



HAL
open science

Leishmaniose cutanée en Guyane : mise à jour épidémiologique et étude des facteurs de risque environnementaux

Rémi Loiseau

► **To cite this version:**

Rémi Loiseau. Leishmaniose cutanée en Guyane : mise à jour épidémiologique et étude des facteurs de risque environnementaux. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02500107

HAL Id: dumas-02500107

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02500107>

Submitted on 5 Mar 2020

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE

2019

HYACINTHE BASTARAUD

**Leishmaniose Cutanée en Guyane Française, mise à jour
épidémiologique et étude des facteurs de risque
environnementaux**

**Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana, an epidemiological update and a study of
environmental risk factors**

Etude prospective menée en Guyane sur la période Octobre 2017-Juin 2018

THESE

Présentée et soutenue publiquement au Centre Hospitalier de Cayenne

Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 1^{er} février 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Rémi LOISEAU

Examineurs de la thèse :

M COUPPIE Pierre

Professeur, Président

Mme PIERRE-DEMAR Magalie

Professeur

M DJOSSOU Félix

Professeur

Mme MELZANI Alessia

Docteur en Médecine

M BLAIZOT Romain

Docteur en Médecine, directeur de thèse

« C'est pas parce qu'ils sont nombreux à avoir tort qu'ils ont raison ! »

- Coluche

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi

Physiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 19 44 99

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophtalmologie
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 21 01
 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 73 27 27

André CABIE

Maladies Infectieuses
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie
Hygiène hospitalière
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 12 80

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 96 55 24 24

Annie LANNUZEL

Neurologie
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Anesthésie-Réanimation
 CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
 Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologue
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 0690 39 56 28

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
Cabinet libéral au Gosier
Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0696 38 05 20

VENISSAC Nicolas

**Chirurgie Thoracique
Et cardiovasculaire**
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0696 03 86 87

DJOSSOU Félix

**Maladies Infectieuses
Et tropicales**
CH de CAYENNE
Tél : 0694 20 84 20

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
CH de CAYENNE
Tel : 06 94 97 80 48

Karim FARID

Médecine Nucléaire
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

Epidémiologie Economie de la Santé
CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 00

TABUE TEGUO Maturin

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
Du vieillissement**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0690 30 85 04

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale

Tél : 0596 56 13 23

CARRERE Philippe

Médecine Générale

Tél : 0690 99 99 11

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte

Endocrinologie

CHU DE GUADELOUPE

Tel : 05 90

CHAUMONT Hugo

Neurologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 90

BUTORI Pauline

ORL

BONIFAY Timothée

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0590 89 14 50

Médecin Générale

CHU de Cayenne Croix rouge

Tel : 06 90 99 99 11

Médecine Interne

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 55

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 96 26 27 33

RENARD Guillaume

CHEVALLIER Ludivine

Chirurgie Générale et VIS

CH de CAYENNE

Tel : 06 70 86 88 91

Maladies Infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 20 60 31 36

SYLVESTRE Emmanuelle

POUY Sébastien

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 66 44 56 15

HUYGHUES DES ETAGES Gunther

ORL

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0590

HENNO Florent

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de GUADELOUPE

Tel : 06 37 85 15 28

PASQUIER Jérémie

Maladies Infectieuses maladies Tropicales

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 90 93 46 16

MONFORT Astrid

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72

PERROT Emmanuel

Urologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90

JEREMIE Jean-Marc

Psychiatrie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

TRAMIER Ambre

Gynécologie Obstétrique

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0590 89 19 89

SAINTE-ROSE Vincent

Parasitologie
CH de Cayenne
Tel : 05 90

ROLLE Amélie

Anesthésie-Réanimation
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90

CARPIN Jamila

Médecine Générale
Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane
Tel : 0690 72 12 04

PLACIDE Axiane

Médecine Générale
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0690 30 75 19

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale
CH de CAYENNE
Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain

Dermatologie
CH de CAYENNE
Tel : 0694 08 74 46

PARSEMAIN Aurélie

ORL
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0694 08 74 46

DUDOUIT Sylvain

Chirurgie Orthopédique
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0596

Remerciements

Au Professeur Pierre Couppie, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, pour tout ce qu'il représente pour l'Internat Antilles-Guyane.

Au Professeur Magalie Pierre-Demar, pour avoir accepté d'être membre du jury.

Au Professeur Félix Djossou, pour avoir dirigé les indispensables enseignements de maladies infectieuses lors de mon semestre aux urgences du CHAR, pour avoir accepté d'être membre du jury.

Au Docteur Alessia Melzani, pour Vieux-Fort, Petit-Bourg, Cayenne, faire partie du jury est une belle continuation.

Au Docteur Romain Blaizot, pour ton expertise, la direction de cette thèse et notre relation horizontale, complémentaire et synergique.

A mes parents, pour me supporter encore depuis 29 ans, vous êtes mes modèles.

A ma sœur, ma deuxième mère. **A Sylvain et leurs 3 monstres** : Loulou, Martin, Emilie

A mon frère, sur qui je peux être sûr de compter si j'en ai vraiment besoin.

A la mafia Jonville, qui a encore de belles années devant elle.

Aux têtes blondes et à la place ronde, l'âme de la Pévèle, les plus belles années qui continuent.

A la team du grand gourou Guillaume Leconte, merci de nous montrer la voie.

A Roméo et Saül, mes frères Guadeloupéens.

Aux Guadeloupéens et aux Guyanais, pour leur accueil et tout ce qu'ils m'apprennent.

A l'équipe des Urgences de Roubaix, pour toutes mes erreurs d'externe que vous avez rattrapées, ça devait être drôle...

A l'équipe des Urgences de Cayenne, sacré semestre.

Aux Médecins qui m'ont fait comprendre ce qu'était le compagnonnage médical : Mon père, Dr Ibrahima Claude Touré, Dra de Anda, Dr Fahed Zaïri, Dr Pamart, Dr Di Costanzo, Dr Carrere, Julien, Ali

Table des matières

1.	Résumé en français	12
2.	Résumé en anglais.....	13
3.	Introduction	14
a.	La leishmaniose dans le monde.....	14
b.	La leishmaniose cutanée du nouveau monde	23
c.	La leishmaniose cutanée en Guyane Française	26
i.	Historique	26
ii.	Epidémiologie	30
iii.	Méthodes de diagnostic.....	30
iv.	Traitement	33
v.	Mise à jour des données	35
vi.	Bibliographie.....	37
4.	Contribution des auteurs.....	40
5.	Statut de l'article.....	41
6.	Manuscrit de l'article en anglais	42
	Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana, an epidemiological update and a study of environmental risk factors.....	42
	Abstract:	44
	Introduction	45
	Methods	46
	Results	47
	Discussion	50
	Conclusion	55
	References	55
	Aknowledegements	59
	Tables	60
	Legends and figures	63
7.	Conclusions : implication de cette étude pour la pratique en Guyane.....	65
8.	Annexes	68

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

LCA : Leishmaniose Cutanée américaine

LC : Leishmaniose Cutanée

CHC : Centre Hospitalier de Cayenne

CHOG : Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais

CDPS : Centres Délocalisés de Prévention et de Soins

CNRL : Centre National de Référence des Leishmanioses

WHO : World Health Organization

ACL : American Cutaneous Leishmaniasis

HIV : Human Immunodeficiency Virus

PCR : Polymerase Chain Reaction

1. Résumé en français

Contexte : La leishmaniose cutanée américaine (LCA) est endémique en Guyane française. Son épidémiologie évolue, notamment en raison de l'immigration, de l'anthropisation des espaces naturels et des nouvelles méthodes de détection. Notre premier objectif était de mettre à jour les données cliniques et épidémiologiques de cette pathologie. Notre deuxième objectif était de rechercher des facteurs de risque ethniques, géographiques et comportementaux de la LCA.

Méthodes : Cette étude a été menée à l'hôpital général de Cayenne et dans les 10 centres de santé en régions isolées, d'octobre 2017 à juin 2018. Les patients suspects de leishmaniose cutanéomuqueuse ont été inclus en cas de frottis positif. Les cultures avec MALDI-TOF et PCR-RFLP ont été utilisées pour l'identification des espèces.

Résultats : Cent vingt-trois patients répondaient aux critères d'inclusion. Parmi les patients, 41% des cas impliquaient des chercheurs d'or brésiliens, 58% avaient entre 16 et 40 ans et 69% étaient des hommes. Une proportion importante de patients vivait dans des maisons en bois traditionnelles (51%). Les patients vivant dans les villes côtières étaient généralement infectés lors de voyages dans la forêt primaire (60% d'entre eux) ou au cours de loisirs (57%) et avaient un délai de diagnostic plus court que les travailleurs de l'arrière-pays. Parmi les facteurs de risque environnementaux, la présence d'une source d'eau (40%) et de chiens autour des maisons (40%) ont été fréquemment rapportés. *Leishmania guyanensis* représentait 80% des cas, suivie de *Leishmania braziliensis* (6%), *Leishmania naiffi* (2%) et *Leishmania amazonensis* (1%).

Conclusions : Ces résultats montrent comment l'extraction de l'or et les voyages dans la forêt primaire représentent des situations à haut risque pour la LCA en Guyane française. Une étude plus vaste devrait étudier l'importance du logement, des chiens et des sources d'eau en tant que facteurs de risque.

2. Résumé en anglais

Abstract:

Background: American cutaneous Leishmaniasis (ACL) is endemic in French Guiana. Its epidemiology is evolving, notably due to immigration, anthropization of natural areas and new detection methods. Our first objective was to update clinical and epidemiological data for this pathology. Our second objective was to look for ethnical, geographical and behavioural risk factors of ACL.

Methods: This study was conducted in the Cayenne General Hospital and its 10 health centres for remote areas, from October 2017 to June 2018. Patients with suspicion of mucocutaneous leishmaniasis were included in case of positive smear. Culture with MALDI-TOF and PCR-RFLP were used for species identification.

Results: One hundred and twenty-three patients met the inclusion criteria. Among them, 41% cases involved Brazilian gold miners, 58% were between 16 and 40 years old, 69% were male. A large proportion of patients lived in traditional wooden houses (51%). Patients living in coastal towns were usually infected during trips to the primary forest (60% of them) or leisure activities (57%) and had a shorter time to diagnosis than workers of the hinterland. Among environmental risk factors, presence of a water spring (40%) and dogs around houses (40%) were frequently reported. *Leishmania guyanensis* represented 80% cases, followed by *Leishmania braziliensis* (6%), *Leishmania naiffi* (2%) and *Leishmania amazonensis* (1%).

Conclusions: These results show how goldmining and trips to the primary forest represent high-risk situations for ACL in French Guiana. A larger study should investigate the importance of housing, dogs and water sources as risk factors.

3. Introduction

a. La leishmaniose dans le monde

Les maladies tropicales négligées, telles que définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sont des pathologies transmissibles présentes dans 149 pays tropicaux et subtropicaux, concernant plus d'un milliard de personnes. Elles sont caractérisées par leur lien avec la pauvreté, le manque de développement et le peu de ressources financières allouées à leur lutte. La leishmaniose en fait partie. (1,2)

Cette maladie est connue dans le monde depuis le 23 mai 1903. Son nom est lié au découvreur de ce parasite : Sir William Boog Leishman. Sa publication en 1903 est issue de l'observation d'un frottis de rate de soldat décédé en Inde en 1900, infectée par un parasite du genre *Leishmania*. (3)

Il existe plus de 20 espèces de *Leishmania* réparties dans le monde. La transmission se fait de l'animal (réservoir) vers l'homme (hôte) via une pique de phlébotome (vecteur) infecté par le parasite. Pour certaines espèces l'homme peut être à la fois réservoir et hôte.

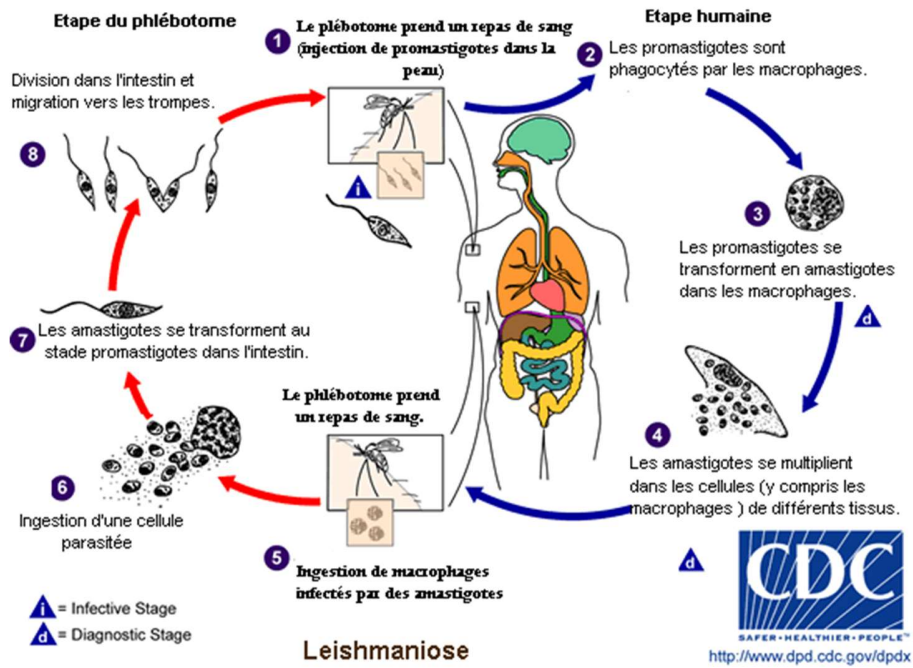


Figure 1 : cycle du parasite en considérant l'homme comme réservoir et hôte



Figure 2 : Phlébotome observé à la loupe binoculaire, X 40

En fonction des espèces de leishmanies, il existe plus de 70 réservoirs autour du monde et 90 vecteurs différents. L'épidémiologie varie en fonction des caractéristiques d'espèces, de l'écologie des sites de transmission et des comportements humains.

Trois atteintes cliniques sont possibles :

- La forme viscérale, souvent létale en l'absence de traitement.
- La forme cutanée, qui est la plus commune, non létale.



Figure 3 : Leishmaniose Cutanée Américaine avec son ulcère sec typique



Figure 4 : Leishmaniose cutanée non ulcérée, papules sporotrichoïdes



Figure 5 : Leishmaniose Cutanée Disséminée



Figure 6 : Leishmaniose cutanée avec dissémination par voie lymphangitique

La forme cutanéomuqueuse, potentiellement grave, au préjudice esthétique et social marqué.

Sept cent mille à 1 000 000 de nouveaux cas surviennent tous les ans. Entre 20 000 et 30 000 décès sont imputables la leishmaniose, essentiellement viscérale, chaque année dans le monde (1).

Quatre-vingt-quinze pour cent des cas de leishmaniose cutanée (LC) surviennent en Amérique du Sud, dans le Bassin Méditerranéen, au Moyen Orient et en Asie Centrale. (1) La

répartition des leishmanioses cutanées et viscérales dans le monde est bien connue, comme l'illustrent ces deux cartes. Cependant les données précises sont à relativiser dans certains pays dont les systèmes d'information sanitaire sont plus ou moins défailants.

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2016

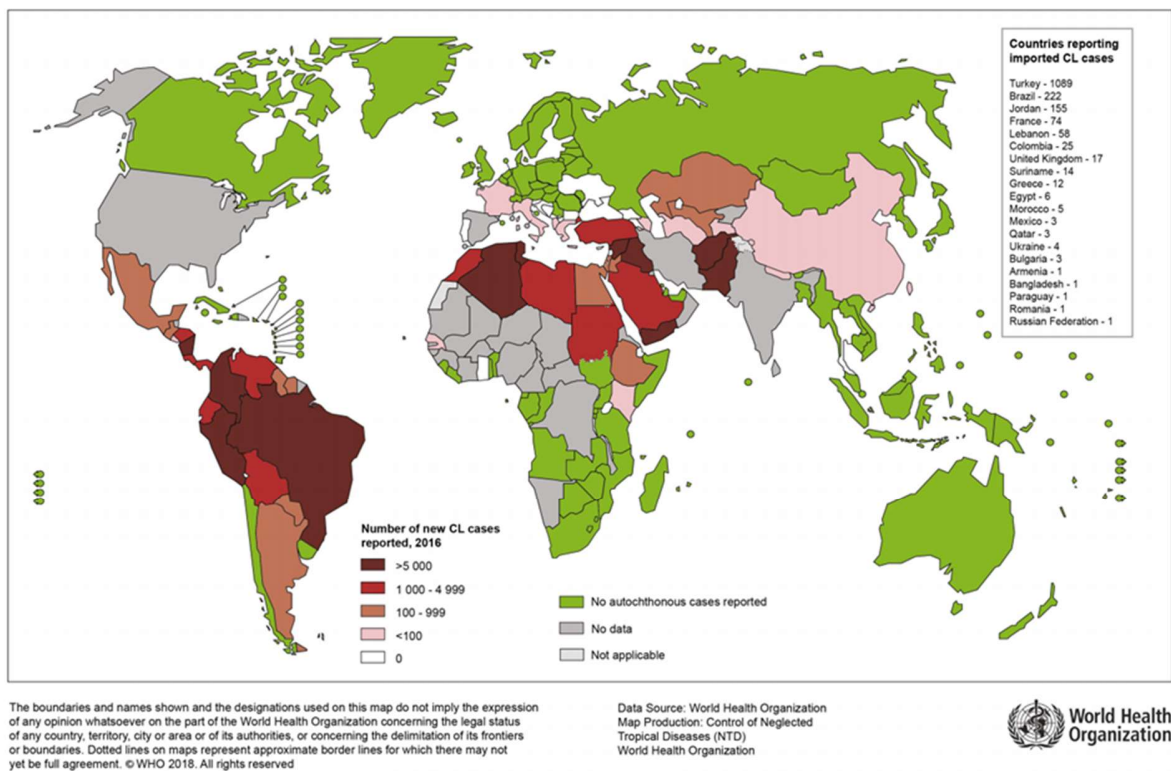
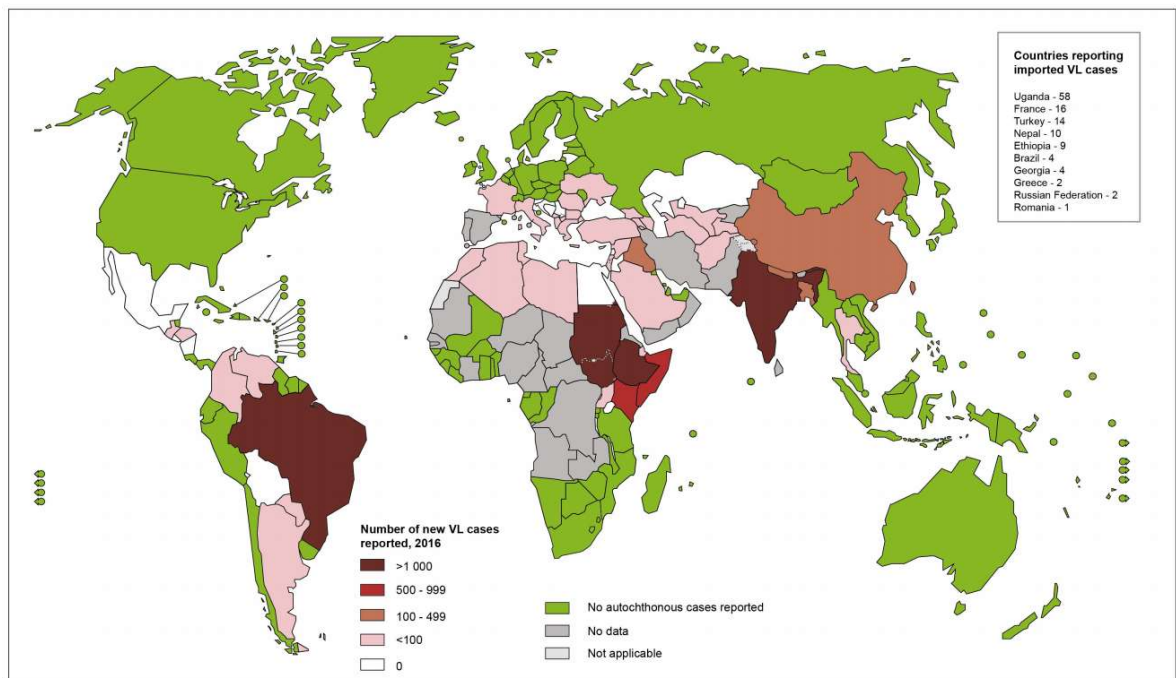


Figure 7 : endemicité de la leishmaniose cutanée dans le monde en 2016

Status of endemicity of visceral leishmaniasis worldwide, 2016



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2018. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Figure 8 : endémicité de la leishmaniose viscérale dans le monde en 2016

b. La leishmaniose cutanée du nouveau monde

Sur le continent américain, le complexe *Leishmania mexicana* comprend les espèces *Leishmania mexicana*, *amazonensis* et *venezuelensis*. Le sous-genre *Vianna* a également une présence significative avec les espèces *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania panamensis* et *Leishmania peruviana* (4).



Figure 2. Maps of the geographic distribution of cutaneous leishmaniasis (CL). Adapted and modified from [31]. In Guatemala, the reported cases of CL have been acquired in the northern departments (in particular, El Petén and Alta Verapaz but also Izabal, El Quiché, Baja Verapaz, and Jalapa). The etiologic agents of CL in Israel primarily include *Leishmania* (*L.*) *major* and *L. tropica* but also *L. infantum-chagasi*. The species *L. martiniquensis*, which was formally named in 2014, has been identified as the etiologic agent of cutaneous and visceral leishmaniasis in the French West Indies (Martinique Island) and Thailand, where it previously was referred to as *L. siamensis* (not considered a taxonomically valid name). In Sri Lanka, *L. donovani* has been identified as the etiologic agent of cutaneous and visceral leishmaniasis. Not all *Leishmania* species that cause CL are included in this map (eg, *L. amazonensis* in South America).

Figure 9 : Répartition de la plupart des différentes espèces de Leishmanioses

Cutanées Américaines (5)

Entre 2001 et 2016, 892 846 cas de leishmanioses cutanées ont été enregistrés par l'Organisation Mondiale de la Santé dans les Amériques (6). En termes de valeur absolue, le pays le plus touché par la leishmaniose cutanée est le Brésil (12690 cas en 2016), particulièrement

dans les états d'Amazonas, Mato Grosso, Para et Maranhão, situés au Nord-Ouest du pays.

L'incidence calculée entre 2001 et 2016 oscille entre 200 000 et 300 000 cas par an. (6)

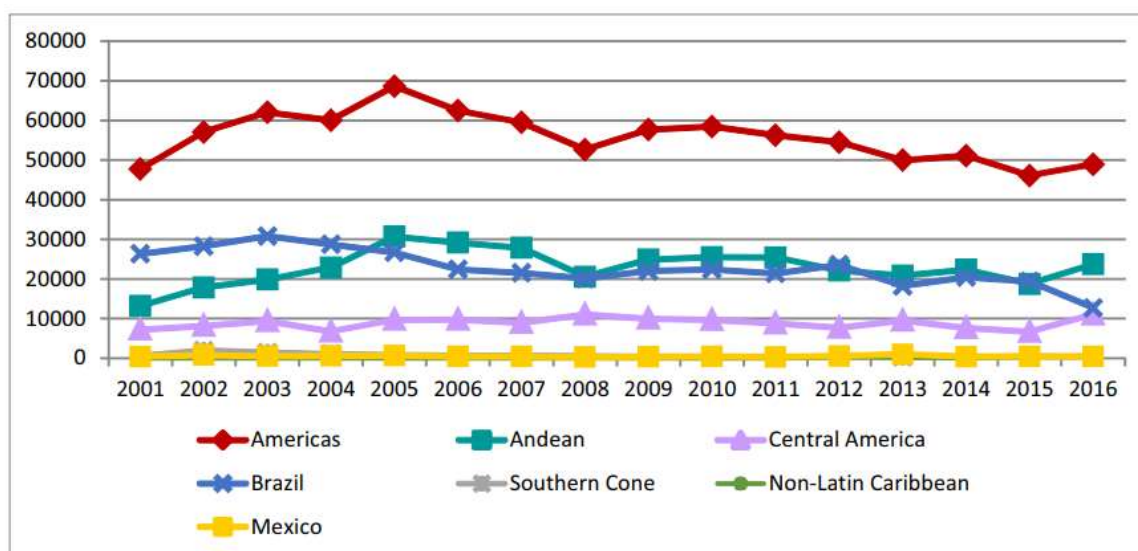


Figure 2. Number of cutaneous and mucosal leishmaniasis cases in the sub regions and in selected countries of the Americas, 2001-2016.
Source: SisLeish – PAHO/WHO: Data reported by the National Leishmaniasis Programs / Surveillance Services
Accessed in: December 1st 2017.

Figure 10 : Nombre de leishmanioses cutanées et muqueuses dans différentes sous-régions sélectionnées dans les pays d'Amérique entre 2001 et 2016.

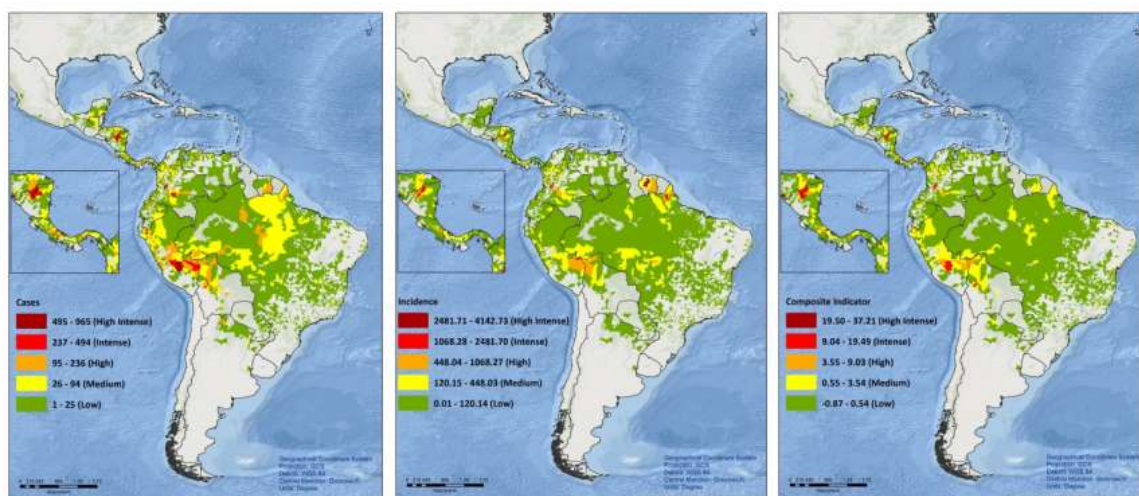


Figure 3. Cutaneous leishmaniasis cases, incidence and composite indicator*, stratified by risk of transmission at the second subnational administrative level**, Americas, 2016.

* LCI: Cutaneous leishmaniasis composite indicator represented by cases, incidence and density rates.

** Guyana is not represented because its data is only available at the first subnational administrative level (Regions).

Source: SisLeish – PAHO/WHO: Data reported by the National Leishmaniasis Programs / Surveillance Services

Accessed in: December 1st 2017.

Figure 11 : Cas de leishmanioses cutanées ; incidence et « indicateur composite » (nombre de cas, incidence et taux de densité) stratifiés selon le risque de transmission au deuxième niveau de stratification administrative.

Comme on peut le constater sur les différentes cartes, la Guyane Française se situe

géographiquement à proximité des zones les plus touchées en Amérique du Sud.

c. La leishmaniose cutanée en Guyane Française

i. Historique

Le territoire guyanais est très hétérogène d'un point de vue écologique. Il est toutefois possible de déterminer 2 régions écologiquement distinctes. Au nord, une bande d'une centaine de kilomètres anthropisée qui se compose d'une mosaïque d'écosystèmes : forêt secondaires et primaires, marais, savanes, plages, agglomérations urbaines. Au sud de cette bande, la région intérieure est majoritairement couverte de forêts primaires connectées entre elles par régions inondables et cours d'eau(7).



Figure 12 : Carte de la Guyane en 2018, scindée en deux zones écologiques d’anthropisation différente

Les premières observations de *Leishmania* en Guyane ont été réalisées par FLOCH en 1954, celui-ci a nommé le parasite *Leishmania tropica guyanensis* (8). Le cycle parasitaire a été étudié par Dedet et ses équipes dans les années 1980. Le vecteur incriminé appartient au genre *Lutzomia* (78 espèces), *Brumptomyia* (3 espèces) ou *Waryleya* (1 espèce) ; la compatibilité entre vecteurs et espèces de *Leishmania* est encore floue (8,9). Les réservoirs, sont le paresseux à 2

doigts *Choloepus didactylus* (10,11), *Didelphis marsupialis* (12) , différents rongeurs aquatiques, dont *Proechimys sp*(13). Au Brésil, le fourmillier *Tamandua Tetradactyla* a également été incriminé (14) . Le chien est suspecté d'être un réservoir, comme cela a pu être constaté chez des chiens militaires notamment (9,14,15). Une étude réalisée chez des chauve-souris guyanaises semble indiquer que ces animaux ne jouent pas de rôle de réservoir (16).

Les dernières techniques d'identification d'espèce de *Leishmania* ont révolutionné son étude épidémiologique (7,9,17,18) en différenciant les deux espèces *L. guyanensis* et *L. braziliensis*, auparavant confondues dans le complexe parasitaire pathogène *Leishmania guyanensis braziliensis* (12). Aujourd'hui on peut caractériser l'espèce de *Leishmania* avec plusieurs techniques d'identification. La PCR-RFLP, réalisée directement sur la biopsie cutanée, ou éventuellement sur une culture, repose sur la recherche d'un fragment d'ADN de leishmanie, le diagnostic d'espèce étant ensuite réalisé grâce à une chromatographie avec migration de bandes spécifiques d'espèce. Le MALDI-TOF ou spectrométrie de masse est réalisé sur des cultures positives et permet le diagnostic d'espèce par la reconnaissance de protéines spécifiques.

Il a même été dévoilé des variations génotypiques au sein d'une même espèce de leishmania, susceptibles d'avoir des implications cliniques. Dans un article de 2005 étudiant *Leishmania guyanensis*, (7), Rotureau distingue le génotype 1, présent sur la zone côtière, caractérisé par une plus forte densité parasitaire intra lésionnelle et la nécessité de recourir à des

traitements supplémentaires. A contrario le génotype 2 est rencontré préférentiellement dans la zone intérieure. Ce génotype causerait des lésions plus volontiers chroniques et disséminées. Il existerait donc un polymorphisme génétique au sein de *Leishmania guyanensis* susceptible d'avoir des implications cliniques.



Figure 13 : lésion croûteuse de *Leishmania braziliensis* chez un orpailleur

ii. Epidémiologie

La LC est endémique sur l'ensemble du territoire. L'incidence annuelle a été estimée entre 15 et 20 nouveaux cas pour 10 000 habitants entre 1979 et 2012. (19–21). Cette incidence est aujourd'hui difficile à actualiser, faute de recensement officiel récent et fiable depuis 2012.

La dernière étude épidémiologique confirme que l'espèce la plus fréquemment rencontrée demeure *Leishmania guyanensis* (86,2%) (17). On constate une augmentation des *Leishmania braziliensis*, représentant 9% des cas entre 2006 et 2013(17), supplantant *Leishmania amazonensis* depuis 2010 (7,9,17,18,20,22,23). Les autres espèces rencontrées en Guyane sont *Leishmania lainsoni* et *Leishmania naiffi*.

iii. Méthodes de diagnostic

Actuellement, lorsqu'une lésion cutanée est évocatrice de LC, le patient est adressé en consultation de dermatologie du CHC pour réaliser un frottis de la lésion ainsi qu'une biopsie cutanée. Ces prélèvements sont effectués sur place en Centre Délocalisé de Prévention et de Soins (CDPS).

La confirmation diagnostique repose sur la positivité de l'examen direct, ou ultérieurement celle de la culture sur biopsie, ou de la PCR-RFLP sur biopsie. La confirmation de l'espèce repose sur la PCR-RFLP et/ou le MALDI-TOF.



Figure 14 : Biopsie cutanée de lésion suspecte de Leishmaniose Cutanée

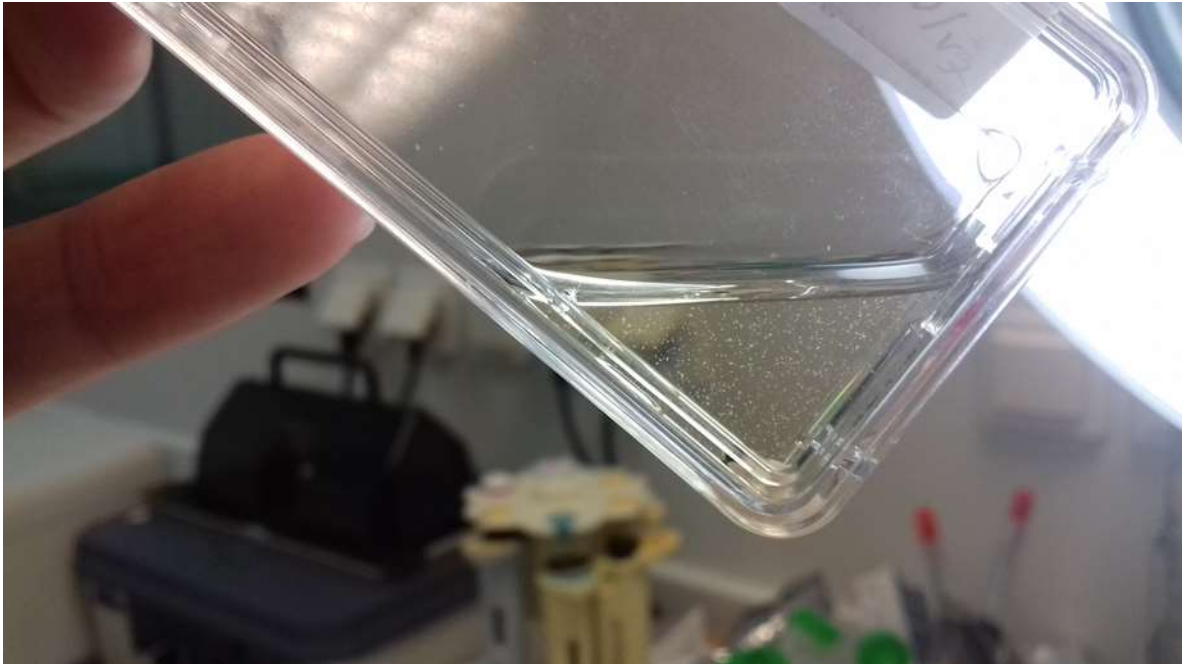


Figure 15 : Culture de Leishmania positive, les amas de leishmanies sont visibles macroscopiquement

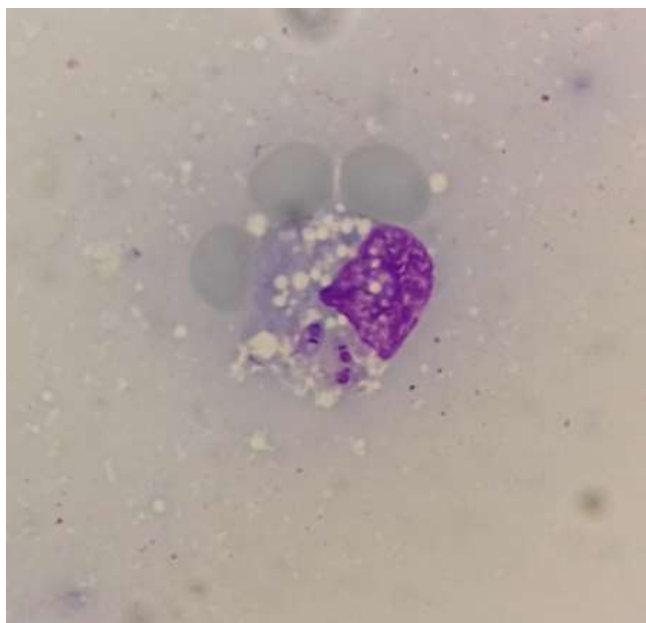


Figure 16 : Leishmaniose intra-macrophagique en microscopie optique , May-Grünwald Giemsa, X 50

iv. Traitement

Le traitement a beaucoup évolué depuis les années 1980. Actuellement, dans le service de dermatologie du CHC, le traitement le plus utilisé consiste en une injection intramusculaire d'iséthionate de Pentamidine à 4mg/kg. Ce traitement est très efficace contre *Leishmania guyanensis*, il est peu coûteux, simple à administrer et présente des effets indésirables acceptables sous surveillance médicalisée (majoritairement, rhabdomyolyse chez 3 des 39 patients traités dans une étude récente (24), douleur, myalgie, etc.)

En revanche, *Leishmania braziliensis* est connue pour être majoritairement résistante à ce traitement (24). *Leishmania amazonensis* présente également des souches résistantes. Or ces deux dernières espèces sont susceptibles de causer des atteintes viscérales (25). Le profil de sensibilité de *Leishmania naiffi* et *Leishmania lainsoni* à ce traitement est encore mal défini (26,27)

En cas de suspicion de souche résistante à la pentamidine (notamment en cas de *L. braziliensis*), on peut utiliser de l'amphotéricine B (4 à 5 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours) ou de l'antimoniote de méglumine (75mg/kg/j pendant 21 jours), qui sont des traitements plus coûteux et à administrer au cours d'une hospitalisation pour prévenir les effets secondaires. La présence en Guyane d'espèces avec risque de dissémination muqueuse empêche l'utilisation de traitements locaux, comme la cryothérapie ou les injections intra-lésionnelles, par ailleurs fréquemment utilisés contre les leishmanioses de l'Ancien Monde. (28)

Du fait des variations thérapeutiques entre les deux espèces les plus fréquentes en Guyane, l'identification d'espèce est préférable avant tout traitement. Ceci implique un délai d'attente, complexe à gérer, notamment en centre de santé isolé. Nombre de patients atteints sont des travailleurs actifs, ayant contracté la maladie au cours d'activités professionnelles en forêt (29). Ces patients ne bénéficient pas tous d'une couverture sociale, ont généralement dépensé beaucoup d'argent et pris beaucoup de temps pour accéder aux CDPS. Ils désirent être traités immédiatement pour retourner travailler en forêt. Rester à Cayenne ou en commune en attendant

les résultats de la biopsie leur est coûteux et anxiogène. Ce sont souvent des patients en situation précaire, sans acquis sociaux ni réserves financières autorisant un arrêt de travail. Il est donc difficile de faire attendre le patient 2 à 3 semaines pour traiter au vu de l'identification d'espèce. Il n'est pas rare que le patient soit perdu de vue, et s'automédique avec des traitements achetés au marché noir, souvent inefficaces et nuisibles (abcès post injection, insuffisance rénale médicamenteuse, anaphylaxie, etc.). Dans certains cas l'équipe soignante traite le patient par pentamidine avant confirmation diagnostique.

v. Mise à jour des données

L'évolution rapide de l'épidémiologie de la LC et les nouvelles techniques d'identification imposent des mises à jour épidémiologiques rapprochées. L'introduction récente de la spectrométrie de masse (MALDI-TOF) au Laboratoire de Parasitologie-Mycologie permet dans certains cas une identification d'espèce plus fine que la PCR-RFLP, ce qui incite à comparer les résultats obtenus et l'épidémiologie correspondante. Les présentations cliniques de certaines leishmanioses plus rares comme *L. naiffi*, *L. lainsoni* méritent d'être régulièrement décrites.

Par ailleurs, les facteurs de risque de la Leishmaniose Cutanée commencent à être étudiés partout dans le monde (29–32), notamment en Amérique du Sud (33–36), et il est important de les explorer sur le territoire guyanais. Les fiches de renseignement de Laboratoire de

Parasitologie ont été mises à jour en 2017 pour permettre un recueil de données environnementales et comportementales auprès des patients présentant une suspicion de LC. Ces informations accompagnent tout prélèvement (frottis+ biopsie).

Ces deux objectifs justifiaient une étude sur la saison humide 2017-2018 afin de mettre à jour les données épidémiologiques, et adapter si nécessaire le recueil des facteurs de risques et les mesures de prévention de la maladie.

vi. Bibliographie

1. WHO | Leishmaniasis [Internet]. WHO. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
2. WHO | World Health Organization [Internet]. WHO. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/
3. William Boog LEISHMAN (1865-1926) [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: http://medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/leishman_william-boog.htm
4. Prevention C-C for DC and. CDC - Leishmaniasis - Resources for Health Professionals [Internet]. 2018 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/health_professionals/index.html
5. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2016;63(12):1539-57.
6. Organization PAH. Leishmaniasis. Epidemiological Report of the Americas, February 2018. PAHOWHO Institutional Repos [Internet]. févr 2018 [cité 30 juill 2018]; Disponible sur: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34856>
7. Rotureau B, Ravel C, Nacher M, Couppié P, Curtet I, Dedet J-P, et al. Molecular epidemiology of *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* in French Guiana. *J Clin Microbiol*. févr 2006;44(2):468-73.
8. Rotureau B, Couppié P, Nacher M, Dedet JP, Carne B. [Cutaneous leishmaniasis in French Guiana]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. oct 2007;100(4):251-60.
9. Brice R. Ecology of the *Leishmania* species in the Guianan ecoregion complex. Vol. 74. 2006. 81 p.
10. Dermal leishmaniasis in French Guiana: the sloth (*Choloepus didactylus*) as a reservoir host - PDF Free Download [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <https://kundoc.com/pdf-dermal-leishmaniasis-in-french-guiana-the-sloth-choloepus-didactylus-as-a-reserv.html>
11. Dedet JP, Gay F, Chatenay G. Isolation of *Leishmania* species from wild mammals in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 1989;83(5):613-5.
12. Arias JR, Naif RD, Miles MA, de Souza AA. The opossum, *Didelphis marsupialis* (Marsupialia: Didelphidae), as a reservoir host of *Leishmania braziliensis guyanensis* in the Amazon Basin of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75(4):537-41.
13. Shaw JJ, Lainson R. Leishmaniasis in Brazil: II. Observations on enzootic rodent leishmaniasis in the lower amazon region—the feeding habits of the vector, *Lutzomyia*

flaviscutellata in reference to man, rodents and other animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 janv 1968;62(3):396-405.

14. Lainson R, Shaw JJ, Povia M. The importance of edentates (sloths and anteaters) as primary reservoirs of *Leishmania braziliensis guyanensis*, causative agent of « pianbois » in north Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(4):611-2.

15. Environmental and Animal Characteristics as Factors Associated with American Cutaneous Leishmaniasis in Rural Locations with Presence of Dogs, Brazil [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur:
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047050>

16. Rotureau B, Catzeflis F, Carme B. Short Report: Absence of *Leishmania* in Guianan Bats.

17. 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* [Internet]. 28 févr 2017;45. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331739/>

18. 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.* févr 2010;66(2):175-80.

19. Carme B, Aznar C, Pradinaud R. Absence of a proven resurgence of Chagas disease or cutaneous leishmaniasis in French Guiana over the last two decades. *Ann Trop Med Parasitol.* sept 2001;95(6):623-5.

20. Dedet J-P. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: A Review. *Am J Trop Med Hyg.* 1 juill 1990;43(1):25-8.

21. Dedet J-P, Carme B, Desbois N, Bourdoiseau G, Lachaud L, Pratlong F. [Epidemiology of autochthonous leishmaniasis in France]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2013;42(11):1469-81.

22. Basset: Les leishmanioses déclarées en France en 1999 - Google Scholar [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible sur:
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Bull.%20%C3%89pid%C3%A9miol.%20Hebd.&publication_year=2001&journal=Bull.%20%C3%89pid%C3%A9miol.%20Hebd.&volume=5&pages=19

23. Desjeux P, Dedet JP. Isoenzyme characterization of 112 *Leishmania* isolates from French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 1989;83(5):610-2.

24. Dedet J-P. Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. *Datatraitesmc08-50129* [Internet]. 19 févr 2009 [cité 10 janv 2019]; Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/en/article/201174>

25. Weill FX, Accoceberry I, Delage F, Pratlong F, Couprie B, Beylot C, et al. Leishmaniose cutanée à *Leishmania (Leishmania) amazonensis* contractée en Guyane française. *Médecine Mal Infect.* 1 janv 2000;30(1):47-9.

26. Pratlong F, Deniau M, Darie H, Eichenlaub S, Pröll S, Garrabe E, et al. Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania naiffi* is wide-spread in South America. *Ann Trop Med Parasitol.* déc 2002;96(8):781-5.
27. Naiff RD, Freitas RA, Naiff MF, Arias JR, Barrett TV, Momen H, et al. Epidemiological and nosological aspects of *Leishmania naiffi* Lainson & Shaw, 1989. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* sept 1991;86(3):317-21.
28. Interventions contre la leishmaniose muco-cutanée et cutanée américaine. [Internet]. [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: /fr/CD004834/interventions-contre-la-leishmaniose-muco-cutanee-et-cutanee-americaine
29. Dedet JP, Pradinaud R, Gay F. Epidemiological aspects of human cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 1989;83(5):616-20.
30. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 2001;95(3):239-43.
31. Ranjan A, Sur D, Singh VP, Siddique NA, Manna B, Lal CS, et al. Risk factors for Indian kala-azar. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2005;73(1):74-8.
32. Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Heidari A, Bidabadi LS, Siadat AH. Domestic and peridomestic risk factors associated with transmission of cutaneous leishmaniasis in three hypo endemic, endemic, and hyper endemic areas: A randomized epidemiological study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* oct 2014;19(10):928-32.
33. Clinical and epidemiological characteristics of cutaneous leishmaniasis in Sri Lanka [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838877/>
34. Alcáis A, Abel L, David C, Torrez ME, Flandre P, Dedet JP. Risk factors for onset of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* juill 1997;57(1):79-84.
35. Eid D, Guzman-Rivero M, Rojas E, Goicolea I, Hurtig A-K, Illanes D, et al. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in the rainforest of Bolivia: a cross-sectional study. *Trop Med Health.* 2018;46:9.
36. Carrada Figueroa GDC, Leal Ascencio VJ, Jiménez Sastré A, López Álvarez J. [Transmission of cutaneous leishmaniasis associated with cacao (*Theobroma cacao*) plantations in Tabasco]. *Gac Med Mex.* déc 2014;150(6):499-508.

4. Contribution des auteurs

Dr Romain BLAIZOT, Directeur de thèse : conception de l'étude et adaptation du protocole, mise en forme de l'article pour publication, conception des fiches de renseignement pour les biopsies des leishmanioses, coordination de la réception des résultats paracliniques pour le recueil de données, connexion entre les protagonistes, analyses statistiques

Rémi LOISEAU, rédacteur de la thèse, rédacteur de l'article scientifique, conception et gestion du recueil de données, analyse statistique, comparaison avec la bibliographie

Dr Cécile Nabet, rapporteur de thèse, expertise notamment sur l'écologie de leishmaniose et les méthodes de laboratoire

Dorian Roussel, Conception de la carte de l'article

5. Statut de l'article

Formaté pour soumission à l'International Journal of Dermatology.

6. Manuscrit de l'article en anglais

Tropical Medicine Round

Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana, an epidemiological update and a study of environmental risk factors

Loiseau R.¹, Nabet C. PharmD^{2,3,4}, GinouvesM.², Simon S.², Brousse P. MD⁵, DemarM. MD, PhD^{2,3}, CouppieP. MD, PhD^{2,3,6} Blaizot R. MD^{2,3,6}

1 : Département de Médecine Générale, Université des Antilles, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

2 : Equipe EA3593, Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale, Université des Antilles et de la Guyane, Cayenne, French Guiana, France

3: Centre National de Référence des Leishmanioses, laboratoire associé, Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana, France

4: Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

5 : Pôle des Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, Centre Hospitalier Andrée Rosemon,
Cayenne, French Guiana, France

6 : Service de Dermatologie, Hôpital Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana, France

This research was conducted at the General Hospital of Cayenne (Andrée Rosemon) and at the
University of French Guiana.

Corresponding author:

Dr Romain Blaizot

Dermatology Department, Hôpital Andrée Rosemon

Avenue des Flamboyants, 97300 CAYENNE

French Guiana

Tel : +594594395359

blaizot.romain@gmail.com

Word count: 2800

Table/figure count:4

The authors have no conflict of interest to declare.

Running head: *Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in French Guiana*

Abstract:

Background: American cutaneous Leishmaniasis (ACL) is endemic in French Guiana. Its epidemiology is evolving, notably due to immigration, anthropization of natural areas and new detection methods. Our first objective was to update clinical and epidemiological data of this pathology. Our second objective was to look for ethnical, geographical and behavioural risk factors of ACL

Methods: This study was conducted in the Cayenne General Hospital and its 10 health centres for remote areas, from October 2017 to June 2018. Patients with suspicion of mucocutaneous leishmaniasis were included in case of positive smear. Culture with MALDI-TOF and PCR-RFLP were used for species identification.

Results: One hundred and twenty-three patients met the inclusion criteria. Among patients, 41% cases involved Brazilian gold miners, 58% were between 16 and 40 years old, 69% were male. A large proportion of patients lived in traditional wooden houses (51%). Patients living in coastal towns were usually infected during trips to the primary forest (60% of them) or leisure activities (57%) and had a shorter time to diagnosis than workers of the hinterland. Among environmental risk factors, presence of a water spring (40%) and dogs around houses (40%) were frequently reported. *Leishmania guyanensis* represented 80% cases, followed by *Leishmania braziliensis* (6%), *Leishmania naiffi* (2%) and *Leishmania amazonensis* (1%).

Conclusions: These results show how goldmining and trips to the primary forest represent high-risk situations for ACL in French Guiana. A larger study should investigate the importance of housing, dogs and water sources as risk factors.

Introduction

American Cutaneous leishmaniasis (ACL) is endemic in many tropical countries around the world(1,2). This neglected tropical disease involves a great range of species, hosts and vectors across the continents. In the Americas, WHO considers it as a major public health disease (3). Mucocutaneous forms are characterized by a particular severity, as they cause long-lasting and debilitating injuries(4,5).

In French Guiana, 5 species have been incriminated, the two most frequent being *Leishmania (Vianna) guyanensis* and *Leishmania (Vianna) braziliensis*. However, a possible shift towards a greater prevalence of *Leishmania braziliensis* has been reported in previous studies (6) and needs to be followed-up. New species such as *Leishmania lainsoni* and *Leishmania naiffi*(6–11) have been sporadically reported, but the clinical data of these patients were not thoroughly studied. Epidemiological data are frequently updated, according with the emergence of new techniques for species identification. Simon and al (6) produced the last study on this subject in 2017, establishing the utility of PCR-RFLP as a tool for species identification, and describing a possible increase of *L.braziliensis* which was linked to Brazilian immigration. However, the

authors also implied that the introduction of this new technique could artificially increase the number of detected *L. braziliensis* cases. Since then, the introduction of mass spectrometry in French Guiana has made a new identification method available to clinicians, and results of this MALDI-TOF method have not been published.

French Guiana is divided in two different ecological regions. The hinterland is covered by primary rain forest, with a poor human density, mostly consisting of small gold mines. The coastal region covers the north of the territory and is more anthropized (8,11,12). It has been suggested in previous studies that contamination occurred during professional activities in the hinterland and during leisure activities on the coast (11). These data deserve update and confirmation.

Several studies have looked for risk factors of ACL in the world (12–14) and in South America (15–19), incriminating factors linked to agriculture, water sources of animals in the surroundings of homes. However, such a work has never been conducted in French Guiana.

Therefore, our first objective was to update clinical and epidemiological data of ACL in French Guiana. Our second objective was to look for ethnical, geographic and behavioral risk factors of infection.

Methods

This study was conducted in 10 health centers for remote areas and in the General Hospital of Cayenne, from October 2017 to June 2018, as this period corresponds to the wet

season during which most cases of ACL occur(8,10,20). Information files with epidemiological and clinical data were filled in by nurses or physicians for each suspected case of ACL. Patients were included when smear was positive. Culture and/or PCR-RFLP (6) from skin biopsy was used to determine specie. Species isolation was made with MALDI-TOF from positive cultures in 48 cases and with PCR-RFLP on skin biopsy in 104 cases. In 3 cases, MALDI-TOF identified ACL (one case of *L. amazonensis*, one *L. guyanensis* and one *Leishmania spp*) while PCR was negative. In 3 cases, PCR was positive while MALDI-TOF was negative. In 55 cases, PCR was positive but MALDI-TOF was not achievable because of a bacterial or fungal contamination of the culture. When both techniques were performed, species identification was always concordant. In 10 cases, only smear was positive.

Geographical distribution of each leishmaniasis species within French Guiana was then modeled using QGIS software, 2.14 version, an Open Source Geospatial Foundation Project. The ecological coastal region included the Cayenne metropolitan area, the other constituencies of the coast and the Lower Maroni and Oyapock rivers, while the hinterland region included the center of French Guiana, the Upper Maroni and Oyapock rivers.

Results

Socio-demographic and clinical characteristics of patients are detailed in Table 1. One hundred and twenty-three patients met the inclusion criteria (38 women and 85 men, sex ratio 2.18). Mean age was 34-year-old, median age was 33 years. The most important ethnic group was formed by Brazilian patients (60%), followed by Creole (10%), European (9%), Amerindians

(7%) and Bushinengue (4%). We recorded only 2 patients of Haitian origin, 2 Hmong (a small community originating from Laos), and no Chinese patient. Most of lesions consisted of ulcerations (110 lesions, 91%) and were found on the limbs (upper limbs 41%, lower limbs 55%). Mean time to diagnosis was 2 months, most patients (80%) were diagnosed within a month. Mean time to diagnosis was significantly longer ($p=0.01$) for patients infected in the hinterland (2.3 months) than for patients infected on the coast (1.6 months). HIV serology was positive for 2 patients.

The map showing the distribution of different leishmania's species is presented in Figure 1. *L. guyanensis* was the most frequent species involved (98, 80%), followed by *L. braziliensis* (7, 6%), *L. naiffi* (2, 2%), *L. amazonensis* (1, 1%). In 15 cases, (12%) species identification was not achievable. Seven cases of *L. braziliensis* were recorded, concerning 3 goldminers contaminated on their gold camps, 2 soldiers infected while on duty in the forest, one doctor hunting frogs in a swamp and an agronomy student during field work in a secondary forest. One case of *L. amazonensis* was recorded, presenting with a single nodule in a gold miner. Two cases of *L. naiffi* were recorded, in a European teacher and a Brazilian gold miner. Both patients presented a single lesion of the arm, both complained of very mild symptoms and were subsequently lost to follow-up.

Concerning clinical variability, *L. guyanensis* was more frequently responsible for multiple lesions (48 cases, 49%) than *L. braziliensis* (1 case, 14%). We recorded 5 disseminated forms, all of them in gold miners. Four cases were caused by *L. guyanensis*, including one patient with 80 lesions. *Leishmania spp* was isolated in the fifth case but the species could not be determined. There was no case of mucosal involvement in the study population. The mean number of lesions for coastal forms of *L. guyanensis* was 2.5, significantly lower than in patients

infected in the hinterland (mean number 3.4, $p=0,01$). A feature of *L. braziliensis* infection was a male predominance (sex ratio 6) superior to what could be observed with *L. guyanensis* (sex ratio 1.72).

Data concerning places of contamination, type of environment (rural, urban or gold mine settings), and *Leishmania* species are presented, for each major ethnic group, in Table 2. A total of 45 Brazilian patients (61%) were infected on the course of the Upper Maroni. Conversely, Amerindians, who constituted 7% of our study population, were mostly infected on the Upper Oyapock river, Hinterland (4, 44%). The incidence of *L. braziliensis* was the highest in this group (2/9, 22%) and this region (2/3, 67%), followed by patients originating from mainland France (18%), who tended to be contaminated in the Cayenne metropolitan area (45% of them).

Data on clinical, behavioral and environmental risk factors of ACL are presented in Table 3. Most contaminations in our study occurred in the setting of work for gold miners (91%), soldiers (75%), farmers (100%). It occurred during leisure activities for most coastal citizen workers (57%). Many infections were recorded in people living in town (50%) but who were probably contaminated during trips in the primary forest (60% of them). On the other hand, patients living in the countryside were infected closed to home in 70% of cases. We recorded only two HIV-ACL co-infections, both in male gold miners. One of them was treated with HAART for 10 years, presented 3 lesions of ACL (*L. guyanensis*). The second one had 4 ulcers evolving for 4 months and was not treated for HIV, his CD4 level was 190/mm³.

One concomitant infection in two members of a same family was recorded, in a mother and her son living on the coast (Sinnamary).

Discussion

This study offers new insight on the clinical and epidemiological features of ACL in French Guiana. Fifty patients (41%) were Brazilian gold miners, 71 patients (58 %) were aged between 16 and 40 years, 85 (69%) were male. Water spring proximity (<100 meters) were found for 30 patients (40%), dogs lived around their houses for 33 patients (45%), 42 (51%) patient lived in wooden houses.

Concerning clinical presentations, ulceration was the most frequent form (91%), consisting mostly of wet ulcers, therefore contrasting with the drier, crusty ulcers predominant in North Africa, caused by *L. infantum*, *L. tropica* or *L. major*(21). Most lesions were localized on the upper (41%) or lower limbs (55%), probably due to the preference of vectors for uncovered areas(8,22). Peri-domiciliary contamination which is usually associated with lesions on covered areas, was rare among our patients(23). The absence of mucosal involvement was concordant with the findings of Dedet et al in 1989 (8). Patients infected with *L. braziliensis* seemed more likely to present single lesions (86%) than patients with *L. guyanensis* (51%). Disseminated forms were caused by *L. guyanensis*. These data seem in contradiction with previous works which tend to link *L. braziliensis* with multiple lesions(23,24). Though clinical aspect remains insufficient to suspect any specific Leishmania species,(25) a larger study could explore particular features of *L. braziliensis* strains in French Guiana and a possible link with milder presentations, compared to their Brazilian counterparts.

Concerning medical histories of our patients, 12% of them presented a personal history of ACL. Similar figures have been described in other parts of the world (13). Infection-induced immunity after ACL is known to be unstable and quite unpredictable(26). This tendency to develop several infections in a lifetime probably reflects a continued exposition to risk factors in

a same individual. Among our patients, only 15% had a familial history of ACL, which may be surprising, as families share common risk factors, and the establishment of human settlements in the forest may give rise to intradomiciliary contamination(27). However, only one case of concomitant infection in two members of the same family was recorded. Goldminers and soldiers, who make up for a large part of our cohort, do not bring their families with them on places of contamination, which explains why a familial history was missing in 85% of cases.

Our findings allow us to draw of a profile of the typical person at risk of ACL, as a male Brazilian in his thirties, involved in outdoor occupational or leisure activities. Indeed, sex ratio (2.18) and mean age (34) in this study confirm previous findings and highlight young male adults as the typical targets of ACL(8–11,25,28,29). In this study population, 60% were Brazilian patients, 55% of whom declared working in illegal gold mines. Though 21% of them did not declare any activity, probably by fear of legal pursuits, we might assume they also worked on gold camps as miners or sex workers. A second, less frequent profile can however be observed in Amerindians contaminated with *L. braziliensis* along the upper Oyapock river. Only two co-infections with HIV/ACL were reported. The prevalence of HIV among our patients might have been under-estimated, as patients, particularly in poor areas of South America, often hide this diagnosis from health workers, by fear of social stigmatization. HIV-seropositive patients could also be ignorant of their status. Previous findings in French Guiana suggested an increased risk of mucosal involvement and disseminated lesions in HIV+ patients(30).Concerning ethnic origins, the most frequent group in our patients was composed by Brazilians (60%). In 1989, Dedet and al. (8)reported Europeans and Creoles as the most frequent ethnic groups infected with *Leishmania*, attributing this finding to their living closed to medical facilities. However, the latter study was conducted before the rise of illegal gold mining in French Guiana, essentially

performed by Brazilian immigrants. This study is an example of how population moves can influence the epidemiology of a neglected tropical disease.

Concerning the incidence of each species of *Leishmania*, our results confirm a trend which was observed in previous studies: predominance of *L. guyanensis*, but a significant presence of *L. braziliensis* (6%). This species, which represented 9% of cases during the 2006-2013 period, (7), has since then replaced *L. amazonensis* (6,7,9,11,31–33) as the second most frequent species in FG. Only one case of *L. amazonensis* was recorded. Though this patient presented only a single lesion, this species has been incriminated in visceral and diffuse cutaneous forms and is known to be resistant to pentamidine(34) (35). Therefore, a close surveillance of its presence and epidemiology in French Guiana must be continued. Two cases of *L. naiffi* were reported. This species is still relatively unknown and only a few cases have been described so far, though these cases were scattered across several countries of South America(36).The first reports described a benign clinical course and a good response to treatment with pentamidine.(36,37). However, recent case reports suggested that *L. naiffi* could be isolated with more severe, resistant to treatment infections(38). Our cases seem to confirm the first reports of *L. naiffi* and indicate a benign, pentamidine-sensitive disease. One explanation is that several strains of *L. naiffi*, with different clinical severities, might be present throughout South America. Another hypothesis is that *L. naiffi* was improperly identified in previous studies. *L. braziliensis* has been linked to small outbreaks in French Guiana and other countries of South America (11,15,24,35). After an outbreak occurring in Saul in 2015, the emergence of *L.braziliensis* in French Guiana was given two possible explanations: a greater presence of humans in deep forest areas where transmission of *L.braziliensis* usually occurs, or the development of a peri domestic cycle with specific reservoirs and vectors(35).Our results support the first hypothesis, as most

patients infected with *L. braziliensis* seemed to be contaminated away from their homes, in less anthropized areas. Indeed, all seven cases of *L. braziliensis* occurred during occupational activities such as goldmining or soldiering, a trend already suggested in reports of *L. braziliensis* in soldiers (7 out of 9 observations in 1996 (24)). We recorded no outbreak among our patients, and transmission of *L. braziliensis* seemed to remain stable all along the rain season.

Concerning the genetic variability of *L. guyanensis*, Rotureau and al. (11) determined two genotypes of ACL induced by *L. guyanensis*, genotype 1 and 2, respectively distributed in the coastal region and the hinterland. Genotype 2 was linked to chronic diseases and disseminated presentations. Our data seem to confirm this trend, as time to diagnosis (2.1 months) and number of lesions (3.4) were higher for patients infected in the Hinterland. However, patients living on the coastal region benefit from a better access to healthcare, which might explain the shorter duration of disease.

In this study, people living in *carbet* (traditional, wooden, wall-less shelter) represented 51% of cases of ACL, though this type of housing represents only 20% of homes in French Guiana(39). Quality of housing has been incriminated as a risk factor for several species of ACL in South America (16,17,19,40). In Brazil, Membrive and al. (16) showed that ACL was significantly associated with the absence of ceiling below the roof of the residence, as in Amerindian *carbet*. However, some authors argued that the vicinity of the forest, more than the building style, was to be incriminated in this kind of houses which are mostly found in secondary forest areas(17). A larger study including a multivariate analysis could determine if housing style remains a risk factor, independently of the environmental setting.

Concerning the presence of animals around houses, sloths, usually considered as the main reservoir of *L. guyanensis* in French Guiana, were spotted around houses in only 18% of cases.

Dogs, on the other hand, were the most frequently reported species (40%). Dogs have been suspected or incriminated as reservoirs for several *Leishmania* species(16,31,41) and their role in the parasitic cycle still needs to be thoroughly established.

Studies of environmental risk factors in South America have linked the vicinity of streams with a higher risk of ACL (16). Indeed, living within 100 meters of a water source was a redundant feature in our patients (40%). Many reservoirs, such as water opossum (*Chironectes sp.*) or water rat (*Nectomys spp.*) (42) are known to roam around brooks and rivers. On the other hand, few of our patients (3%) were farmers, though 23 % lived less than 100m away from fields. These findings do not corroborate other studies which incriminated several cultures such as banana (17), cacao (18) and bamboo(40)as risk factors in countries where these monocultures are largely practiced. The predominance of traditional polyculture in French Guiana(43) does not allow us to underline the particular role of any type of product, and may have different consequences on the biodiversity of vectors and reservoirs around human settlements.

There are some limitations to our study. The small number of patients and the even smaller number of *L. braziliensis* cases did not allow us to perform a complete statistical analysis. This ancillary research was not conceived as a case/control study, by lack of adequate controls. Choices had to be made concerning the types of animals that people were interrogated about, and only animals easy enough to describe and recognize were chosen. Bats were excluded, as their non-involvement in the parasitic cycle of ACL in FG has already been proven(44). Missing data due to uncomplete files, and the absence of data from patients seen in the Hospital of Saint-Laurent (Lower Maroni) represent other bias. It would be interesting to perform a real case/control study over several years, to increase statistical power, by comparing households with and without ACL. Another way to study the ecology of ACL would be to compare geographical

locations of human cases, with screening of *Leishmania* in vectors and in hosts, both wild and domestic.

Conclusion

This study confirms that *L. braziliensis* remains present in French Guiana, though it seems to involve Amerindians and Europeans more than Brazilian gold miners, who still make up a large part of *L. guyanensis* cases. Traditional housing, the presence of dogs and water sources around houses need to be thoroughly studied to establish their role as risk factors of ACL.

References

1. Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol.* nov 2000;30(12-13):1269-81.
2. WHO | Leishmaniasis [Internet]. WHO. [cité 29 juill 2018]. Disponible à: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
3. Organization PAH. Leishmaniasis. *Epidemiological Report of the Americas*, February 2018. PAHOWHO Institutional Repos [Internet]. févr 2018 [cité 30 juill 2018]; Disponible à: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34856>
4. Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. LeishMan recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers, 2014. *J Travel Med.* avr 2014;21(2):116-29.

5. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2016;63(12):1539-57.
6. 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* [Internet]. 28 févr 2017;45. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5331739/>
7. 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*. févr 2010;66(2):175-80.
8. Dedet JP, Pradinaud R, Gay F. Epidemiological aspects of human cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 1989;83(5):616-20.
9. Dedet J-P. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: A Review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1 juill 1990 [cité 21 mars 2018];43(1):25-8. Disponible à: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1990.43.25>
10. Rotureau B, Couppié P, Nacher M, Dedet JP, Carme B. [Cutaneous leishmaniasis in French Guiana]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. oct 2007;100(4):251-60.
11. Rotureau B, Ravel C, Nacher M, Couppié P, Curtet I, Dedet J-P, et al. Molecular Epidemiology of *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* in French Guiana. *J Clin Microbiol* [Internet]. févr 2006;44(2):468-73. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1392701/>
12. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. juin 2001;95(3):239-43.
13. Clinical and epidemiological characteristics of cutaneous leishmaniasis in Sri Lanka [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838877/>
14. Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Heidari A, Bidabadi LS, Siadat AH. Domestic and peridomestic risk factors associated with transmission of cutaneous leishmaniasis in three hypo endemic, endemic, and hyper endemic areas: A randomized epidemiological study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* [Internet]. oct 2014 [cité 12 août 2018];19(10):928-32. Disponible à: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274567/>
15. Pedrosa F de A, Ximenes RA de A. Sociodemographic and environmental risk factors for American cutaneous leishmaniasis (ACL) in the State of Alagoas, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. août 2009;81(2):195-201.

16. Environmental and Animal Characteristics as Factors Associated with American Cutaneous Leishmaniasis in Rural Locations with Presence of Dogs, Brazil [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible à : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047050>
17. Ocampo CB, Ferro MC, Cadena H, Gongora R, Pérez M, Valderrama-Ardila CH, et al. Environmental factors associated with American cutaneous leishmaniasis in a new Andean focus in Colombia. *Trop Med Int Health TM IH*. oct 2012;17(10):1309-17.
18. Carrada Figueroa GDC, Leal Ascencio VJ, Jiménez Sastré A, López Álvarez J. [Transmission of cutaneous leishmaniasis associated with cacao (*Theobroma cacao*) plantations in Tabasco]. *Gac Med Mex*. déc 2014;150(6):499-508.
19. Alcáis A, Abel L, David C, Torrez ME, Flandre P, Dedet JP. Risk factors for onset of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. juill 1997;57(1):79-84.
20. Roger A, Nacher M, Hanf M, Drogoul AS, Adenis A, Basurko C, et al. Climate and Leishmaniasis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 4 sept 2013;89(3):564-9. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771301/>
21. Aoun K, Bouratbine A. Cutaneous Leishmaniasis in North Africa: a review. *Parasite* [Internet]. 2014 [cité 10 oct 2018];21. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952656/>
22. Dedet JP, Esterre P, Pradinaud R. Individual clothing prophylaxis of cutaneous leishmaniasis in the Amazonian area. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(5):748.
23. Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR, et al. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission over a 20-year period. *Am J Trop Med Hyg*. mars 2012;86(3):426-33.
24. Martin-Blondel G, Iriart X, El Baidouri F, Simon S, Mills D, Demar M, et al. Outbreak of *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis, Saül, French Guiana. *Emerg Infect Dis* [Internet]. mai 2015;21(5):892-4. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412217/>
25. Raccurt CP, Pradinaud R, Couppie P, Moreau B, Pratlong F, Dedet JP, et al. [*Leishmania (Viannia) braziliensis* Vianna, 1911 in French Guiana. Clinical, therapeutic and epidemiological considerations in the ninth human diagnosed case]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 1996;89(5):341-4.
26. Okwor I, Mou Z, Dong L, Uzonna JE. Protective Immunity and Vaccination Against Cutaneous Leishmaniasis. *Front Immunol* [Internet]. 2012 [cité 16 août 2018];3. Disponible à : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2012.00128/full>

27. Le Pont F, Pajot F-X. La leishmaniose en Guyane française : 2. Modalités de la transmission dans un village forestier : Cacao. Cah ORSTOM Série Entomol Médicale Parasitol [Internet]. 1981 [cité 9 août 2018];19(3):223-31. Disponible à: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:01132>
28. Nacher M, Carme B, Marie DS, 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* [Internet]. 1 juin 2001;95(4):331-6. Disponible à: <https://doi.org/10.1080/00034983.2001.11813645>
29. 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.* déc 2001;87(6):1495-8.
30. Leishmaniose cutanée et infection par le VIH en Guyane française : série de 33 cas - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 mars 2018]. Disponible à: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S015196381500976X>
31. Brice R. Ecology of the Leishmania species in the Guianan ecoregion complex. Vol. 74. 2006. 81 p.
32. Basset: Les leishmanioses déclarées en France en 1999 - Google Scholar [Internet]. [cité 9 août 2018]. Disponible à: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Bull.%20%C3%89pid%C3%A9miol.%20Hebd.&publication_year=2001&journal=Bull.%20%C3%89pid%C3%A9miol.%20Hebd.&volume=5&pages=19
33. Desjeux P, Dedet JP. Isoenzyme characterization of 112 Leishmania isolates from French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 1989;83(5):610-2.
34. Weill FX, Accoceberry I, Delage F, Pratlong F, Couprie B, Beylot C, et al. Leishmaniose cutanée à Leishmania (*Leishmania*) *amazonensis* contractée en Guyane française. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 1 janv 2000;30(1):47-9. Disponible à: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X00886874>
35. Barral A, Pedral-Sampaio D, Grimaldi Júnior G, Momen H, McMahon-Pratt D, Ribeiro de Jesus A, et al. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1991;44(5):536-46.
36. Pratlong F, Deniau M, Darie H, Eichenlaub S, Pröll S, Garrabe E, et al. Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania naiffi* is wide-spread in South America. *Ann Trop Med Parasitol.* déc 2002;96(8):781-5.
37. Naiff RD, Freitas RA, Naiff MF, Arias JR, Barrett TV, Momen H, et al. Epidemiological and nosological aspects of *Leishmania naiffi* Lainson & Shaw, 1989. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* sept 1991;86(3):317-21.

38. Fagundes-Silva GA, Romero GAS, Cupolillo E, Yamashita EPG, Gomes-Silva A, Guerra JA de O, et al. *Leishmania* (Viannia) naiffi: rare enough to be neglected? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* sept 2015;110(6):797-800.
39. Évolution du parc de logements et de ses occupants – Le logement en Guyane - Un parcours résidentiel contraint | Insee [Internet]. [cité 18 oct 2018]. Disponible à: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2844981?sommaire=2844999>
40. Ranjan A, Sur D, Singh VP, Siddique NA, Manna B, Lal CS, et al. Risk factors for Indian kala-azar. *Am J Trop Med Hyg.* juill 2005;73(1):74-8.
41. Lainson R, Shaw JJ, Pova M. The importance of edentates (sloths and anteaters) as primary reservoirs of *Leishmania braziliensis guyanensis*, causative agent of « pianbois » in north Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(4):611-2.
42. Shaw JJ, Lainson R. Leishmaniasis in Brazil: II. Observations on enzootic rodent leishmaniasis in the lower amazon region—the feeding habits of the vector, *Lutzomyia flaviscutellata* in reference to man, rodents and other animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1 janv 1968 [cité 12 août 2018];62(3):396-405. Disponible à: <https://academic.oup.com/trstmh/article/62/3/396/1935431>
43. Ministère de l’agriculture et de l’alimentation - agreste - La statistique, l’évaluation et la prospective agricole - Guyane [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible à: <http://agreste.agriculture.gouv.fr/en-region/guyane/#region784>
44. Rotureau B, Catzeflis F, Carme B. Short Report: Absence of *Leishmania* in Guianan Bats.

Aknowledegements

This work did not receive any special funding.

Tables

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of 123 patients with confirmed Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana, October 2017-June 2018

	Number of patients (%)
Mean age (y)	34
Age categories (y)	
[0;16[9 (7)
[16;25[19 (16)
[25;40[51 (42)
[40;75[43 (36)
>75 years	1 (1)
Sex	
Female	38 (31)
Male	85 (69)
Sex ratio (M/F)	2.18
Profession	
Farmer	1/91 (1)
Own account workers	1/91 (1)
Higher professional occupation	7/91 (8)
Intermediate occupation	11/91 (12)
Employee	4/91 (4)
Worker	7/91 (8)
Retiree	2/91 (2)
Unemployed, student	11/91 (12)
Gold workers	44/91 (48)
Number of lesions	
Unique	63 (51)
Multiple	60 (49)
Mean number	3,12
Lesions locations	
Head	15 (12)
Upper limbs	50 (41)
Trunk	23 (19)
Lower limbs	67 (55)

Clinical presentation	
Ulceration	110 (91)
Nodule	16 (13)
Ulcerations and nodules	13 (11)
Other*	4 (3)
Average time to diagnosis (months)	6 (5)
HIV-seropositive	2 (2)

Table 2 : Places of contamination, environment and frequency of different *Leishmania* species in each ethnic group

	Places of contamination (%)	Environment (%)
Creoles (n=12)	6 (50) Central region ¹ 5 (41) Cayenne coastal region ² 1 (8) Undeclared	5 (42) Urban 5 (42) Rural 2 (6) ND
Metropolitan (n=11)	5 (45) Coastal region 2 (18) Central region ¹ 2(18) Upper Maroni ¹ 2 (18) Undeclared	5 (45) Urban 3 (27) Rural 2 (18) Gold mine 1 (10) ND
Bushinengue (n=5)	5 (100) Lower ² and upper ¹ Maroni	3 (60) Gold mine 2 (40) Other
Amerindians (n=9)	4 (44) Upper Oyapock ¹ 3 (33) Lower Oyapock ² 2 (27) Undeclared	6 (67) Rural 2 (22) Urban 1 (11) Gold mine
Brazilians (n=73)	2 (3) Upper Maroni ¹ 45 (61) Lower Maroni ² 11 (15) Cayenne coastal region ² 9 (12) Undeclared 6 (8) Upper ¹ , Lower Oyapock ² and Brazil ¹	40 (55) Gold mine 16 (21) Undeclared (probably gold mine) 11 (15) Urban 6 (8) Rural

¹: hinterland ecological region

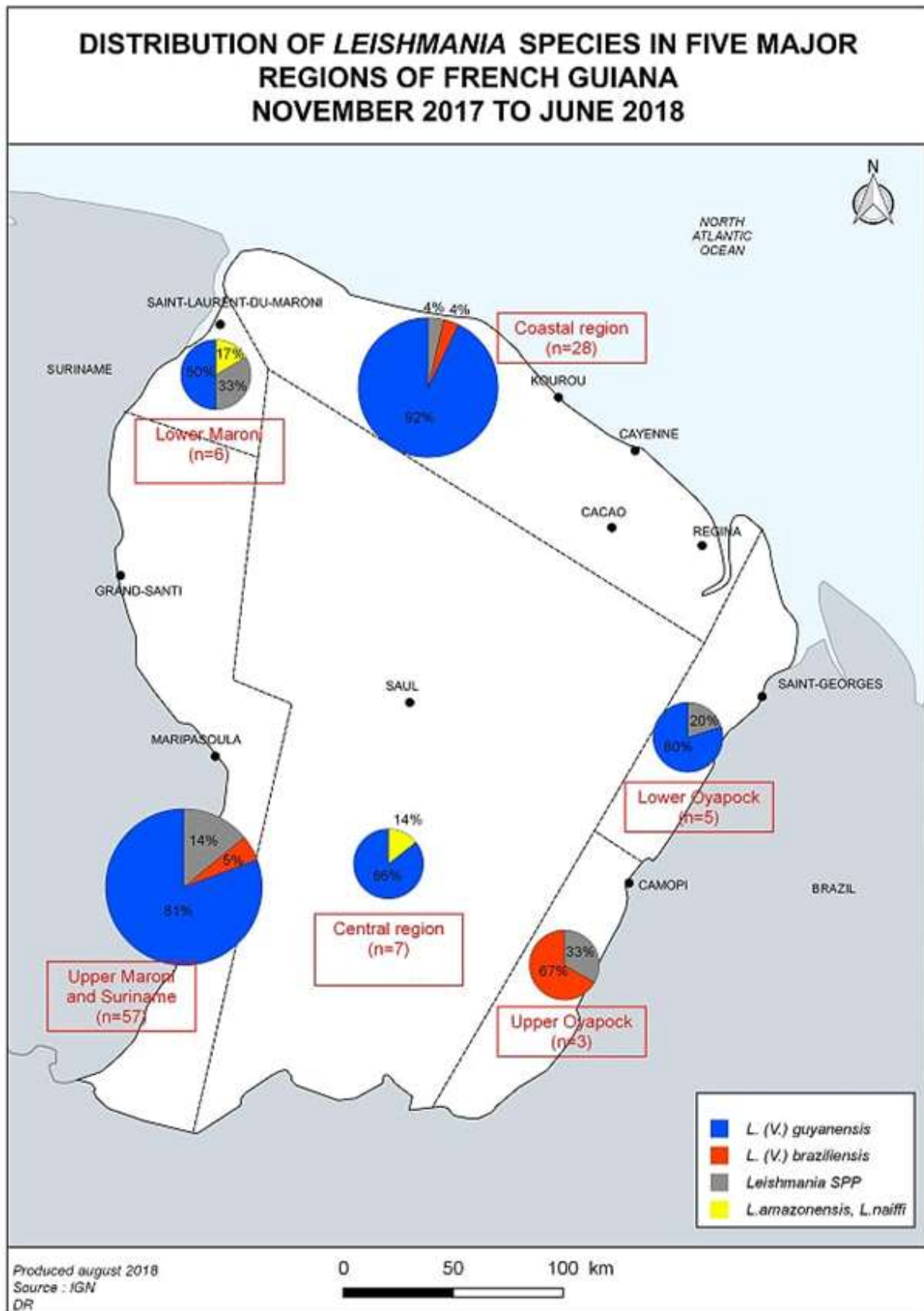
²: coastal ecological region

Table 3: Clinical, behavioural and environmental risk factors of cutaneous leishmaniasis

	All species (%)
Previous history of LC	
Personal	12/97 (12)
Familial	14/96 (15)
Setting	
Urban	26/102 (25)
Rural	31/102 (30)
Gold mining camp	44/102 (43)
Agricultural activity	2/76 (3)
< 100m	18/77 (23)
> 100m	9/77 (12)
Water spring	
< 100m	30/75 (40)
> 100m	12/75 (16)
Animals inside houses	
Dogs	29/72 (40)
Cats	12/72 (17)
Others	9/72 (13)
Animals around houses	
Sloths	13/74 (18)
Dogs	33/74 (45)
Cats	20/74 (27)
Rats	30/74 (41)
Chicken	19/74 (26)
Others *	3/74 (4)
Other people in house	45/65 (70)
Average number of people in house	3,3
Types of housing	
Townhouse	21/83 (25)
Creole house	17/83 (20)
Carbet*	42/83 (51)
Township	3/83 (4)
House accessibility*	
Accessible by car	33/64 (51)
Only by boat/walking	11/64 (17)

Legends and figures

Figure 1: Distribution of *Leishmania* species in six major regions of French Guiana, November 2017 to June 2018



7. Conclusions : implication de cette étude pour la pratique en Guyane

Cette étude permet une première évaluation de la qualité du recueil de données épidémiologiques lors des prélèvements de Leishmaniose Cutanée (LC). Un exemple anonymisé de fiche de renseignement du Laboratoire de Parasitologie est visible en Annexe 1.

Cent soixante-sept fiches ont été remplies entre Octobre 2017 et Juin 2018. Cent vingt-trois prélèvements étaient positifs et 44 étaient négatifs. Trente-neuf fiches étaient incomplètes, soit 23% du total. Ce chiffre peut paraître important, mais une part importante de patients ne parlant pas français, il est parfois difficile d'échanger et d'obtenir les informations pour des raisons culturelles. Les informations manquantes touchaient majoritairement la partie « facteurs de risque », pour laquelle l'interrogatoire se révèle le plus compliqué.

Cette étude offre des pistes d'amélioration pour les fiches de renseignements. Actuellement celles-ci ne questionnent pas les patients sur d'éventuelles pratiques anti-vectorielles qui mériteraient d'être étudiées (moustiquaires, répulsifs chimiques sur la peau ou les habits, vêtements longs, etc.). Le type de culture pratiquée par les patients est difficile à rapporter pour les patients, les abattis guyanais étant souvent source de polyculture. Les données socio-professionnelles pourraient être recueillies de manière plus fine en suggérant plusieurs réponses fermées correspondant à des métiers à risque de leishmaniose (orpailleur, agriculteur, militaire, autre).

Le lieu de vie (urbain, rural, camp d'orpaillage) est parfois interprété différemment en fonction des soignants et des patients ; par exemple le bourg de Camopi est-il réellement urbain ? Le village de « Ronaldo » au Suriname en face de Maripasoula est-il un camp d'orpaillage ? Ou un milieu rural ? Cette difficulté d'interprétation, ainsi que la variabilité entre investigateurs, peuvent être sources de biais.

Des biais de déclaration peuvent également être suspectés. Une sous-déclaration des cas de VIH est par exemple envisageable. Les patients ont généralement peur d'être stigmatisés, la confidentialité n'est pas toujours assurée dans les CDPS : les murs ne sont pas toujours bien

insonorisés, les salles de biopsie sont le siège de nombreuses allées et venues, beaucoup d'employés soumis au secret médical sont connus personnellement des patients et ces derniers ont peur qu'ils prennent connaissance de leur pathologie. L'orpaillage est souvent pratiqué illégalement par des étrangers en situation irrégulière. Ces derniers taisent donc parfois leur activité professionnelle, ainsi que leur habitat et le lieu présumé de contamination. Les travailleurs du sexe ont également peur d'être stigmatisés et mentent facilement sur leurs activités professionnelles et leur résidence. Généralement ils déclarent travailler dans les secteurs de la cuisine ou de l'esthétisme.

Concernant la répartition des espèces, la plupart des cas de *Leishmania braziliensis* semblait survenir sur le Haut Oyapock (2 cas sur les 3 enregistrés dans cette région). Toutefois, du fait du faible nombre total de patients, il n'est pas possible d'en tirer une conclusion significative. Cette donnée est à confirmer en continuant l'étude épidémiologique prospective pour augmenter la puissance statistique de cette affirmation.

Initialement, le format de ce travail devait être celui d'une étude cas/témoin des facteurs de risque de LC. Une tentative a été réalisée de calculer des Odds Ratio en utilisant les prélèvements négatifs comme témoins, mais ces patients négatifs étaient trop peu nombreux (44 sur les 167 patients inclus initialement, soit 26%) pour retrouver des différences statistiquement significatives. De plus, les témoins partageaient certainement le même mode de vie que les cas, et un certain nombre d'entre eux présentaient des antécédents personnels ou familiaux de leishmaniose (10/31 soit 32 % et 2/31 soit 6% respectivement). Les patients des CDPS étant suivis régulièrement aux dispensaires pour des questions de médecine générale, une étude de cohorte prospective serait plus à même d'apporter des données fiables sur les expositions, avec néanmoins les contraintes inhérentes à une étude de ce type.

Un autre biais, de sélection cette fois, est à évoquer. Nous n'avons pas pu étudier les prélèvements réalisés au Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG), qui ne transitaient pas par le CHC durant la saison 2017-2018. Ceci exclut de fait les patients de Saint-Laurent-du-Maroni mais également ceux originaires du Bas-Maroni (Apatou, Awala-Yalimapo notamment) dont les prélèvements sont adressés au CHOG. Les chiffres concernant le Bas-Maroni doivent donc être relativisés. Cette constatation appelle un circuit de prélèvement plus homogène sur le territoire, ou tout du moins une mise en commun des données à des visées de recherche.

Le profil épidémiologique des patients infectés par *L. braziliensis* dans cette étude semblait se répartir en deux catégories : d'une part les Amérindiens du Haut Oyapock, d'autre part des « métropolitains » de la côte ou des militaires exposés au cours de leurs activités professionnelles. Là encore, ces données sont à relativiser au vu du faible nombre de sujets inclus. Ces tendances incitent néanmoins à explorer davantage le cycle parasitaire de *L. braziliensis*, dont le réservoir n'est pas encore identifié en Guyane. Une coopération transfrontalière permettrait d'étudier plus aisément l'épidémiologie et l'écologie de la Leishmaniose le long du Maroni et de l'Oyapock. De même, afin de mettre en évidence le rôle de chaque cycle de transmission péri-domestique ou sauvage, une étude pluridisciplinaire qui relierait données humaines (localisation des cas, zones présumées de contamination...) et données écologiques (prélèvements des réservoirs, sites de capture de phlébotomes...) serait pertinente.

Dans cette étude, la présence de chiens était fréquemment retrouvée autour des domiciles de patients infectés, bien davantage que les paresseux, réservoirs connus de *L. guyanensis*. La présence de leishmanies ayant été constatée chez des chiens militaires stationnés en Guyane, cet animal doit être étudié comme un potentiel réservoir.

8. Annexes

Annexe 1 : exemple de fiche de renseignement à joindre à un prélèvement de lésion suspecte de Leishmaniose cutanée, anonymisée et correctement remplie :

LABORATOIRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE PARASITOLOGIE MYCOLOGIE Centre Hospitalier Andrée Rosemon B.P. 6006 - 97306 CAYENNE Tél : 05 94 39 50 54 Fax : 05 94 39 48 81	FICHE DE RENSEIGNEMENT Recherch <input checked="" type="checkbox"/> S 2100 22/02/18	X 618890229 ##FIELD NOT 0001001867 MASCUMA(e) le: 14/05/1977 <input type="checkbox"/> identité vérifiée 22 FEV 2018
A) RENSEIGNEMENTS GENERAUX NOM _____ PRENOM _____ Date de naissance 14 05 77 Sexe : <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Origine socioculturelle : Créole <input type="checkbox"/> Métropolitain <input type="checkbox"/> Blanc né en Guyane <input type="checkbox"/> Bushi <input type="checkbox"/> Amérindien <input type="checkbox"/> Haïtien <input type="checkbox"/> Brésilien <input checked="" type="checkbox"/> Chinois <input type="checkbox"/> Hmong <input type="checkbox"/> Autre : _____		
B) EPIDEMIOLOGIE Lieu de naissance : MACAPA Pays : Brésil Lieu actuel de résidence : MAFURI Pays : Guyane Lieux présumé de contamination : Saint Laurent Hôpital - Rue Isneut. Durée d'évolution de la maladie avant le diagnostic (en mois) : 1 mois et demi		
C) ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES SUJET HIV : <input type="checkbox"/> Positif <input checked="" type="checkbox"/> Négatif Si HIV + : _____ Taux de lymphocytes TCD 4 : _____ Traitement immuno-supresseur : <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui : Produit : _____ Durée : _____		
D) PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES 1) Lésion(s) cutanée(s) : <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> oui Si oui : nombre : 1 Siège : sous ombilical Type : <input checked="" type="checkbox"/> ulcération <input type="checkbox"/> nodule <input type="checkbox"/> autre Préciser : _____ 2) Lésion(s) muqueuse(s) : non <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui : nombre : _____ Siège : _____ Type : <input type="checkbox"/> ulcération <input type="checkbox"/> nodule <input type="checkbox"/> autre Préciser : _____		
E) FACTEURS DE RISQUES Antécédents de leishmaniose : personnels <input type="checkbox"/> familiaux <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> Lieu de vie : ville <input checked="" type="checkbox"/> campagne <input type="checkbox"/> camp d'orpaillage <input type="checkbox"/> Métier (déclaré ou non) : Travailleur dans BTP Si agriculteur, quelle (s) culture (s) : _____ Agriculture/abattis près de la maison : <100m <input checked="" type="checkbox"/> >100m <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Source d'eau proche de la maison : <100m <input type="checkbox"/> >100m <input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> Animaux dans la maison : non <input type="checkbox"/> chiens <input checked="" type="checkbox"/> chats <input type="checkbox"/> Autres : _____ Animaux autour de la maison : <input type="checkbox"/> pousseux <input checked="" type="checkbox"/> chiens <input checked="" type="checkbox"/> chats <input checked="" type="checkbox"/> rats/cabiai/pac <input type="checkbox"/> poules Autres : _____ Nombre de personnes dans la maison : 5 Type de maison : moderne <input checked="" type="checkbox"/> créole (pas de fenêtre vitrée) <input type="checkbox"/> carbet <input type="checkbox"/> bidonville <input type="checkbox"/> Maison accessible : à pied <input type="checkbox"/> en voiture <input checked="" type="checkbox"/> en pirogue <input type="checkbox"/>		
F) PRELEVEMENT Frottis lésions cutanées <input checked="" type="checkbox"/> Date : 22/02 Frottis lésions muqueuses <input type="checkbox"/> Date : _____ Biopsie cutanée <input checked="" type="checkbox"/> Date : 22/02 Biopsie muqueuse <input type="checkbox"/> Date : _____		

Annexe 2 : Cover letter temporaire au 30.12.18

To the Editor of the *International Journal of Dermatology*

Cayenne, 30th December 2018

Pr Rokea A. el-Azhary

We are pleased to submit for publication in the *International Journal of Dermatology* our manuscript entitled “***Cutaneous Leishmaniasis in French Guiana, an epidemiological update and a study of environmental risk factors***”, as a report in the *Tropical Medicine Rounds* section.

This prospective study was performed during the 2017-2018 rain season in French Guiana. Previous epidemiological studies of Cutaneous Leishmaniasis seemed to indicate an emergence of *Leishmania braziliensis* in this territory, and a greater proportion of Brazilian gold miners among infected patients. However, these data need to be regularly updated, notably as new methods for species identification (PCR-RFLP in 2010, then MALDI-TOF in 2017) are introduced. Risk factors of cutaneous leishmaniasis, such as agriculture, type of housing, presence of water sources or potential animal hosts, have been studied in several countries of South America, but never in French Guiana.

Our report contains several data that may be important for the readership. The majority of the 123 patients were Brazilian, often working as gold miners, young male, and living in traditional wooden houses without walls or roof. Dogs were the most frequent animals around houses, and water sources were less than 100 meters away from in almost half of cases. Patients living in the coastal area of French Guiana were usually infected during leisure activities on trips to the primary forest areas. Time to diagnosis and number of lesions were significantly inferior in patients infected on the anthropized coastal area, compared to patients infected in the preserved hinterland.

This study is a good example of how human migrations (in this case, Brazilian immigrants working as illegal gold miners) can affect the epidemiology of neglected tropical disease. It also provides hints for prevention of the disease in patients on trips to the primary forest areas and for future studies on environmental risk factors.

Best regards

Dr Romain Blaizot, corresponding author

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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 et méprisé si j'y manque.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Leishmaniose Cutanée en Guyane Française, mise à jour épidémiologique et étude des facteurs de risque environnementaux

Contexte : La leishmaniose cutanée américaine (LCA) est endémique en Guyane française. Son épidémiologie évolue, notamment en raison de l'immigration, de l'anthropisation des espaces naturels et des nouvelles méthodes de détection. Notre premier objectif était de mettre à jour les données cliniques et épidémiologiques de cette pathologie. Notre deuxième objectif était de rechercher des facteurs de risque ethniques, géographiques et comportementaux de la LCA.

Méthodes : Cette étude a été menée à l'hôpital général de Cayenne et dans les 10 centres de santé en régions isolées, d'octobre 2017 à juin 2018. Les patients suspects de leishmaniose cutanéomuqueuse ont été inclus en cas de frottis positif. Les cultures avec MALDI-TOF et PCR-RFLP ont été utilisées pour l'identification des espèces.

Résultats : Cent vingt-trois patients répondaient aux critères d'inclusion. Parmi les patients, 41% des cas impliquaient des chercheurs d'or brésiliens, 58% avaient entre 16 et 40 ans et 69% étaient des hommes. Une proportion importante de patients vivait dans des maisons en bois traditionnelles (51%). Les patients vivant dans les villes côtières étaient généralement infectés lors de voyages dans la forêt primaire (60% d'entre eux) ou au cours de loisirs (57%) et avaient un délai de diagnostic plus court que les travailleurs de l'arrière-pays. Parmi les facteurs de risque environnementaux, la présence d'une source d'eau (40%) et de chiens autour des maisons (40%) ont été fréquemment rapportés. *Leishmania guyanensis* représentait 80% des cas, suivi de *Leishmania braziliensis* (6%), *Leishmania naiffi* (2%) et *Leishmania amazonensis* (1%).

Conclusions : Ces résultats montrent comment l'extraction de l'or et les voyages dans la forêt primaire représentent des situations à haut risque pour la LCA en Guyane française. Une étude plus vaste devrait étudier l'importance du logement, des chiens et des sources d'eau en tant que facteurs de risque.

Mots Clés : Leishmaniose cutanée, Amérique du Sud, pathologie tropicale négligée, espèces, épidémiologie, facteurs de risque