

## I. Table des matières

II.	Introduction.....	2
III.	Méthodes.....	4
a.	Schéma de l'étude.....	4
b.	Diagnostic et définition des cas.....	4
c.	Stratégie thérapeutique.....	5
d.	Recueil des données.....	5
e.	Analyses statistiques.....	6
IV.	Résultats.....	6
V.	Discussion.....	12
VI.	Références Bibliographiques.....	16

## **II. Introduction**

La leishmaniose cutanée semble être un problème croissant dans les pays endémiques [1] et parmi les voyageurs [2]. La leishmaniose cutanée du nouveau monde (LCNM), aussi appelée leishmaniose tégumentaire américaine, est endémique dans plusieurs territoires d'Amérique centrale et du sud. En Guyane, un territoire français ultramarin en Amérique du sud situé entre le Suriname et le Brésil, cinq espèces de parasite sont connues pour infecter les humains : *Leishmania guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. lainsoni*, et *L. naiffi* [3]. *L. guyanensis*, une espèce du sous-genre Viannia, est restreinte aux forêts équatoriales du Brésil, de Colombie, du Guyana, du Suriname et de Guyane. C'est l'espèce prédominante en Guyane, impliquée dans presque 90 % des cas de LCNM [3, 4]. Elle est transmise par un phlébotome, *Lutzomyia umbratilis*. Le réservoir principal est le paresseux à deux doigts (*Choloepus didactylus*) [5].

En Guyane, la population militaire est particulièrement exposée aux piqûres infectantes lors des missions répétées en forêt équatoriale visant à contrôler l'orpaillage illégal [6], et encore plus pendant les périodes d'entraînement au Centre d'Entraînement en Forêt Equatoriale (degrés décimaux « Global Positioning System » : 4.281285, -52.157639), un foyer historique de LCNM [7–9]. Les militaires s'entraînent là pendant plusieurs semaines. Ils y sont particulièrement exposés aux piqûres de phlébotomes, aux cours d'activités physiques (incluant l'abattage d'arbres) et lors des nuits passées dans des conditions de vie précaires. En moyenne, une trentaine de cas de LCNM sont déclarés par an à la surveillance épidémiologique des armées, exclusivement pour des militaires français déployés en Guyane.

Chaque année, les fluctuations d'incidence dépendent à la fois des activités militaires pendant les pics saisonniers de transmission parasitaire, qui généralement surviennent pendant la saison des pluies, et d'épidémies occasionnelles, quand les mesures de prévention sont mal appliquées [7–10]. Comme chaque militaire diagnostiqué avec une LCNM devient indisponible pour des missions en forêt profonde, jusqu'à guérison complète. La maladie peut donc impacter fortement la capacité militaire opérationnelle des Forces armées en Guyane. C'est pourquoi le

Service de Santé des Armées est à la recherche de la prise en charge thérapeutique la plus efficace et la plus simple pour limiter ces périodes d'indisponibilités.

Seules quelques études se sont intéressées à l'amélioration du traitement de la LCNM en Guyane [9, 10, 11]. Les taux de succès thérapeutique rapportés varient grandement : de 89 % dans une étude de Nacher *et al.* en 2001 [12] à 58 % dans une étude de Neves *et al.* en 2011 après un premier traitement [13]. Les recommandations thérapeutiques françaises actuelles pour le traitement des LCNM à *L. guyanensis* sont d'utiliser l'iséthionate de pentamidine, par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) [5]. Le choix de la voie d'administration est laissé à l'appréciation du médecin. En pratique, le traitement par voie IM est privilégié dans la grande majorité des cas traités en Guyane [14]. En effet, les populations les plus exposées au parasite sont des migrants, des orpailleurs en situation irrégulière, généralement peu compliantes et qui peuvent être réticentes à être hospitalisées. Le choix de la voie IM permet à la fois des schémas thérapeutiques courts (de 1 à 3 jours) et réalisés en ambulatoire. La voie IV est préférée pour l'administration d'iséthionate de pentamidine aux Etats-Unis et au Canada selon les recommandations récentes de la société de maladies infectieuses d'Amérique (IDSA) et la société américaine de médecine tropicale et d'hygiène (ASTMH), mais sans véritable étude pour justifier ce choix [15]. Ainsi, des données sur l'impact de la voie d'administration de l'iséthionate de pentamidine dans le traitement de la LCNM due à *L. guyanensis* sont nécessaires.

Plusieurs facteurs sont associés à l'échec thérapeutique : la distribution géographique [15], l'espèce de *Leishmania* [15, 16], les paramètres météorologiques [17], la dissémination du parasite, générant des lésions secondaires satellites [12], la multiplicité des lésions [14, 18], le jeune âge [18], le traitement précoce ou retardé [18,19], la durée d'exposition plus courte en région d'endémie [18], l'expression intra-lésionnelle d'interleukin-10 et d'ARNm de Foxp3 [20], et la co-infection VIH [21]. Certains de ces facteurs peuvent sembler paradoxaux et pourraient témoigner d'une mauvaise réponse immunitaire [22].

De plus, *Leishmania guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, et *L. lainsoni* peuvent être infectées par un virus appartenant à la famille des *Totiviridae* : le *Leishmania* RNA virus type 1 (LRV). Il a été découvert en 1988 dans un échantillon

recueilli sur un voyageur revenant du Suriname [23]. Les parasites infectés ont plus tendance à disséminer [14]. Mais surtout, la présence de ce virus dans les leishmanies semble influencer défavorablement la réponse au traitement par l'iséthionate de pentamidine, augmentant le taux d'échec thérapeutique [14, 18, 24, 25].

Le but de la présente étude était d'identifier les facteurs associés à l'échec du traitement par iséthionate de pentamidine dans une série de cas de militaires avec une LCNM à *L. guyanensis* acquise en Guyane française.

### **III. Méthodes**

#### **a. Schéma de l'étude**

Le schéma est une étude observationnelle d'une série de cas. Les prélèvements diagnostiques et les traitements ont été réalisés dans le cadre du soin courant. Les données ont été recueillies avec le consentement des patients. Le critère de jugement était défini comme la guérison du patient, confirmée par l'épithérialisation de la lésion, mesurée six semaines après le début du traitement. L'étude s'est déroulée de décembre 2013 à juin 2016.

#### **b. Diagnostic et définition des cas**

Une stratégie diagnostique complète a été utilisée pour tous les patients en Guyane : examen direct du frottis et deux biopsies intra-lésionnelles au punch pour le diagnostic d'espèce (culture, réaction en chaîne par polymérase (PCR)) et le diagnostic de LRV par PCR transcriptase inverse quantitative [14]. Une analyse par PCR avec polymorphisme de la longueur du fragment de restriction était réalisée sur les cultures parasitaires pour le typage des souches en Guyane [4,11]. Pour les patients diagnostiqués en France métropolitaine après leur retour de Guyane, plusieurs méthodes étaient utilisées [26].

Un cas de leishmaniose était défini comme toute lésion cutanée avec présence de *Leishmania spp.* à l'examen direct du frottis, culture, ou PCR, contractée en Guyane.

### **c. Stratégie thérapeutique**

Le traitement était laissé à l'appréciation du médecin prenant en charge le patient. Le médecin pouvait être un médecin généraliste ou un spécialiste hospitalier. Seuls les traitements des patients infectés par *L. guyanensis* étaient considérés dans l'étude. Ils étaient traités par iséthionate de pentamidine (Pentacarinat, Sanofi-Aventis), IV ou IM. Un flacon de Pentacarinat contient 300 mg de pentamidine diisethionate (171 mg de pentamidine). Le traitement par iséthionate de pentamidine IV consistait en une injection de 4 mg/kg toutes les 48 heures pour un total de trois doses. Le traitement par iséthionate de pentamidine IM était administré en deux injections simultanées dans deux sites différents pour un total de 7 mg/kg.

Tous les patients ont eu une visite de suivi six semaines après le début du traitement.

L'échec thérapeutique était défini comme la persistance de la lésion, sans amélioration six semaines après le traitement, et qui conduisait à un deuxième traitement (même molécule ou changement de molécule).

### **d. Recueil des données**

Les cas étaient déclarés au système de surveillance épidémiologique des armées en Guyane (cas autochtones) et en France métropolitaine (cas importés).

Tous les militaires français déclarés comme ayant eu la leishmaniose en Guyane ou en revenant de Guyane pendant la période d'étude étaient inclus.

Les médecins étaient contactés par téléphone pour recueillir les données sur l'espèce, la présence de LRV, la stratégie thérapeutique et le suivi. Le lieu de contamination présumé, le nombre de lésions, la dissémination - définie comme des lésions secondaires entourant la lésion initiale ou à une certaine distance de celle-ci -, le diamètre de la lésion, le délai entre le diagnostic et le traitement, et les effets secondaires étaient notés.

Seuls les patients infectés par *L. guyanensis* et avec un suivi complet étaient inclus dans l'analyse finale. Ceux infectés avec une autre espèce étaient inclus à visée épidémiologique.

### e. Analyses statistiques

Seuls les patients infectés par *L. guyanensis* et avec un suivi complet étaient inclus dans l'analyse finale. Ceux infectés avec une autre espèce étaient inclus à visée épidémiologique.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS University® (SAS Institute Inc., NC, USA). Etant donné les faibles tailles d'échantillons, le test exact de Fisher était utilisé pour l'analyse univariée. La régression logistique était utilisée pour l'analyse multivariée. Les variables avec un degré de significativité  $p \leq 0,2$  ont été incluses dans le modèle multivarié. Les variables suivantes étaient incluses dans les analyses : âge, nombre de lésions, diamètre des lésions, dissémination, séjour sur un site d'orpaillage clandestin, présence de LRV, délai entre le diagnostic et le traitement, et voie d'administration du traitement.

## IV. Résultats

Quatre-vingt-dix-sept patients étaient inclus (figure 1), 50 en Guyane française et 47 en France métropolitaine. Cinq étaient inclus en 2013, 53 en 2014, 22 en 2015, et 17 en 2016.

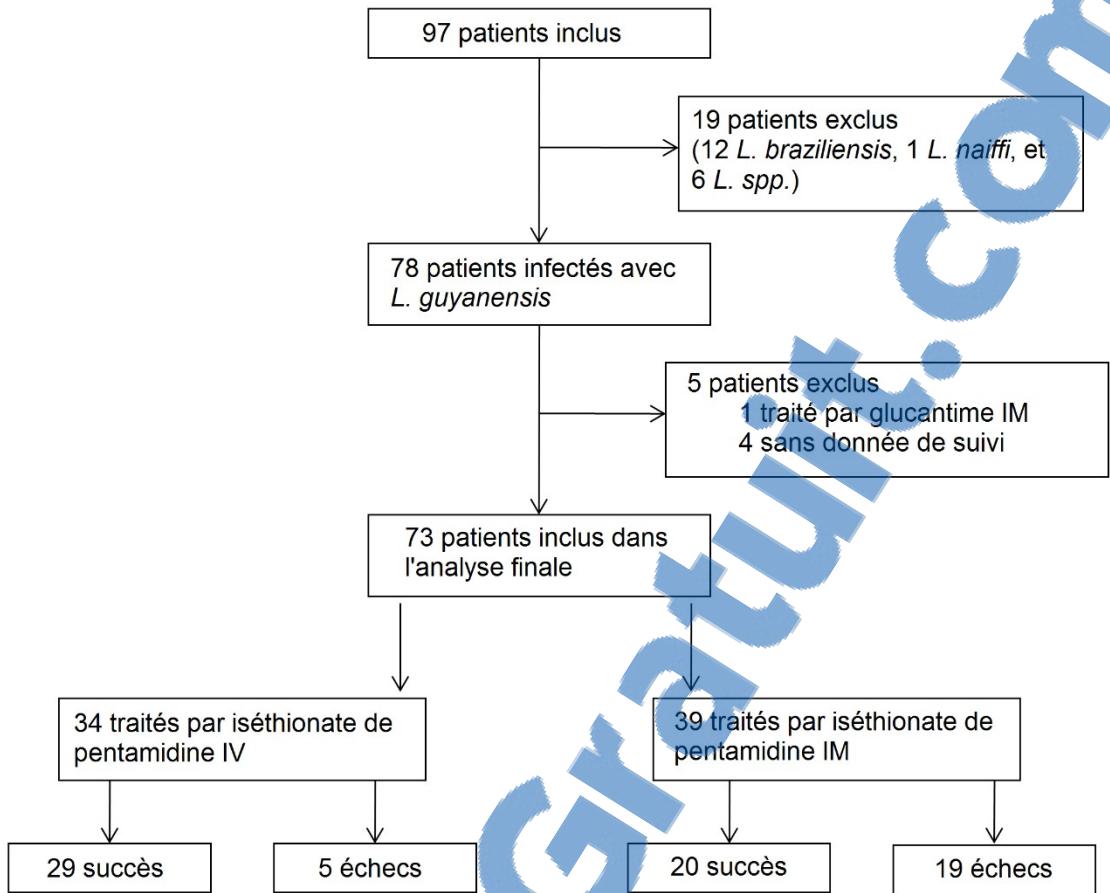


Figure 1. Diagramme de flux des patients avec une leishmaniose tégumentaire américaine (N=97).

Parmi les 91 patients pour lesquels l'identification de l'espèce était disponible, 78 (86%) étaient infectés par *L. guyanensis*, 12 (13%) par *L. braziliensis*, et 1 (1%) par *L. naiffi*.

Les lieux de contamination présumés sont notés sur la figure 2. Le principal lieu de contamination, avec 46 cas, était Régina où se situe le Centre d'Entrainement en Forêt Equatoriale. Les cas dus à *L. braziliensis* étaient principalement distribués sur les sites d'orpaillage autour de Dorlin, Eau-Claire, et Saül.

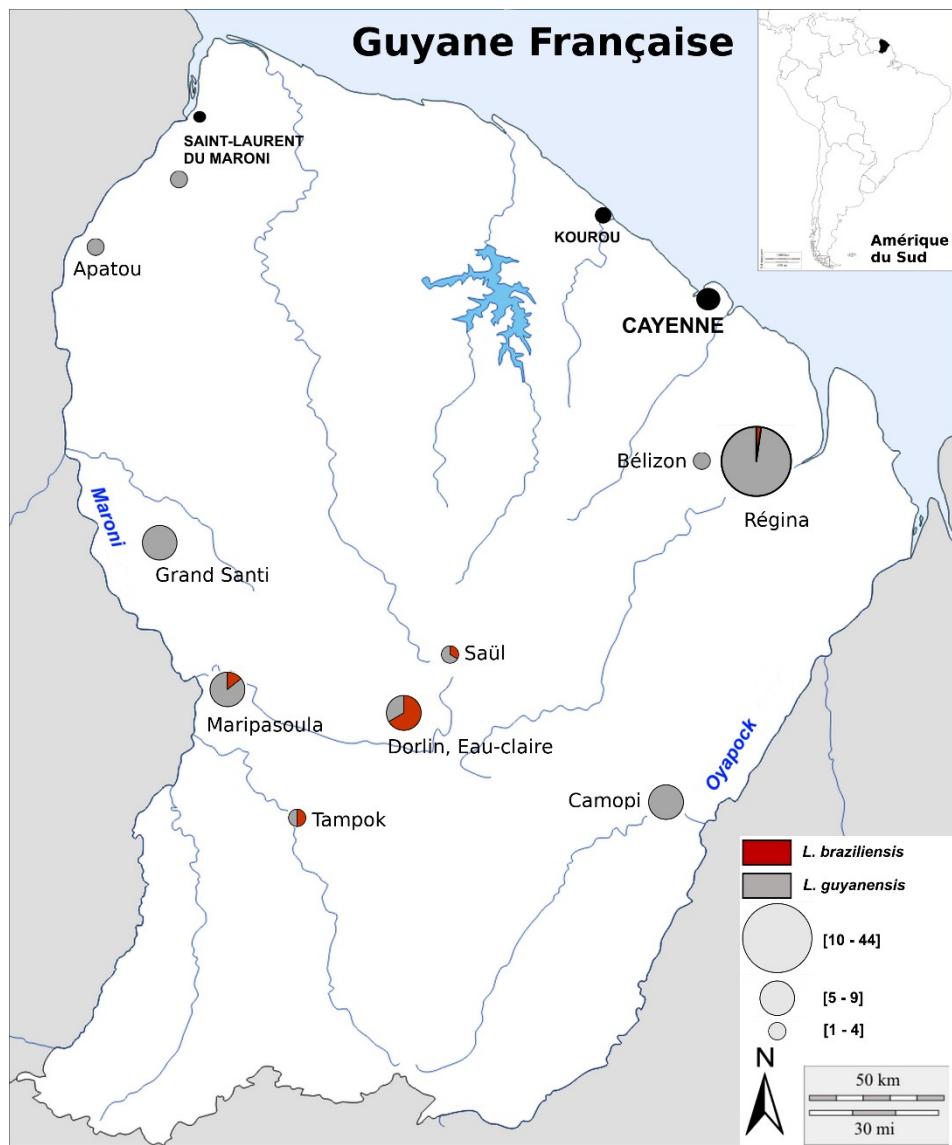


Figure 2. Carte de la Guyane française avec les lieux suspectés de contamination (N=79 avec le lieu déclaré).

Soixante-treize patients infectés par *L. guyanensis* étaient inclus dans l'analyse finale (figure 1). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. L'âge médian était de 28 ans (intervalle interquartile (IIQ) [23-33], minimum (min) 21, maximum (max) 44). Tous les patients sauf un étaient des hommes. Le nombre médian de lésions était de 1 (IIQ [1,0-1,0], min 1,0, max 4,0). La prévalence du LRV était de 84,8% (n = 50). Le délai médian entre le diagnostic et le traitement était de 40 jours (IIQ [27-57], min 5, max 1148).

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec une leishmaniose tégumentaire américaine due à *Leishmania guyanensis* traités par iséthionate de pentamidine (N=73).

Caractéristiques	n (%)
Sexe	
Masculin	72 (98,6)
Féminin	1 (1,4)
Age (années)	
≤ 25	24 (32,9)
> 25	49 (67,1)
Nombre de lésions	
1	59 (80,8)
2	9 (12,3)
3	4 (5,5)
4	1 (1,4)
Diamètre des lésions (mm)	
≤ 10	24 (37,5)
> 10	40 (62,5)
Dissémination	33 (45,8)
Lieu de contamination	
Centre d'Entraînement	41 (56,2)
Autres zones de forêt	32 (43,8)
Présence du <i>Leishmania</i> RNA virus 1	50 (84,8)
Délai entre le diagnostic et le traitement (jours)	
≤ 40	37 (50,7)
> 40	36 (49,3)
Voie d'administration	
IM	39 (53,4)
IV	34 (46,6)
Effets secondaires	
IM	9 (23,1)
IV	12 (35,3)

IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse

Un délai de moins de 40 jours entre le diagnostic et le traitement était significativement associé à l'échec thérapeutique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. La voie d'administration était le seul facteur significativement associé à l'échec thérapeutique en analyses uni et multivariées (tableau 2). La

variable dissémination était forcée dans l'analyse multivariée car elle a été précédemment décrite comme un facteur de risque d'échec thérapeutique [12]. Les patients traités par iséthionate de pentamidine IV avaient de meilleurs taux de réponse que ceux traités par iséthionate de pentamidine IM ( $p = 0,002$ , odds ratio ajusté (ORA) = 0,15, IC 95% [0,04-0,50]). Le taux de succès thérapeutique était de 85,3% (IC 95% [68,9-95,0]) pour l'iséthionate de pentamidine IV et de 51,3% (IC 95% [34,8-67,6]) pour l'iséthionate de pentamidine IM. Le taux de succès global était de 67,1% (IC 95% [55,1-77,7]).

Tableau 2. Déterminants de l'échec du traitement par iséthionate de pentamidine chez les patients avec une leishmaniose cutanée à *L. guyanensis* en Guyane française.

	Analyse univariée					Analyse multivariée			
	N	n	%	ORB	IC 95%	p	ORA	IC 95%	p
Age (années)									
≤ 25	24	6	25,0	1,00					
> 25	49	18	36,7	1,74	0,58-5,19	0,3189			
Nombre de lésions									
1	58	19	32,8	1,00					
>1	15	5	33,3	0,80	0,28-2,31	0,9663			
Diamètre des lésions (mm)									
≤ 10	24	9	37,5	1,00					
> 10	40	13	32,5	0,80	0,28-2,31	0,6840			
Dissémination									
Non	40	12	30,0	1,00			1,00		
Oui	33	12	36,4	1,33	0,50-3,55	0,5650	2,10	0,7-6,4	0,1929
Visite d'un site d'orpaillage clandestin									
Non	44	13	29,5	1,00					
Oui	25	11	44,0	1,87	0,67-5,20	0,2282			
Présence du Leishmania RNA virus 1									
Non	9	2	22,2	1,00					
Oui	50	17	34,0	1,80	0,34-9,65	0,4910			
Délai entre le diagnostic et le traitement (jours)									
≤ 40	37	17	45,9	1,00					
> 40	36	7	19,4	0,28	0,10-0,81	0,0186			
Voie d'administration									
IM	39	19	48,7	1,00			1,00		
IV	34	5	14,7	0,18	0,06-0,57	0,0033	0,15	0,04-0,50	0,0020

n : nombre de patients avec échec thérapeutique ; IC 95% : intervalle de confiance à 95 % ; ORB: odds ratio brut; ORA: odds ratio ajusté

Aucune association n'était mise en évidence entre échec thérapeutique et l'âge, le lieu présumé de contamination, le nombre de lésions, le diamètre des lésions, et la présence de signes dissémination. La présence de LRV n'était pas associée avec l'échec thérapeutique, un nombre plus important de lésions, un diamètre plus important, le lieu présumé de contamination, ou la dissémination (tableau 3).

Tableau 3. Influence de la présence de Leishmania RNA virus 1 (LRV) sur la présentation clinique (analyse univariée) (n=58 testés pour LRV).

Caractéristiques	Présence de LRV n (%)	Absence de LRV n (%)	Valeur p
Nombre de lésions			0,2991
1	42 (84)	8 (88.9)	
2	6 (12)	1 (11.1)	
3	1 (2)	0 (0)	
4	1 (2)	0 (0)	
Diamètre des lésions (mm)			0,2576
≤ 10	17 (39,5)	4 (50)	
> 10	26 (60,5)	4 (50)	
Dissémination	19 (38,8)	6 (66,7)	0,0907

Pour le traitement IM, plusieurs effets secondaires étaient notés : asthénie (2/39), douleurs (1/39), myalgies (1/39), rhabdomyolyse (3/39), dysesthésies (1/39), et tension artérielle basse (1/39). Des effets secondaires connus étaient aussi notés pour le traitement IV : asthénie (2/34), douleurs (1/34), hypoglycémie (2/34), douleur abdominale (1/34), myalgies (1/34), arthralgies (1/34), veinite (1/34), œdème facial (1/34), érythème paroxystique (1/34), éosinophilie (1/34), modification électrocardiographique (1/34), et dyspepsie (1/34).

Après un échec, les traitements de seconde ligne déclarés étaient les suivants : antimoniate de méglumine (Glucantime) local (n=1) et IM (n=4); amphotericine B liposomale IV (n=2); et iséthionate de pentamidine local (n=1), IM (n=6) et IV (n=15).

## V. Discussion

La présente étude montre que l'utilisation de la voie d'administration IM pour l'iséthionate de pentamidine dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* était associée à plus d'échec thérapeutique à six semaines. L'avantage de la stratégie IV pour le patient est évident, étant donné qu'elle a conduit à une guérison plus rapide, d'importance particulière pour une maladie qui peut être esthétiquement incommodante. Elle est aussi bénéfique pour les forces armées, car elle permet de maintenir les militaires en meilleure condition opérationnelle : les militaires avec une leishmaniose cutanée sont interdits de séjour en forêt équatoriale jusqu'à la guérison et ne peuvent pas continuer leurs missions pendant ce temps. De plus, la voie IM est plus douloureuse, en raison de la survenue de rhabdomyolyse, un effet secondaire absent avec l'administration IV [27, 28]. Toutefois, la perfusion IV peut rarement causer un choc anaphylactique, rendant la surveillance médicale post-injection obligatoire [29, 30]. Cet effet secondaire n'a jamais été rapporté avec la pentamidine IM.

Le taux de succès thérapeutique global dans notre étude était inférieur aux taux rapportés dans la littérature [12,31,32]. Le taux de succès de l'iséthionate de pentamidine IM était similaire à celui observé dans l'étude de Neves *et al.* [13]. La baisse d'efficacité de l'iséthionate de pentamidine IM observée dans d'autres études pourrait être inversée par l'utilisation de la voie IV [33] ; une explication possible est que le pic sérique de pentamidine est plus élevé avec cette voie d'administration.

Aucun des facteurs de risque de mauvaise réponse au traitement précédemment décrits n'était retrouvé dans notre étude. En particulier, nous n'avons pas trouvé d'association entre l'échec thérapeutique et la présence de LRV, contrairement à Bourreau *et al.* [14]. Même si cela peut paraître intrigant à première vue, cette différence peut facilement être expliquée, nous avons défini l'échec thérapeutique comme l'absence de réponse à un cycle de traitement, alors que Bourreau *et al.* l'ont défini comme l'absence de réponse à deux cycles de traitement. En 2005, dans une étude portant sur des militaires français contaminés en Guyane française qui ont subi un échec thérapeutique, les patients (n=7) étaient guéris avec quatre injections IV de

pentamidine [34]. De plus, le système immunitaire de l'hôte n'a pas été étudié, et les populations incluses dans notre étude et dans celle de Bourreau *et al.* étaient différentes, une influence de ce facteur ne peut pas être exclue. Une autre explication est que notre étude a pu manquer de puissance statistique pour montrer l'influence du LRV.

Un délai plus important entre le diagnostic et le traitement est associé à moins d'échec thérapeutique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Ceci est expliqué par la colinéarité avec la voie d'administration. On peut penser que plus de patients avec un délai plus important entre le diagnostic et le traitement ont été traités en France métropolitaine, où l'utilisation de l'iséthionate de pentamidine IV est plus commune.

Notre étude constitue également une mise à jour sur l'épidémiologie de la leishmaniose en Guyane française. *Leishmania guyanensis* représente 86% des cas là-bas, une proportion similaire à ce qui est rapporté dans la littérature [3, 4, 35]. A cause des missions conduites en forêt équatoriale, les militaires sont exposés aux mêmes parasites que les orpailleurs clandestins. La distribution des cas était intéressante. Les cas dus à *Leishmania braziliensis* étaient distribués sur les sites d'orpaillages autour de Dorlin, Eau-Claire, et Saül et le parasite a pu être introduit en Guyane par des individus entrant illégalement du Brésil pour l'orpaillage. Le Centre d'Entraînement en Forêt Equatoriale à Régina est un foyer historique de leishmaniose cutanée en Guyane française pour les militaires. C'est pour cela qu'il n'était pas surprenant que la plupart des contaminations aient eu lieu à cet endroit. En comparant à la carte dans l'étude de Ginouvès *et al.* [36], les lieux de contamination dans notre étude sont limités aux endroits où les militaires étaient localisés ou déployés pour des missions ou des entraînements. Ainsi, moins de lieux de contamination étaient représentés. Cependant, le foyer principal est Régina dans les deux études, et les résultats globaux de distributions des cas sont similaires.

Les limites de notre étude sont principalement dues à son schéma. L'étude d'une série de cas n'apporte qu'un faible de preuve. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas annuels observés dans les armées, l'inclusion du nombre de sujets nécessaires pour un essai contrôlé randomisé n'était pas envisageable sur la période d'étude. Nous avons par ailleurs eu plusieurs perdus de vue, tous avaient été traités par iséthionate de pentamidine IV. Même si la déclaration de la leishmaniose

cutanée est réglementaire dans les armées, une sous-déclaration est toujours possible. Toutefois, il est improbable que le diagnostic ait été manqué, car tous les militaires reçoivent une information sur les risques sanitaires locaux avant d'être déployés en Guyane, et la leishmaniose cutanée occupe une place importante. Notre population reste spécifique et non représentative de la population générale exposée à la LCNM, en particulier parce que seuls les militaires en bonne santé peuvent être déployés outre-mer, ce qui peut changer la réponse de l'hôte au parasite. Une autre limite est que notre étude était restreinte à la Guyane et que les résultats ne peuvent pas être extrapolés à d'autres lieux, étant donné qu'il est connu que la localisation géographique peut influencer la réponse thérapeutique [15].

En résumé, l'utilisation d'iséthionate de pentamidine IM administré sur un seul jour dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* est associée à plus d'échecs thérapeutiques que l'iséthionate de pentamidine IV. Selon nos données, l'iséthionate de pentamidine IV devrait être le traitement préférentiel de la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis*, la voie IM étant réservée pour les situations où la perfusion IV et la surveillance médicale ne sont pas disponibles ou possibles. Des études confirmatoires, notamment dans d'autres pays, sont nécessaires. Cela pourrait aussi être utile de conduire une autre étude sur le protocole IM consistant en deux injections simultanées dans deux sites différents pour un total de 7 mg/kg d'iséthionate de pentamidine répété une fois à 48 heures.

Ce travail a reçu le soutien du Service de Santé des Armées.

Les positions exprimées dans cet article ne sont que les points de vue des auteurs et ne doivent pas être considérées comme le point de vue officiel du Service de Santé des Armées français.

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt.

Ce travail a été publié dans la littérature scientifique sous la référence suivante : Christen J-R, Bourreau E, Demar M, Lightburn E, Couppié P, Ginouvès M, et al. Use of the intramuscular route to administer pentamidine isethionate in *Leishmania guyanensis* cutaneous leishmaniasis increases the risk of treatment failure. *Travel Med Infect Dis.* 2018.

## VI. Références Bibliographiques

- [1] Karimkhani C, Wanga V, Coffeng LE, Naghavi P, Dellavalle RP, Naghavi M. Global burden of cutaneous leishmaniasis: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016;16:584–91.
- [2] Schwartz E, Hatz C, Blum J. New world cutaneous leishmaniasis in travellers. *Lancet Infect Dis* 2006;6:342–9.
- [3] Dedet J-P, Carme B, Desbois N, Bourdoiseau G, Lachaud L, Pratlong F. Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer. *Presse Med* 2013;42:1469–81.
- [4] 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;45:5.
- [5] 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. *Presse Med* 2011;40:173–84.
- [6] Rotureau B, Joubert M, Clyti E, Djossou F, Carme B. Leishmaniasis among gold miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1169–70.
- [7] Berger F, Romary P, Brachet D, Rapp C, Imbert P, Garrabé E, et al. Épidémie de leishmaniose cutanée chez des militaires de retour de mission en Guyane. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006;54:213–21.
- [8] Banzet S. Leishmaniose cutanée chez les militaires en opération en Guyane française. *Med Trop* 2000;60:297–302.
- [9] Lightburn E, Meynard JB, Morand JJ, Garnotel E, Kraemer P, Hovette P, et al. Surveillance épidémiologique des leishmanioses tégumentaires en Guyane. Synthèse de données militaires sur 10 ans. *Med Trop* 2002;62:545–53.
- [10] Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppié P, Clyti E, Guibert P, et al. Seasonal fluctuations of incubation, healing delays, and clinical presentation of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *J Parasitol* 2001;87:1495–8.
- [11] Simon S, Veron V, Carme B. *Leishmania spp.* identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis and its applications in French Guiana. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66(2):175–80.
- [12] Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppié P, Clyti E, Guibert P, et al. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in

the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Ann Trop Med Parasitol 2001;95:331–6.

[13] Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Júnior RM, Guerra JA, Ferreira LC , et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. An Bras Dermatol 2011;86:1092–101.

[14] Bourreau E, Ginouves M, Prévot G, Hartley MA, Gangneux JP, Robert-Gangneux F, et al. Presence of *Leishmania* RNA Virus 1 in *Leishmania guyanensis* increases the risk of first-line treatment failure and symptomatic relapse. J Infect Dis 2016;213:105–11.

[15] Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weintraub 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;63:1539–57.

[16] Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macêdo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. Am J Trop Med Hyg 2001;65:456–65.

[17] Nacher M, Couppié P, Carme B, Clyti E, Sainte Marie D, Guibert P, et al. Influence of meteorological parameters on the clinical presentation of cutaneous leishmaniasis in French Guiana and on the efficacy of pentamidine treatment of the disease. Ann Trop Med Parasitol 2002;96:773–80.

[18] Adaui V, Lye L-F, Akopyants NS, Zimic M, Llanos-Cuentas A, Garcia L, et al. Association of the endobiont double-stranded RNA Virus LRV1 with treatment failure for human leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Peru and Bolivia. J Infect Dis 2016;213:112–21.

[19] Machado P, Araújo C, Da Silva AT, Almeida RP, D'Oliveira Jr A, Bittencourt A, et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. Clin Infect Dis 2002;34:E69-73.

[20] Bourreau E, Ronet C, Darsissac E, Lise M-C, Marie DS, Clity E, et al. In leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* infection, distinct intralesional interleukin-10 and Foxp3 mRNA expression are associated with unresponsiveness to treatment. J Infect Dis 2009;199:576–9.

- [21] Couppié P, Clyti E, Sobesky M, Bissuel F, Del Giudice P, Sainte-Marie D, et al. Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and non-HIV-infected patients in French Guiana. *Br J Dermatol* 2004;151:1165–71.
- [22] Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis* 2008;46:223–31.
- [23] Tarr PI, Aline RF, Smiley BL, Scholler J, Keithly J, Stuart K. LR1: a candidate RNA virus of *Leishmania*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:9572–5.
- [24] Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, et al. *Leishmania* RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* 2011;331:775–8.
- [25] Hartley M-A, Ronet C, Zanger H, Beverley SM, Fasel N. *Leishmania* RNA virus: when the host pays the toll. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:99.
- [26] Van der Auwera G, Bart A, Chicharro C, Cortes S, Davidsson L, Di Muccio T, et al. Comparison of *Leishmania* typing results obtained from 16 European clinical laboratories in 2014. *Euro Surveill* 2016;21.
- [27] Delobel P, Pradinaud R. Rhabdomyolysis associated with pentamidine isethionate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1319–20.
- [28] Lieber-Mbomeyo A, Lipsker D, Miléa M, Heid E. Rhabdomyolyse induite par l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) lors du traitement d'une leishmaniose cutanée : 2 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:50–2.
- [29] Levy ER, Musick L, Zinter MS, Lang T, Cowan MJ, Weintrub PS, et al. Safe and Effective Prophylaxis with Bimonthly Intravenous Pentamidine in the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:135–41.
- [30] DeMasi JM, Cox JA, Leonard D, Koh AY, Aquino VM. Intravenous pentamidine is safe and effective as primary pneumocystis pneumonia prophylaxis in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:933–6.

- [31] Roussel M, Nacher M, Frémont G, Rotureau B, Clyti E, Sainte-Marie D, et al. Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Ann Trop Med Parasitol 2006;100:307–14.
- [32] Lightburn E, Morand JJ, Meynard JB, Kraemer P, Chaudier B, Pages F, et al. Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par iséthionate de pentamidine à fortes doses. Med Trop 2003;63:35–44.
- [33] van der Meide WF, Sabajo LO, Jensema AJ, Peekel I, Faber WR, Schallig HD, et al. Evaluation of treatment with pentamidine for cutaneous leishmaniasis in Suriname. Int J Dermatol 2009;48:52–8.
- [34] Gangneux JP, Sauzet S, Donnard S, Meyer N, Cornillet A, Pratlong F, et al. Recurrent American cutaneous leishmaniasis. Emerg Infect Dis 2007;13:1436–8.
- [35] Desjeux P, Dedet JP. Isoenzyme characterization of 112 *Leishmania* isolates from French Guiana. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989;83:610–2.
- [36] Ginouvès M, Simon S, Bourreau E, Lacoste V, Ronet C, Couppié P, et al. Prevalence and Distribution of *Leishmania* RNA Virus 1 in *Leishmania* parasites from French Guiana. Am J Trop Med Hyg 2016;94:102–6.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

**Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.** Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.** Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverais l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.** Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○  
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS  
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL  
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS  
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE  
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT  
INTREPIDE ET MAGNANIME  
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI  
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

---

BARON PERCY  
CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE  
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○



## Résumé

### Introduction

La leishmaniose cutanée du nouveau monde (LCNM) peut être rencontrée en Guyane et dans plusieurs autres territoires d'Amérique Centrale et du Sud. *Leishmania guyanensis* représente environ 90 % des cas en Guyane et est traitée par iséthionate de pentamidine administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. La population militaire est particulièrement exposée en raison des missions répétées en forêt équatoriale. Le but de cette étude était d'identifier les facteurs associés à l'échec du traitement par iséthionate de pentamidine dans une série de militaires avec une LCNM à *L. guyanensis* acquise en Guyane.

### Méthode

Tous les militaires français déclarés comme ayant acquis une leishmaniose en Guyane française de décembre 2013 à juin 2016 ont été inclus.

### Résultats

Soixante-treize patients infectés par *L. guyanensis* ont été inclus dans l'analyse finale. Les patients traités par iséthionate de pentamidine intraveineuse (IV) avaient de meilleurs taux de réponse que ceux traités par iséthionate de pentamidine intramusculaire (IM) ( $p = 0,002$ , odds ratio ajusté (ORA) = 0,15, intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) [0,04-0,50]). Le taux de succès thérapeutique était de 85,3% (IC 95% [68,9-95,0]) pour l'iséthionate de pentamidine IV et de 51,3% (IC 95% [34,8-67,6]) pour l'iséthionate de pentamidine IM.

### Conclusion

L'utilisation de l'iséthionate de pentamidine par voie IM pour le traitement de la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* est associée à plus d'échecs thérapeutiques qu'avec l'iséthionate de pentamidine par voie IV.

Mots clés : Guyane française ; personnel militaire ; *Leishmania guyanensis* ; Pentacarinat ; intraveineuse