



HAL
open science

L'utilisation de la voie intramusculaire pour administrer l'iséthionate de pentamidine dans la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* augmente le risque d'échec thérapeutique

Jacques-Robert Christen

► To cite this version:

Jacques-Robert Christen. L'utilisation de la voie intramusculaire pour administrer l'iséthionate de pentamidine dans la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* augmente le risque d'échec thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02413582

HAL Id: dumas-02413582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02413582>

Submitted on 16 Dec 2019

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.

L'utilisation de la voie intramusculaire pour administrer l'iséthionate de pentamidine dans la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* augmente le risque d'échec thérapeutique

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 4 Juin 2018

Par Monsieur Jacques-Robert CHRISTEN

Né le 23 juin 1988 à Croix (59)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) RANQUE Stéphane	Assesseur
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce SIMON Fabrice	Assesseur
Monsieur le Docteur POMMIER DE SANTI Vincent	Directeur

L'utilisation de la voie intramusculaire pour administrer l'iséthionate de pentamidine dans la leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* augmente le risque d'échec thérapeutique

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 4 Juin 2018

Par Monsieur Jacques-Robert CHRISTEN

Né le 23 juin 1988 à Croix (59)

Élève de l'École du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'École de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe	Président
Monsieur le Professeur ROSSI Pascal	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) RANQUE Stéphane	Assesseur
Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce SIMON Fabrice	Assesseur
Monsieur le Docteur POMMIER DE SANTI Vincent	Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

ECOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général inspecteur Jean-Didier CAVALLO

Directeur de l'Ecole du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Commandeur dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin général Humber BOISSEAUX

Directeur adjoint de l'Ecole du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ALPHONSE LAVERAN

A Monsieur le médecin général inspecteur Michel GUISSET

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran

Chevalier de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin chef des services Fabrice SIMON

Chef du pôle Formation Enseignement Recherche

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

A nos membres du jury

Monsieur le Professeur J-C. LAGIER

Vous nous faites le grand honneur d'assurer la présidence de notre jury. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur P. ROSSI

Vous nous faites le grand plaisir et honneur de siéger dans ce jury. Veuillez recevoir notre gratitude et notre respect.

Monsieur le Docteur S. RANQUE

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury. Nous vous prions d'accepter l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur F. SIMON

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury. En plus de vos enseignements et de votre soutien sans faille, vous avez su nous entourer des bonnes personnes. Nous vous prions de croire en notre profond respect.

Monsieur le Docteur V. POMMIER DE SANTI

C'est avec honneur et respect que nous vous comptons parmi les membres de notre jury. Nous vous remercions pour votre patience, votre pédagogie, et votre vision, pour ce travail et pour tous les autres. Nous vous prions de croire en notre grande reconnaissance.

Remerciements

A Monsieur le médecin en chef Sébastien Briolant.

Aux co-auteurs.

A toutes les personnes impliquées dans ce travail.

A Monsieur le Docteur Philippe Kraemer.

A Madame le médecin en chef Hélène Savini.

A Madame le médecin principal Emilie Javelle.

A Monsieur le médecin des armées Erwan Le Dault.

Aux équipes paramédicales et médicales qui m'ont accueilli tout au long de mon internat.

A tous les autres.

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 (*Choleopus 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 compliants et qui peuvent être réticents à être hospitalisés. 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'épithélialisation 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.

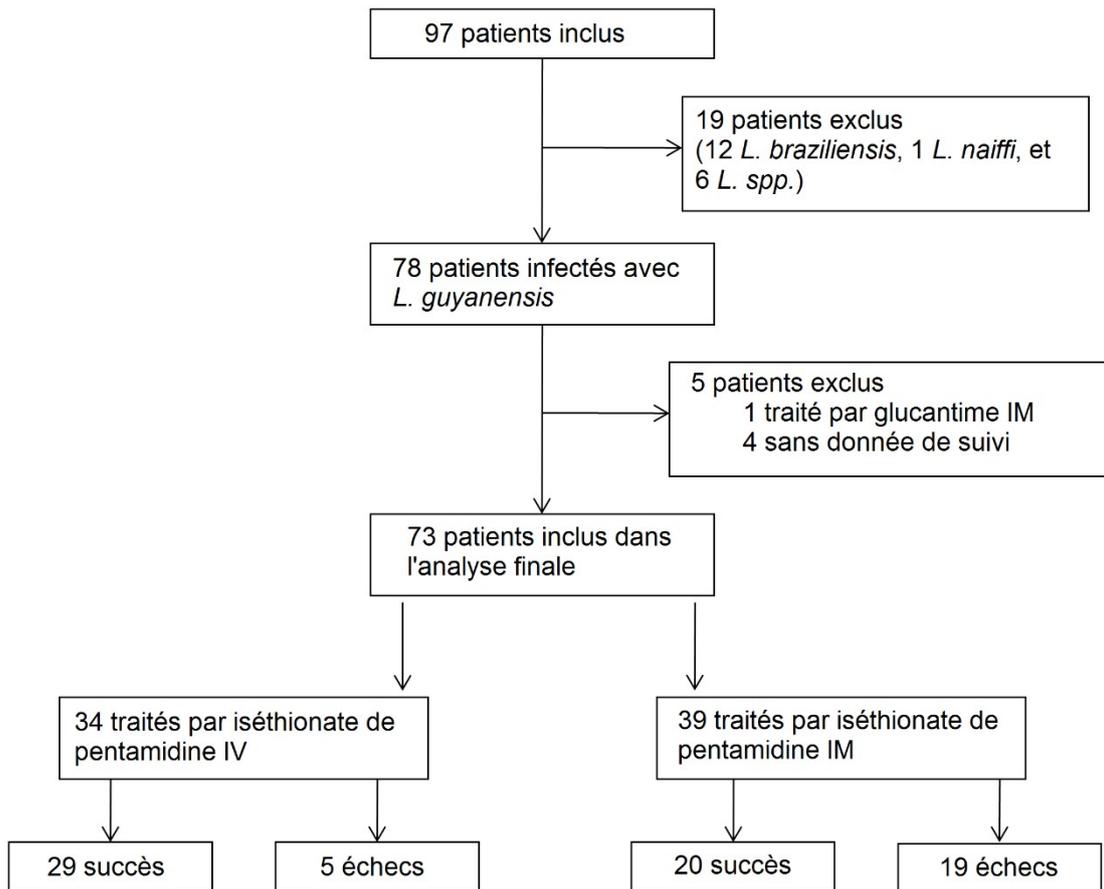


Figure 1. Diagramme de flux des patients avec une leishmaniose tégumentaire américaine (N=97).

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.

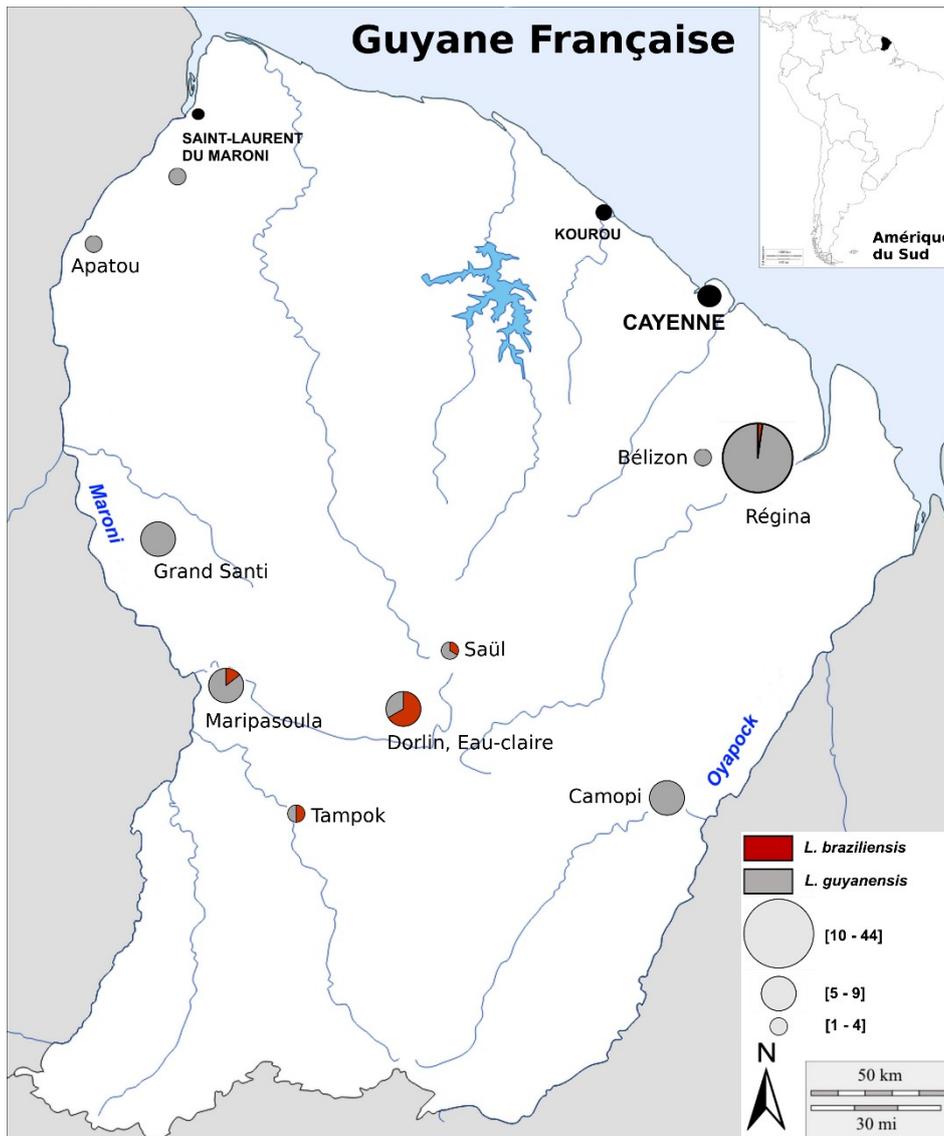


Figure 2. Carte de la Guyane française avec les lieux suspectés de contamination (N=79 avec le lieu déclaré).

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.

	N	n	%	Analyse univariée			Analyse multivariée		
				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); amphotéricine 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 inconfortable. 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'orpillages 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'orpillage. 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'une faible 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, 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;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] Adai 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, Zangger 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 mœurs.

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

Je préserverai 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) avait 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