverses pour créer de nouveaux modèles prédictifs de propagation des maladies vectorielles dont la leishmaniose (24).

Une nouvelle approche intégrative et interdisciplinaire au sein du CNRL permettrait de créer un réseau partenaire comprenant des spécialistes du réservoir (vétérinaires) comme du vecteur (entomologistes) et d'investiguer des cas de leishmanioses dans les territoires qui en sont normalement indemnes pour éventuellement documenter une extension de la zone d'endémie.

## V – Bibliographie (hors article)

1. CDC (Center for Disease Control and Prevention). Leishmaniasis [Internet]. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>
2. Akhoundi M, Downing T, Votýpka J, Kuhls K, Lukeš J, Cannet A, et al. Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017 Oct;57:1–29.
3. collégiale des enseignants et praticiens hospitalier de Parasitologie et Mycologie médicale (ANOFEL). eANOFEL [Internet]. 2021. Available from: [http://www.eanofel.fr/4daction/w3\\_CatVisu/fr/Articles.html?wCatIDAdmin=6#&panel1-2](http://www.eanofel.fr/4daction/w3_CatVisu/fr/Articles.html?wCatIDAdmin=6#&panel1-2)
4. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. Kirk M, editor. *PLoS ONE*. 2012 May 31;7(5):e35671.
5. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1)
6. Ruiz-Postigo JA, Jain S, Maia-Elkhoury AN, Warusavithana S, Osman M, Lin Z, et al. Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap. *WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD*. 2021;(35):20.
7. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). *Parasitologie et mycologie médicales - Guide des analyses et pratiques diagnostiques*. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2017. 497 p.
8. Haute Autorité de santé (HAS). Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la leishmaniose - Argumentaire. 2017;54.
9. Buffet PA, Rosenthal É, Gangneux J-P, Lightburne E, Couppié P, Morizot G, et al. Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel. *La Presse Médicale*. 2011 Feb;40(2):173–84.
10. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the*

- Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016 Dec 15;63(12):e202–64.
11. Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. LeishMan Recommendations for Treatment of Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis in Travelers, 2014. *J Travel Med*. 2014 Mar 1;21(2):116–29.
  12. Lachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraut F, Buffet P, Gangneux JP, et al. Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013 Jul 18;18(29):20534.
  13. Simon S, Nacher M, Carme B, Basurko C, Roger A, Adenis A, et al. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: revising epidemiology with PCR-RFLP. *Trop Med Health*. 2017 Dec;45(1):5.
  14. Dedet J-P. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: A Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990 Jul 1;43(1):25–8.
  15. Carme B, Aznar C, Pradinaud R. Absence of a proven resurgence of Chagas disease or cutaneous leishmaniasis in French Guiana over the last two decades. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001 Sep;95(6):623–5.
  16. Liautaud B, Kone M, Cabié A, Plumelle Y, Miossec C, Desbois N, et al. First Case of Visceral Leishmaniasis Caused by *Leishmania martiniquensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015 Feb 4;92(2):317–9.
  17. Al-Salem WS, Pigott DM, Subramaniam K, Haines LR, Kelly-Hope L, Molyneux DH, et al. Cutaneous Leishmaniasis and Conflict in Syria. *Emerg Infect Dis*. 2016 May;22(5):931–3.
  18. Carme B, Couppié P, Dufour J, Sainte Marie D, Simon S, Roger A, et al. Climate and Leishmaniasis in French Guiana. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013 Sep 4;89(3):564–9.
  19. Mattin MJ, Solano-Gallego L, Dhollander S, Afonso A, Brodbelt DC. The frequency and distribution of canine leishmaniosis diagnosed by veterinary practitioners in Europe. *The Veterinary Journal*. 2014 Jun;200(3):410–9.

20. Le Rutte EA, van der Wilt LS, Bulstra CA, Nieboer D, Kontoroupi P, de Vlas SJ, et al. Incidence and geographical distribution of canine leishmaniosis in 2016–2017 in Spain and France. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 2021 Jul;25:100613.
21. Rioux J-A, Carron S, Dereure J, Périères J, Zeraia L, Franquet E, et al. Ecology of leishmaniasis in the South of France. 22. Reliability and representativeness of 12 *Phlebotomus ariasi*, *P. perniciosus* and *Sergentomyia minuta* (Diptera: Psychodidae) sampling stations in Vallespir (eastern French Pyrenees region). *Parasite*. 2013;20:34.
22. Alten B, Maia C, Afonso MO, Campino L, Jiménez M, González E, et al. Seasonal Dynamics of Phlebotomine Sand Fly Species Proven Vectors of Mediterranean Leishmaniasis Caused by *Leishmania infantum*. Bates PA, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 22;10(2):e0004458.
23. Fischer D, Moeller P, Thomas SM, Naucke TJ, Beierkuhnlein C. Combining Climatic Projections and Dispersal Ability: A Method for Estimating the Responses of Sandfly Vector Species to Climate Change. Gürtler RE, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Nov 29;5(11):e1407.
24. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008 Feb;451(7181):990–3.

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## Résumé :

### *Introduction*

En France, la leishmaniose est endémique dans la région méditerranéenne, en Guyane française ainsi qu'à un degré moindre dans les Antilles françaises. La dernière étude épidémiologique en France remonte à 2013 et nécessite d'être mise à jour.

### *Objectif*

Cette étude vise à dresser un tableau actualisé de l'épidémiologie des leishmanioses en France métropolitaine et dans les territoires d'Outre-mer.

### *Méthodes*

Les cas de leishmanioses ont été recueillis par notification passive au Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL) à Montpellier de 1998 à 2020 ainsi qu'au centre associé de Cayenne de 2003 à 2020.

### *Résultats*

En France métropolitaine, 517 cas de leishmanioses autochtones, essentiellement viscérales à *Leishmania infantum* (79%), et 1725 cas importés (hors Guyane française), principalement des leishmanioses cutanées contractées au Maghreb, ont été recensés. Un léger déclin au cours du temps avec une incidence maximale de 0,48 cas/100 000 habitants/an en 1999 et un minimum de 0,1 cas/100 000 habitants/an en 2017 a été observé chez les cas autochtones. En revanche, une augmentation des cas importés (de 59,7 cas/an dans les années 2000 à 94,5 cas/an dans les années 2010) a été mise en évidence. En Guyane française, 4126 cas de leishmanioses tégumentaires ont été déclarés de 2003 à 2020. L'incidence moyenne était de 103,3 cas/100 000 habitants/an mais était hautement variable selon les années (de 198 en 2004 à 54 cas/100 000 habitants/an en 2006). En Guadeloupe et Martinique, seulement quelques cas sporadiques ont été notifiés.

### *Conclusion*

A cause d'inquiétudes liées à l'expansion possible de la maladie et d'épidémies survenues dans d'autres pays du sud de l'Europe, la mission de veille sanitaire du CNRL doit être poursuivie et renforcée par une surveillance plus active.

**Mots clefs :** Leishmaniose, épidémiologie, France métropolitaine, Guyane française, Antilles françaises, Centre National de Référence des Leishmanioses, Leishmanioses importées, VIH