

Les leishmanioses cutanées en Guyane française.

B. Rotureau (1, 2), P. Couppié (1, 3), M. Nacher (1), J.-P. Dedet (4) & B. Carme (1, 5)

(1) Équipe EA 3593, Université des Antilles et de la Guyane, Campus Saint-Denis, BP717, 97336 Cayenne, Guyane. E-mail : rotureau@univ-ag.fr

(2) Institut de veille sanitaire, Département international & tropical, 12 rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice Cedex, France.

(3) Service de dermatologie-vénérologie, Centre hospitalier de Cayenne, rue des Flamboyants, 97300 Cayenne, Guyane.

(4) Centre national de référence des *Leishmania*, 163 rue Auguste-Broussonet, 34090 Montpellier, France.

(5) Laboratoire de parasitologie et mycologie médicale, Centre hospitalier de Cayenne, rue des Flamboyants, 97300 Cayenne, Guyane.

Manuscrit n° 2989. "Parasitologie". Reçu le 10 août 2006. Accepté le 27 septembre 2006.

Summary: Cutaneous leishmaniasis in French Guiana.

Cutaneous leishmaniasis are endemic over the entire territory of French Guiana. At least 5 distinct *Leishmania* species coexist in the sylvatic ecotopes of this French territory. The present paper checks the advances in the ecological research field during the past 5 years. The current epidemiological situation and trends are detailed successively. Links between the recrudescence of leishmaniasis and gold-mining are highlighted. The potential adaptation of the pathogenic complexes to the newly anthropized habitats is also described.

Résumé:

Les leishmanioses cutanées sont endémiques sur l'ensemble du territoire de la Guyane. Dans les écotopes sylvestres fortement biodiversifiés de ce département, 5 espèces de *Leishmania* co-existent. À la lumière des travaux passés, cette revue fait le point sur l'avancée des connaissances au sujet de l'écologie de leur cycle parasitaire au cours des 5 dernières années. La situation et les tendances épidémiologiques actuelles y sont également détaillées. L'accent est mis sur la recrudescence des cas liée à l'extraction minière en forêt. La possibilité d'une adaptation des acteurs de ces complexes pathogènes aux milieux récemment anthropisés est évoquée.

leishmaniasis
Leishmania
ecology
epidemiology
French Guiana
South America

leishmaniose
Leishmania
écologie
épidémiologie
Guyane française
Amérique du Sud

Introduction

Située au nord du continent sud-américain, dans la continuité des forêts néotropicales ombrophiles d'Amazonie, la Guyane étend ses 86 000 km² sur le bouclier des Guyanes. Les nombreuses forêts humides de montagne, les forêts inondables, les savanes et les mangroves parcourues par un réseau hydrographique extrêmement développé abritent une biodiversité remarquable. La complexité des cycles parasitaires de certains protozoaires tels que les *Leishmania* (*Protozoa* : *Kinetoplastida* : *Trypanosomatidae*) est un exemple singulier de cette forte biodiversité (113). Depuis les premières observations de *Leishmania guyanensis* par FLOCH dans les années 1950 (57-59, 66, 67), 5 autres espèces de leishmanies appartenant aux deux sous-genres ont été décrites chez divers hôtes en Guyane : *L. amazonensis* (7, 36, 39, 42, 44, 121, 124) et *L. infantum* (119) dans le sous-genre *Leishmania* *Safjanova*, 1982, et *L. braziliensis* (7, 26, 46, 69, 108, 109, 121), *L. naiffi* (7, 31, 106, 121) et *L. lainsoni* (7, 121) dans le sous-genre *Viannia* Lainson et Shaw, 1987. À l'exception de *L. infantum* qui n'a jamais été isolé chez l'homme en Guyane, toutes ces espèces sont responsables de formes cutanées et *L. guyanensis* est l'espèce prédominante (> 95 % des cas).

Écologie

Dans les écotopes sylvestres de l'ensemble du territoire guyanais, 5 de ces espèces de *Leishmania* sont transmises de façon sympatrique : *L. guyanensis*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. naiffi* et *L. lainsoni*. La Guyane est ainsi considérée

comme une zone endémique pour la leishmaniose cutanée (LC) localisée. Cependant une seule étude s'est attardée sur la description des caractéristiques des sites de contamination. Les résultats montraient que la dégradation forestière était un facteur favorisant à la fois la multiplication des vecteurs et la fréquentation humaine (1). Les écotopes les plus propices à une contamination de l'homme étaient situés dans des zones à forte pluviosité annuelle (> 3,5 m) et couverts par une forêt bien développée, de biomasse élevée (> 350 t/ha), mais fortement dégradée.

Durant les 30 dernières années, beaucoup de changements écologiques se sont produits sur l'ensemble du territoire guyanais et particulièrement dans sa partie nord. La population a largement doublé, partiellement en raison d'une immigration croissante (INSEE). Les villes principales (Cayenne, Kourou et Saint-Laurent) se sont agrandies, parfois sous forme de quartiers aux airs de bidonvilles. De grands secteurs de forêt primaire, situés le long des axes de communication principaux, ont été colonisés par des villages, transformés en plantations et finalement secondarisés. Le développement important de certaines activités humaines tel que « l'écotourisme » et surtout l'extraction minière de l'or semblent également avoir modifié physiquement de nombreux sites, entraînant de profondes modifications des écotopes. Ces perturbations environnementales sont susceptibles de modifier les cycles noso-épidémiologiques leishmaniens. En effet, le déboisement semble être un facteur favorable à la multiplication des phlébotomes et particulièrement ceux du sous-genre *Nyssomyia* qui inclut des vecteurs de leishmanies avérés en Guyane (1, 116).

Vecteurs

De nombreuses études ont été réalisées sur les vecteurs potentiels des leishmanies de Guyane : (1, 23, 64, 71, 77-85, 92, 116) (revue dans 33, 93, 113). Un total de 82 espèces différentes de phlébotomes ont été répertoriées en Guyane, appartenant principalement au genre *Lutzomyia* (78 espèces); mais les genres *Brumptomyia* (3 espèces) et *Warileya* (1 espèce) sont également présents. Une nouvelle espèce, *Lutzomyia (Trichopygomyia) depaquitii* (68), a par ailleurs été très récemment décrite en Guyane. Seules 4 espèces, appartenant toutes au sous-genre *Nyssomyia*, se sont avérées vectrices de promastigotes de *Leishmania*. Des femelles *Lu. umbratilis* ont été régulièrement trouvées naturellement infestées par *L. guyanensis* (50,92) et *L. amazonensis* fut isolé d'un spécimen de *Lu. flaviscutellata* sur 254 (42). *Lu. gomezi* et *Lu. yullii pajoti* (42) d'une part, et *Lu. fluviatilis* et *Lu. antunesi* (116) d'autre part, furent également trouvés porteurs de flagellés non identifiés.

Lu. umbratilis est l'espèce dont l'histoire naturelle est la mieux documentée. Il s'agit du principal vecteur de *L. guyanensis* en Guyane (33, 93, 113). *Lu. umbratilis* est l'espèce de phlébotomes la plus communément trouvée sur l'homme (77, 79) et sur les troncs d'arbres (71). Cette espèce est plus abondante dans la canopée qu'au niveau du sol (79). Elle est cependant présente au niveau du sol durant toute l'année avec des variations saisonnières et interannuelles (92). Les femelles infectées agressives se rencontrent près du sol particulièrement à la fin de la saison sèche (92). *Lu. umbratilis* est un vecteur opportuniste attiré par diverses espèces de mammifères, dont l'homme. Une étude a montré que 100 % des femelles de cette espèce en contact avec le paresseux à deux doigts *Choloepus didactylus* se nourrissaient rapidement (79). Des contaminations intradomiciliaires *via Lu. umbratilis* ont également été mises en évidence dans les habitations du village de Cacao situées en lisière de forêt (80). En utilisant des pièges appâtés par des tatous (*Dasypus novemcinctus*), LE PONT (78) captura 7 espèces majoritaires de phlébotomes appartenant au sous-genre *Psychodopygus* (84 % du total des récoltes), en particulier en forêt de terre ferme. *Lu. ayrozai*, vecteur brésilien présumé de *L. naiffi* (73), était l'espèce dominante, devant *Lu. squamiventris maripaensis*, vecteur suspecté de *L. braziliensis* au Brésil. *Lu. flaviscutellata* était surtout attiré par les cobayes (78). Une étude récente (116) menée dans 5 stations différentes représentant les principaux écotopes de la Guyane a souligné l'absence de modifications significatives de la faune phlébotomienne guyanaise au cours des 30 dernières années : les espèces *Lu. umbratilis* (16,6 % des spécimens), *Lu. infraspinoso* (12,7 %), *Lu. ininii* (8,0 %) et *Lu. flaviscutellata* (6,1 %) étaient les espèces les plus communes. L'adaptation des phlébotomes du sous-genre *Nyssomyia* aux milieux secondarisés par anthropisation a été confirmée (80,116).

Réservoirs

EN parallèle aux études entomologiques, de nombreux travaux ont été menés sur les réservoirs potentiels des leishmanies de Guyane (32, 39, 42, 49, 50, 70, 78, 81, 96, 115, 119) (revue dans 33, 93, 113, 114). En 1979-1980, le paresseux à deux doigts, *Choloepus didactylus* (7/15, soit 47 % d'individus infectés), fut incriminé comme réservoir principal de *L. guyanensis* en Guyane (70). Les kinkajous *Potos flavus* (1/7, soit 14 %) et *Proechimys* sp. (2/19, soit 11 %) furent également trouvés infectés lors de cette étude sur 79 spéci-

mens. Puis, sur un échantillon de 486 mammifères sauvages capturés sur différents sites entre 1981 et 1987, et incluant des xénarthres, des marsupiaux et des rongeurs, les espèces suivantes ont été trouvées infectées par *L. guyanensis* : *C. didactylus* (11/31), *Didelphis marsupialis* (2/122) et *Proechimys* sp. (2/89) (39). D'après ces observations, le paresseux didactyle apparaissait à nouveau être le réservoir primaire de *L. guyanensis* en Guyane, comme dans d'autres régions de la partie nord du bassin amazonien (74,114). Dans l'État brésilien de Pará, le fourmilier *Tamandua tetradactyla* semble intervenir en tant que réservoir de *L. guyanensis* (74). En Guyane et dans l'État brésilien du Pará, l'opossum *D. marsupialis* et le rongeur arboricole *Proechimys* semblent être des hôtes occasionnels de ce parasite (75). En revanche, au centre de l'Amazonie brésilienne, *D. marsupialis* est considéré comme le principal réservoir de *L. guyanensis* (2,3). *L. amazonensis* fut isolée de la peau saine de 3 *Proechimys* sur 95 examinés, dont 2 ont été identifiés comme *P. cuvieri* (39). Enfin, une étude récente (115) a montré l'absence probable d'implication des chiropères dans les cycles des leishmanies de Guyane, bien que les chauves-souris soient les mammifères les plus communs – en termes de taille des populations – dans les forêts néotropicales (22). Par ailleurs, un risque d'importation de nouvelles espèces de *Leishmania* a récemment été exemplifié pour la première fois en Guyane par 2 cas de leishmanioses viscérales canines dues à *L. infantum* importé d'Europe (119). Comme le suggèrent LAINSON et SHAW (74), l'importance des Xénarthres dans les complexes pathogènes leishmaniens du Nouveau Monde, où ils sont endémiques, mérite d'être soulignée (114).

Complexes pathogènes

EN résumé, les études de DEDET *et al.* menées au cours des années 1980 ont documenté l'existence d'au moins deux cycles parasitaires distincts en Guyane. Tous les deux se produisent en forêt, mais à des niveaux différents. Le cycle de *L. guyanensis* se déroule dans la canopée avec le phlébotome arboricole *Lu. umbratilis* comme vecteur et au moins un mammifère de la canopée, le paresseux didactyle (*C. didactylus*), comme réservoir. Le second cycle est celui de *L. amazonensis*, localisé au niveau du sol, avec *Lu. flaviscutellata* comme vecteur et au moins *P. cuvieri* pour réservoir (33, 93, 113, 114).

Formes cliniques

EN 1989, dans un échantillon de 211 patients présentant une LEC, DEDET (33) a décrit des lésions ulcérées dans 92,1 % des cas. L'ulcère était couvert d'une croûte dans près d'un tiers des cas et entouré par des papules périphériques chez un patient sur cinq. Dans environ 30 % des cas, une extension lymphangitique sous-cutanée se produisait, se manifestant sous forme de chaîne de petites nodules sous-cutanés situés sur le territoire drainant la lésion (45). Les lésions étaient préférentiellement situées sur les jambes et les avant-bras (20 % des cas pour chacune de ces deux localisations). Les patients présentaient des lésions uniques près d'une fois sur deux. Le nombre moyen de lésions par patient était de 3,6 (45). Aujourd'hui (121), la LC est toujours de type localisée (97,0 %) et le patient ne se manifeste en moyenne qu'un mois après la contamination supposée. On observe avec la même prédominance une lésion ulcérée (92,9 %), préférentiellement unique, située au niveau des membres supérieurs (49,3 %) ou inférieurs (45,4 %), zones a priori habituellement

non couvertes (121). D'après les diverses études successives menées entre 1980 et 2005 (20, 45, 88, 90, 90,121), il semble ainsi que les caractéristiques cliniques des patients présentent un profil assez stable.

Si les 5 espèces de leishmanies connues en Guyane sont la plupart du temps responsables de formes cutanées localisées, des formes cliniques diffuses et cutanéomuqueuses ont également été rapportées (21, 95). Parmi les cas de LC localisées, des formes chroniques sont régulièrement observées (76, 102). Récemment, des LC disséminées dues à *L. guyanensis* ont été décrites (24). Sur 91 isolats obtenus à partir de lésions humaines en 1989, 88 ont été caractérisés comme *L. guyanensis* par la méthode des isoenzymes et seulement 3 comme *L. amazonensis* (50). Ces cas dus à *L. amazonensis* montraient des lésions cutanées limitées, ulcérées ou nodulaires, et sans tendance à disséminer (44).

L'évolution des co-infections VIH/leishmanioses en Guyane fait l'objet d'une attention particulière (24, 25, 103, 123) en raison d'un accroissement des cas de sida (doublement des cas durant les 5 dernières années (16)).

Les caractéristiques anatomopathologiques des LC dues à *L. guyanensis* de Guyane furent décrites par ESTERRE *et al.* dans les années 1990 (53, 54, 55). Concernant la compréhension des mécanismes de la réponse immunitaire dans les LC guyanaises, le département d'immunologie des leishmanioses de l'Institut Pasteur de Guyane, en partenariat avec le service de dermatologie du centre hospitalier de Cayenne (CHC), s'intéresse depuis quelques années à des aspects tels que le rôle de la balance Th1/Th2, l'implication spécifiques de diverses cytokines et l'influence de certains répertoires lymphocytaires (6, 9-15, 48, 72, 94, 110, 111).

Diagnostic

LES premières méthodes et protocoles de diagnostic clinique et parasitologique des LC de Guyane ont été décrits par FLOCH (65, 66). Aujourd'hui, le diagnostic est dans la plupart des cas limité à la détection des leishmanies par observation microscopique de frottis de sérosités dermiques colorées au May-Grünwald-Giemsa. Il dépend du degré d'expérience des lecteurs ainsi que de la qualité des prélèvements (nettoyage de la lésion, prélèvement dans la bordure interne, quantité suffisante de matériel...). Depuis les années 80, l'identification de la souche responsable est permise par l'utilisation de l'électrophorèse des isoenzymes. Celle-ci s'effectue au centre national de référence des *Leishmania* (CNRL) de Montpellier après culture de masse des parasites en milieu de Novy-Nicolle-MacNeal. Bien qu'un protocole d'expédition facilitée des prélèvements ait été proposé (47), ce type d'identification n'a toutefois été réalisé que pour un nombre limité d'échantillons, dans le cadre d'études spécifiques ou chez des patients présentant des formes atypiques. Récemment, une équipe allemande a proposé un protocole de détection des parasites par PCR compétitive testée sur des prélèvements effectués chez des militaires ayant effectué une mission d'entraînement en Guyane (8). Aujourd'hui, le CNRL de Montpellier propose également un génotypage rapide et indépendant de la mise en culture par séquençage d'une portion du gène codant la sous-unité de l'ARN-polyomérase II (27). À Cayenne, parallèlement à l'examen microscopique direct, la mise en culture de biopsies cutanées de lésions en milieu liquide synthétique Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) a été systématisée à partir de 2003. Un total de 341 biopsies cutanées prélevées par le service de

dermatologie du CHC et par l'ensemble des centres de santé guyanais a été mis en culture pour recherche de leishmanies en 2003 (128 cultures) et 2004 (213 cultures). Au cours de ces 2 années, 72,7 % des cultures (soit 248) se sont avérées positives et 57,5 % confirmaient l'examen direct associé. La culture a permis un diagnostic positif chez 9,8 % des patients considérés négatifs en lecture microscopique, soit pour près d'un patient sur 10. En parallèle, la mise au point d'une technique de détection et d'identification des leishmanies du Nouveau Monde par PCR-RFLP (amplification génique puis étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction par des endonucléases) sur un locus ribosomal, adaptée pour le diagnostic et les études épidémiologiques à grande échelle, a été réalisée en Guyane (117, 120). Cependant, la lecture directe des frottis reste aujourd'hui le diagnostic de référence pour les LC de Guyane. En complément, les différentes techniques moléculaires apportent depuis peu une amélioration significative de la sensibilité et de la qualité informative du diagnostic, avec la détermination de l'espèce en cause, dans certains cas particuliers tels que les formes atypiques, sévères ou chroniques (120, 121).

Traitement et prophylaxie

L'évolution spontanée des lésions est difficile à documenter. En Guyane, où les patients sont systématiquement traités. Néanmoins, chez un patient, DEDET *et al.* (45) observèrent une guérison spontanée sans traitement après 30 mois.

Avant 1980, la majorité des cas était traitée à l'antimoniote de méglumine (Glucantime®) avec des doses de 30 mg/kg/jour pendant 12 à 15 jours. Avec ce protocole, PRADINAUD (98) a rapporté près de 100 % de guérisons avec peu d'effets indésirables et une absence de complications sévères (ni arythmie, ni arrêt cardiaque). En 1980, ce traitement fut remplacé, pour des raisons de coûts et de simplification, par le mésylate de pentamidine (Lomidine®) administré en intramusculaire selon une posologie variable (101). La posologie la plus communément utilisée et également la plus efficace consistait en 3 injections successives de 3,5 mg base/kg/jour (dose totale de 72 mg base/série). Sur 416 observations, 2 cas de diabète sucré ont été notés chez des patients ayant reçu de plus fortes doses (> 1 g). Pour une efficacité comparable, ce changement thérapeutique a entraîné une réduction de 70 % du coût total de la prise en charge des leishmanioses en Guyane. Après un traitement par l'un ou l'autre des produits, des rechutes (i.e. récurrence d'une lésion active à l'emplacement d'une ancienne lésion précédemment traitée) se sont produites dans environ 7 % des cas, survenant 3 à 24 mois après le traitement (45). Des essais cliniques d'imidazoles ont également été conduits en Guyane durant les années 80. Le kétoconazole était inefficace dans les LC dues à *L. guyanensis* (40, 41) ainsi que le métronidazole (98). Par ailleurs, les traitements prophylactiques antimalariques individuels à base de chloroquine ou d'amodiaquine ne réduisent en rien les risques d'infection par *L. guyanensis* (37).

Depuis 1990, la pentamidine est préférée aux précédentes molécules pour ses bons résultats et sa simplicité d'administration. Elle a fait l'objet de plusieurs publications (40, 87, 88, 100, 101, 104, 105). La prescription d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat® en France) est conseillée pour la leishmaniose cutanée à la posologie de 3 à 4 injections de 3 mg/kg, ce qui permet de réduire la durée du traitement à 7 jours (une injection un jour sur deux). Ce traitement a permis d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 90 % contre *L. panamensis*

et *L. guyanensis*. Les résultats étaient cependant peu encourageants contre *L. braziliensis* : 53 à 58 % de guérison pour 3 à 5 injections de 4 mg/kg en Bolivie (35). Le protocole utilisé aujourd'hui, qui a progressivement été adapté durant la dernière décennie, est d'une seule injection intramusculaire de 7 mg/kg d'iséthionate de pentamidine. En présence de papules satellites, de lésions multiples (> 3) ou dans les cas à forte charge parasitaire intra-lésionnelle (88), 2 injections intramusculaires de 7 mg/kg d'iséthionate de pentamidine à un intervalle de 48 heures semblent préférables. Cette posologie vient récemment d'être validée par une étude rétrospective (122). De plus, chez 66,3 % des 265 patients inclus dans une étude récente (121), une seule injection intramusculaire de Pentacarinat® à 7 mg/kg s'est avérée suffisante. Dans 30,3 % des cas, 2 injections ont été nécessaires à la guérison. L'effet indésirable le plus fréquemment observé était une douleur au site d'injection.

Quelques études sur la prophylaxie et la lutte contre la transmission des LC en Guyane ont également été effectuées (38, 43, 51, 60, 61, 63). Retenons que les répulsifs d'insectes s'avèrent d'une efficacité limitée, en raison de l'humidité très élevée en forêt. En revanche, bien qu'il ne soit pas toujours compatible avec les us et coutumes de certaines communautés, le port de vêtements légers, plus efficace, est recommandé (38). En forêt, l'utilisation de moustiquaires imprégnées à fines mailles (< 2 mm), pour la sieste et la nuit, est également préconisée. Dans les villages forestiers, une mesure préventive satisfaisante consistant en une ceinture déforestée de 400 m de rayon autour des habitations a été proposée (38, 51) après un essai concluant dans le village de Cacao en 1986. Cette application reste toutefois limitée. Concernant le cas particuliers de la LC au sein des forces armées, une étude récente a souligné la forte variabilité du nombre de cas annuel mise en relation avec des manquements manifestes aux règles de prophylaxie à l'origine de plusieurs micro-épidémies (86).

Épidémiologie

En Guyane, les LC sont endémiques sur l'ensemble du territoire. La LC est par ailleurs une entité nosologique bien connue parmi les populations de la Guyane : amérindiens et noirs marrons utilisent des noms spécifiques pour désigner la maladie dans leurs langues. Les LC étaient localement appelés « pian bois » par la population créole. Le parasite, identifié comme *L. braziliensis* au moins depuis 1939, a été baptisé *L. tropica guyanensis* en 1954 par FLOCH. En 50 ans, de nombreuses études épidémiologiques ont régulièrement été publiées au sujet des leishmanioses en Guyane, chez les civils (7, 18, 20, 33, 45, 57, 58, 62, 89, 90, 93, 97, 99, 102, 107, 121) comme chez les militaires (4, 8, 86, 87).

Caractéristiques épidémiologiques et transmission

Les cycles parasitaires se développent en zones selvatiques. La contamination humaine habituellement rapportée résulte donc d'incursions dans la forêt. Dans les années 80, DEDET *et al.* (45) ont montré, lors d'études chez 219 patients incluant des militaires, que les sujets infectés étaient de jeunes adultes de sexe masculin (âge moyen de 28,8 ± 9,2 ans) allant en forêt pour des activités avant tout professionnelles (84,2 %) mais également dans le cadre de loisirs (15,8 %). L'exposition se produisait dans tout le territoire, avec une densité des cas semblant plus élevée dans la zone localisée à l'intérieur de l'isohyète 3 500 mm. Cette zone était également la plus régulièrement visitée en raison de sa proximité de Cayenne (45).

Les périodes principales de transmission se produisaient pendant les mois à basses précipitations, soit d'octobre à décembre, et constituaient une saison à haut risque de contamination (45). Les localisations préférentielles des lésions ont permis de démontrer que les phlébotomes piquaient principalement sur les parties du corps non protégées par des vêtements (38). Les piqûres infectantes se produisent au crépuscule ou durant la nuit, ce qui correspond à la période d'activité de *Lu. umbratilis* (81). Cependant, l'abattage des arbres, qui perturbe les phlébotomes dans leur site de repos, mène à une agression immédiate et à une contamination diurne. Une étude menée dans le village de Cacao a montré que l'établissement d'habitations humaines en forêt provoque l'apparition de processus de transmission spécifiques, avec des contaminations intradomiciliaires (80) dues au vol nocturne de phlébotomes infectés depuis la forêt voisine (23). Selon des données récentes (121), la population à risque est principalement constituée de jeunes adultes de 32,9 ± 13,5 ans, de sexe masculin (sex ratio de 3,9), infectés lors d'activités professionnelles en forêt. Les cas proviennent de l'ensemble du territoire avec des fluctuations saisonnières déjà connues (45) : les contaminations ont lieu généralement à la fin de la saison sèche ou au début de la saison des pluies, ce qui rend compte de l'afflux des patients en consultation du début de l'année au mois de mai. Les diverses études successives menées entre 1980 et 2005 (20, 45, 88, 89, 90, 121) montrent donc des caractéristiques épidémiologiques assez stables.

D'autres facteurs qui auraient pu expliquer la susceptibilité individuelle à l'infection ont été étudiés, mais ni les paramètres cutanés (humidité, sécrétions, température...) (56), ni les groupes sanguins (52), ni les marqueurs immunitaires testés, tels que les groupes HLA (5), n'ont semblé influencer la maladie. Récemment, les études de NACHER *et al.* (89, 90) ont mis en évidence l'influence de divers facteurs météorologiques sur l'évolution de la maladie. Quand la période d'incubation survenait durant la saison sèche, le traitement standard à l'iséthionate de pentamidine semblait être moins efficace, et la présence de lymphangite était moins fréquente. Ces résultats suggéraient que les variations saisonnières observées étaient dues aux variations de l'équilibre hôte / parasite. Des éléments indirects convergents ont amené à proposer un rôle potentiel des variations du rayonnement solaire ultraviolet dans la réponse immunitaire de l'hôte (89). Une étude complémentaire a montré que le nombre mensuel de jours d'ensoleillement au cours de l'incubation avait statistiquement été plus faible en cas de succès du traitement et plus élevé pour les patients en échec thérapeutique. Cependant, l'intensité du rayonnement solaire durant l'incubation avait été plus élevée en cas de succès du traitement. Un nombre relativement élevé d'heures d'ensoleillement durant l'incubation a été corrélé à de fortes charges parasitaires intralésionnelles (90). D'autre part, la présence de papules satellites a été significativement associée à un risque d'échec thérapeutique de la première série d'injections de pentamidine, indiquant que le système immunitaire de ce type de patients était incapable de contrôler la propagation des parasites. Les patients présentant de multiples lésions (> 3) avaient un risque d'échec thérapeutique plus élevé après la première cure (88).

Nombre de cas et estimation du taux d'incidence

Depuis 1977, le nombre de cas rapportés a été important et les LC sont apparues comme un véritable problème de santé publique, particulièrement pour les personnes en contact avec la forêt, exposant ainsi une grande partie de la population

guyanaise. Entre 1979 et 1986, les données de l'Institut Pasteur de Guyane et du service de dermatologie de l'hôpital de Cayenne ont permis d'estimer un taux d'incidence annuel à 0,23 %. L'impact socio-économique était considéré comme important du fait des dépenses liées à la prise en charge des patients et de son influence sur le secteur productif de l'économie locale (33,43,45). Entre 1986 et 2000, le taux d'incidence annuel a été estimé à 1,5-2 nouveaux cas/1 000 habitants (7, 20). Depuis 2000, le nombre de cas diagnostiqués semble avoir sensiblement augmenté, principalement parmi les orpailleurs travaillant en nombres croissants dans les placers d'extraction d'or situés dans les forêts denses intérieures (7, 118).

Le recensement des cas de LC diagnostiqués sur le territoire national est l'une des missions du CNRL créé en mars 1998, dans le cadre du réseau de surveillance des maladies infectieuses coordonné par l'institut de veille sanitaire (InVS). Il permet d'évaluer l'incidence de ces affections et d'en organiser la surveillance en France, pays où les leishmanioses ne sont pas soumises à déclaration obligatoire, contrairement à plusieurs pays de la Communauté européenne (Espagne, Italie, Grèce). Depuis janvier 2003, tous les nouveaux cas de LC diagnostiqués en Guyane par le CHC et les centres de santé sont déclarés au CNRL. La figure 1 présente un récapitulatif de l'évolution globale des cas guyanais de LC depuis 1986. La fluctuation interannuelle du nombre de cas observée (en moyenne 147 ± 87 cas/an) est classiquement rapportée à des facteurs météorologiques provoquant des variations dans les populations vectorielles. Cette fluctuation interannuelle est également en partie due à la plus ou moins grande exhaustivité du recensement des cas selon les années. Ces données ont des origines variées (base de données du service de dermatologie du CHC, déclarations au CNRL des années 2003 à 2005, et littérature scientifique (7, 20, 45)). De plus, les variations de la méthodologie du recensement des cas et surtout des secteurs géographiques et des établissements recensés constituent des biais difficiles à maîtriser dans le calcul du taux d'incidence. Enfin, les données démographiques réelles sont difficilement quantifiables en raison des flux d'immigration importants et non contrôlés. Quoiqu'il en soit, l'estimation du taux d'incidence moyen au cours de ces 20 dernières années est de $0,12 \pm 0,07$. En 2004, le taux d'incidence annuel des LC en Guyane était de 0,20 %, une valeur très proche de celle obtenue par DEDET *et al.* entre 1979 et 1986 (0,23 %) (45) et CARME *et al.* entre 1986 et 2000 (0,15 à 0,20 %) (20). Toutefois, ce calcul du taux d'incidence est traditionnellement basé sur des données globales de l'INSEE et concerne donc l'ensemble de la population guyanaise. Bien que très utile pour évaluer les tendances sur plusieurs années, il sous-estime l'incidence réelle de la maladie. En effet, le calcul de cette valeur de 0,20 % en 2004 inclut une grande partie de la population située en zone urbaine, donc à moindre risque, pour laquelle le nombre de cas annuel n'est pas renseigné (secteurs de Saint-Laurent et de Kourou en particulier). La figure 2 présente les taux d'incidence des cas de LC détectés dans chacun des centres de santé pour l'année 2004. Au total, la valeur affinée du taux d'incidence devient $0,39 \pm 0,07$ en 2004, soit le double de la précédente estimation générale. La seconde observation la plus marquante de ces données est sans doute l'hétérogénéité de la répartition géographique des cas.

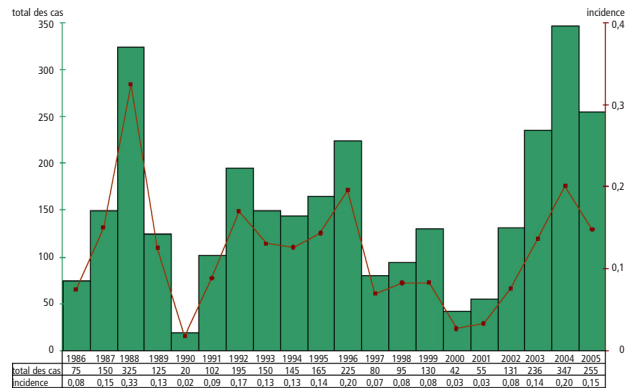
Exemple de la commune de Saint-Élie

Partiellement engloutie suite à la mise en eau de la retenue du barrage hydroélectrique de Petit-Saut, la commune de Saint-Élie est l'une des plus isolées du département. Cons-

truite sur un filon aurifère au coeur de la forêt, son accès est rendu difficile par l'absence de desserte aérienne. D'après le recensement de l'INSEE de Cayenne en 1999, la population de Saint-Élie (239 habitants) se situe entre celle de Saül (160 habitants) et celle de Régina (765 habitants). Toutefois, la population de Saint-Élie étant quasi-exclusivement constituée

Figure 1.

Évolution du nombre de cas et du taux d'incidence annuel global des leishmanioses cutanées recensées en Guyane de 1986 à 2004.
Evolution of the number of cases and annual incidence rate of cutaneous leishmaniasis reported in French Guiana from 1986 to 2004.

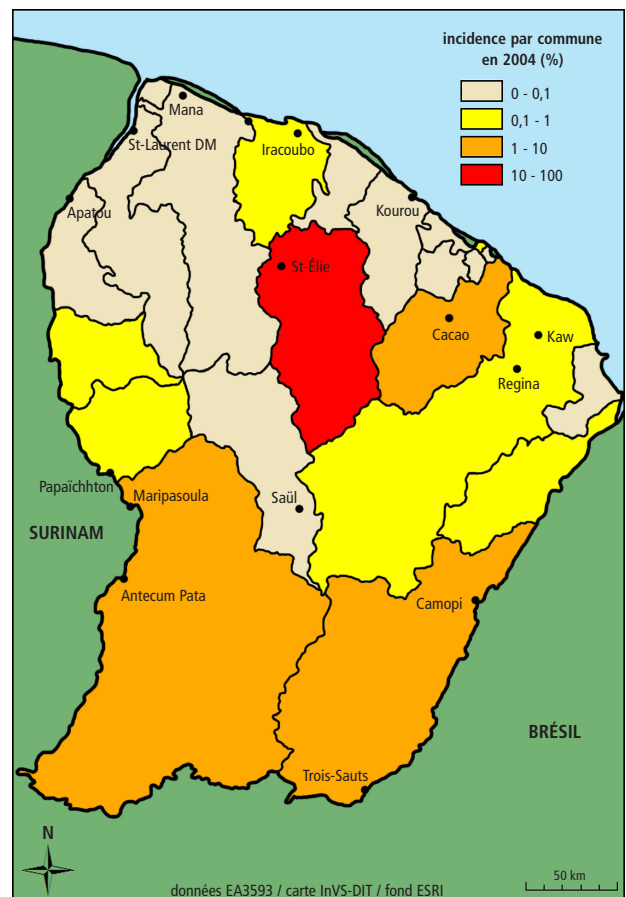


Le taux d'incidence est calculé à partir de la population guyanaise totale, actualisée chaque année par l'INSEE. Données : Service de dermatologie, Service des centres de santé et Laboratoire de parasitologie du Centre hospitalier de Cayenne, Institut Pasteur de Cayenne, Centre national de référence des Leishmania.

Figure 2.

Taux d'incidence des leishmanioses cutanées recensées en Guyane en 2004 par commune.

Incidence rate of cutaneous leishmaniasis in French Guiana in 2004 by district.



Le taux d'incidence est calculé à partir de la population de chaque commune d'après les estimations de l'INSEE pour 2001. Données : service de dermatologie, service des centres de santé et laboratoire de parasitologie du centre hospitalier départemental de Cayenne.

par des orpailleurs clandestins, elle est en réalité difficilement quantifiable. Les exploitations illégales du gisement secondaire plus ou moins mécanisées constituent la majeure partie de l'activité de la commune. Le centre de santé le plus proche de celui de Saint-Élie est à Iracoubo (1 430 habitants). La figure 3 présente les cas de LC recensés dans ces 4 communes depuis 2000. En considérant les chiffres officiels, plus d'un quart des habitants de Saint-Élie a été infecté par des leishmanies en 2004. Le risque de contracter une LC serait donc en moyenne 65 fois plus grand à Saint-Élie que dans le reste de la Guyane (118). Or, seuls moins de 10 sujets au patronyme non lusophone ont été enregistrés en 2004 et d'après les entretiens avec les patients, tous les cas semblaient avoir été contractés autour de la commune, majoritairement sur des placers illégaux. Actuellement, des estimations variées mentionnent environ 500 travailleurs sur la commune selon la conjoncture du moment. Si l'on ramène les 62 cas de LC enregistrés en 2004 au chiffre de 500 habitants qui semble plus proche de la réalité que les 239 officiellement reconnus, l'estimation du taux d'incidence de l'infection diminue de moitié (12,4 %) mais reste cependant 30 fois plus élevée par rapport à la moyenne du département (118). Contrairement à la saisonnalité des cas observée classiquement en Guyane, de nouveaux patients étaient diagnostiqués régulièrement tout au long de l'année 2004. La pression constante sur l'environnement exercée par la déforestation des futures zones à orpailler entraînant directement la perturbation des phlébotomes dans leur sites de repos et/ou l'adaptation de certaines espèces de vecteurs à la nouvelle donne écologique pourraient être des facteurs clés de cette transmission continue.

Globalement, il semble donc que l'augmentation du nombre de cas de LC soit bien réelle et directement corrélée aux activités d'orpaillage. La population des orpailleurs de Saint-Élie est la seule à pouvoir bénéficier de la véritable proximité d'un centre de santé situé au coeur de la zone orpaillée. Les taux d'incidences communales les plus élevés après Saint-Élie concernent les communes les plus proches de grandes zones d'exploitations aurifères : Camopi près du site de la Sikini (1,26 %), Maripasoula près des sites de Yaou, Dorlin et Sophie (1,16 %), Grand-Santi près d'Espérance (0,98 %)... D'autres études à mener directement sur ces grands sites sont donc nécessaires pour vérifier si la timide augmentation de l'incidence des LC dans ces communes n'est pas que la face apparente d'un phénomène sous-jacent de plus grande ampleur.

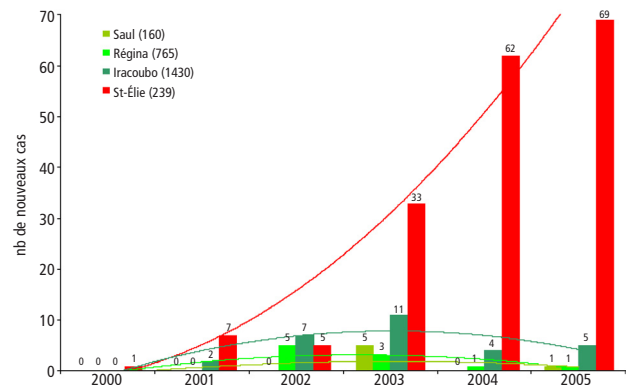
Incidences spécifiques

Peu d'informations sont disponibles au sujet de la variabilité génétique des populations de *Leishmania* et de sa corrélation possible avec les propriétés éco-épidémiologiques des leishmanioses. En 1989, *L. guyanensis* était responsable de 96,7 % des cas humains diagnostiqués en Guyane et 3 zymo-dèmes ont été distingués dans ce taxon par des variations de deux isoenzymes (50). En 2003 et 2004, une étude éco-épidémiologique moléculaire du polymorphisme des leishmanies a mis en évidence une corrélation entre le génotype des parasites, leur origine géographique et la présentation clinique (121). En accord avec les observations existantes, cinq espèces différentes de *Leishmania* ont été identifiées parmi les 265 prélèvements testés mais *L. guyanensis* représentait 95,8 % des échantillons. Les taux d'incidence des différentes espèces de leishmanies endémiques en Guyane étaient en accord avec les études précédentes (7, 33, 50). En 2006-2007, en utilisant une autre technique PCR-RFLP plus discriminante, *L. guyanensis* représentait 87,7 % des 73 souches typées (données non

Figure 3.

Nombre de cas de leishmanioses cutanées recensés dans les centres de santé de 4 communes (Saül, Régina, Iracoubo et Saint-Élie) entre 2000 et 2005 (8 premiers mois).

Number of cutaneous leishmaniasis cases reported in 4 health centres (Saül, Régina, Iracoubo et Saint-Élie) from 2000 to 2005 (8 months).



La population des communes est indiquée entre parenthèses. Une courbe polynomiale de tendance est ajoutée pour les résultats de chaque commune.

publiées). *L. braziliensis* était responsable de 6,8 % des cas (n = 5) et *L. amazonensis* et *L. lainsoni* ont chacune été isolée dans 2,7 % des cas (n = 2). Une surveillance des incidences spécifiques, et en particulier des infections dues à *L. braziliensis*, est toujours en cours en Guyane.

Tendances épidémiologiques

Leishmanioses cutanées et orpaillage

Concernant le taux d'incidence des LC en Guyane, il semble que le nombre de cas ait nettement augmenté entre 2000 et 2005. En 2004, le taux d'incidence annuel ajusté était d'environ 0,39 %, soit le double des valeurs obtenues précédemment. Cette constatation peut être mise en lien direct avec l'augmentation des activités humaines en forêt : le développement de « l'écotourisme » d'une part (cf. augmentation du nombre de cas de LC recensés à Cayenne), mais surtout par l'explosion de l'activité d'extraction minière de l'or sur l'ensemble du territoire (cf. augmentation du nombre de cas de LC recensés à Saint-Élie). Le développement d'activités d'orpaillage en forêt guyanaise s'est intensifié durant ces 5 dernières années. Les sites d'orpaillages se caractérisent souvent par leur isolement et leur clandestinité. Les conditions de vie difficiles, l'absence totale d'infrastructure sanitaire et de système de santé au sein des villages clandestins constituent aujourd'hui un grave problème de santé publique. Plusieurs facteurs de risques importants favorisant le développement des LC se trouvent réunis dans ce contexte : en zone d'endémie, ces populations démunies, souvent non immunes et n'appliquant aucune mesure prophylactique, exercent de fait une pression importante sur l'environnement (déforestation). Ceci se traduit directement par une augmentation du risque d'exposition aux vecteurs.

Transformation des complexes pathogènes

L. guyanensis est responsable de plus de 95 % des cas de LC en Guyane (121). Jusqu'alors, *L. guyanensis* était considérée comme une espèce peu polymorphe, cependant, une étude récente montre un degré significatif de discrimination entre des isolats de *L. guyanensis* provenant de secteurs écologiques distincts et avec différentes implications cliniques (121). CUPOLILLO (28, 29, 30) a suggéré que ce polymorphisme pourrait être lié au grand nombre de vecteurs et de réservoirs

présents dans les multiples écotopes de ce secteur sud-américain fortement biodiversifié.

Globalement, comme cela a été évoqué au sujet du paludisme (19), l'anthropisation du milieu forestier dans l'intérieur de la Guyane facilite la transmission des leishmanies. La déforestation, les cultures sur abattis, les habitations en forêt mais aussi la création des placers créent de bonnes conditions de développement pour certains vecteurs adaptables et pour la transmission des parasites (116). Pour les populations autochtones, les difficultés de mise en application des mesures de lutte et/ou de protection sont grandes : villages isolés et dispersés d'accès difficile (pirogue), us et coutumes exposant aux piqûres d'insectes comme un habillement réduit ou compliquant les moyens d'action comme l'absence de parois verticales dans certains carbet et l'encombrement des cases, lavage fréquent traditionnel des moustiquaires de hamacs compromettant l'efficacité à moyen terme des imprégnations d'insecticides, la taille inadaptée du maillage de certaines moustiquaires, etc. À ceci s'ajoutent des difficultés de nature administrative, tant à un niveau local (partage et harmonisation des prérogatives État/région/département) que régional, avec la nécessité de coordonner les actions avec des pays voisins, ce qui sous-tend des problèmes culturels, linguistiques et politiques.

Le paradoxe des leishmanioses, souligné par DEDET (34), est que ces affections de mieux en mieux connues au plan épidémiologique, clinique et physiopathologique sont, d'une manière générale, toujours aussi difficiles à traiter et à combattre car les avancées dans les domaines thérapeutiques et prophylactiques sont réduites. Leurs progressions géographique et en nombres absolus sont de plus en plus préoccupantes. Primitivement zoonoses sauvages strictes, se développant pour la plupart dans des foyers naturels forestiers, elles ont fait preuve d'une remarquable plasticité d'évolution face aux modifications du milieu ambiant qui ont suivi l'intervention massive de l'homme. Ainsi, les plus importantes entités nosologiques de la région néotropicale sont devenues, de façon prédominante pour la LV due à *L. infantum*, ou ponctuelle pour la LCM et certaines LC (récemment mise en évidence par 17, 91) de véritables anthroozoonoses domestiques, sévissant parfois en situation périurbaine à urbaine (112, 113).

Étant donné les changements environnementaux d'origine anthropique importants observés en Guyane, les adaptations associées des populations de vecteurs et les risques d'importation de nouvelles espèces et/ou de souches de leishmanies non endémiques en lien avec la diversification et la croissance des flux migratoires humains, les taux d'incidence spécifiques des espèces et des génotypes des leishmanies en Guyane doivent régulièrement être surveillés à l'avenir. Ceci est particulièrement valable pour les espèces les plus préoccupantes sur le plan médical, i.e. pour *L. amazonensis*, *L. braziliensis* et *L. infantum*.

Remerciements

Nos remerciements vont au Dr Arnaud TARANTOLA et au Dr Christophe PAQUET pour leur relecture du manuscrit.

Ce travail a été réalisé avec le concours de l'Université des Antilles et de la Guyane (Cayenne, Guyane française), le Contrat Plan État-Région N°6325, l'Institut national pour la santé et la recherche médicale (Paris, France) et l'Institut de veille sanitaire (Saint-Maurice, France).

Références bibliographiques

- ALEXANDRE D, DEDET JP & ESTERRE P – La leishmaniose en Guyane française. 7. Caractéristiques structurales de quelques sites de contamination en forêt. *Cah ORSTOM, Sér Entomol Méd Parasitol*, 1987, **25**, 101-109.
- ARIAS JR & NAIF RD – The principal reservoir host of cutaneous leishmaniasis in the urban areas of Manaus, Central Amazon of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1981, **76**, 279-286.
- 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**, 537-541.
- BANZET S – Épidémie de leishmaniose cutanée dans les forces armées travaillant en Guyane française. *Méd Trop*, 2000, **60**, 297-302.
- BARBIER D, DEMENAI F, LEFAIT JF, DAVID B, BLANC M et al. – Susceptibility to human cutaneous leishmaniasis and HLA, Gm, Km markers. *Tissue Antigens*, 1987, **30**, 63-67.
- BARBIER D, GOYOT P & DEDET JP – *Leishmania braziliensis guyanensis* dermal leishmaniasis: cell-mediated immunity related to clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1985, **79**, 47-50.
- BASSET D, PRATLONG F, RAVEL C, PUECHBERTY J, DEREURE J & DEDET JP – Les leishmanioses déclarées en France en 1999. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2001, **5**, 19-20.
- BEZOLD G, LANGE M, GETHOFFER K, PILLEKAMP H, REINDL H et al. – Competitive polymerase chain reaction used to diagnose cutaneous leishmaniasis in German soldiers infected during military exercises in French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2001, **20**, 421-424.
- BOURREAU E, COLLET M, PREVOT G, MILON G, ASHIMOFF D et al. – IFN-gamma-producing CD45RA+CD8+ and IL-10-producing CD45RA-CD4+ T cells generated in response to LACK in naive subjects never exposed to *Leishmania*. *Eur J Immunol*, 2002, **32**, 510-520.
- BOURREAU E, GARDON J, PRADINAUD R, PASCALIS H, PREVOT-LINGUET G et al. – Th2 responses predominate during the early phases of infection in patients with localized cutaneous leishmaniasis and precede the development of Th1 responses. *Infect Immun*, 2003, **71**, 2244-2246.
- BOURREAU E, PASCALIS H, PREVOT G, KARIMINIA A, JOLLY N et al. – Increased production of interferon-gamma by *Leishmania* homologue of the mammalian receptor for activated C kinase-reactive CD4+ T cells among human blood mononuclear cells: an early marker of exposure to *Leishmania*? *Scand J Immunol*, 2003, **58**, 201-210.
- BOURREAU E, PREVOT G, GARDON J, PRADINAUD R, HASAGEWA H et al. – LACK-specific CD4(+) T cells that induce gamma interferon production in patients with localized cutaneous leishmaniasis during an early stage of infection. *Infect Immun*, 2002, **70**, 3122-3129.
- BOURREAU E, PREVOT G, GARDON J, PRADINAUD R & LAUNOIS P – High intralésional interleukin-10 messenger RNA expression in localized cutaneous leishmaniasis is associated with unresponsiveness to treatment. *J Infect Dis*, 15-12-2001, **184**, 1628-1630.
- BOURREAU E, PREVOT G, PRADINAUD R & LAUNOIS P – Interleukin (IL)-13 is the predominant Th2 cytokine in localized cutaneous leishmaniasis lesions and renders specific CD4+ T cells unresponsive to IL-12. *J Infect Dis*, 2001, **183**, 953-959.
- BOURREAU E, PREVOT G, PRADINAUD R & LAUNOIS P – Unresponsiveness of specific T cells to IL-12 is associated with active cutaneous leishmaniasis owing to *Leishmania guyanensis*. *Scand J Immunol*, 2001, **54**, 335-339.
- CABIÉ A, GEORGER-SOW MT & NACHER M – Particularités de l'infection à VIH aux Antilles et en Guyane française en 2004. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2005, **46-47**, 238-239.
- CAMPBELL-LENDRUM D, DUJARDIN JP, MARTINEZ E, FELICIANGELI MD, PEREZ JE et al. – Domestic and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis: changing epidemiological patterns present new control opportunities. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, **96**, 159-162.
- CARME B – Parasitoses humaines en Guyane française. *Presse Méd*, 2001, **30**, 1601-1608.
- CARME B – Substantial increase of malaria in inland areas of eastern French Guiana. *Trop Med Int Health*, 2005, **10**, 154-159.
- CARME B, AZNAR C & PRADINAUD R – Absence of a proven resurgence of Chagas disease or cutaneous leishmaniasis in French Guiana over the last two decades. *Ann Trop Med*

- Parasitol*, 2001, **95**, 623-625.
21. CHALCHAT P, COLAS-BELCOUR J, DESTOMBES P, DROUHET E, FROMENTIN H et al. – À propos d'un cas de leishmaniose cutanéomuqueuse résistant aux antimoniés et guéri à l'amphotéricine B en Guyane. *Bull Soc Pathol Exot*, 1965, **58**, 73-80.
 22. CHARLES-DOMINIQUE P, BROSSET S & JOUARD S – *Les chauves-souris de Guyane*. Éditions du Muséum national d'histoire naturelle, Paris, 2001.
 23. CHIPPAUX JP, PAJOT FX & BARBIER D – La leishmaniose en Guyane française. 5. Note complémentaire sur l'écologie du vecteur dans le village forestier de Cacao. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1984, **22**, 213-218.
 24. COUPPIÉ P, CLYTI E, SOBESKY M, BISSUEL F, DEL GIUDICE P 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**, 1165-1171.
 25. COUPPIÉ P, PRADINAUD R, GROSSHANS E, SAINTE-MARIE D & BENOIST B – Diagnostic rapide d'une leishmaniose cutanée et d'une histoplasmosse par examen direct. *Ann Dermatol Vénérolog*, 1997, **124**, 849-851.
 26. COURTOIS D, RIOUX JA, PRATLONG F, MORENO G, LANOTTE G & COURRIER PL – *Leishmania braziliensis* Vianna, 1911 s. st., en Guyane française. *Ann Parasitol Hum Comp*, 1986, **61**, 593-594.
 27. CROAN DG, MORRISON DA & ELLIS JT – Evolution of the genus *Leishmania* revealed by comparison of DNA and RNA polymerase gene sequences. *Mol Biochem Parasitol*, 1997, **89**, 149-159.
 28. CUPOLILLO E, AGUIAR AF, BRAHIM LR, NAIF MF, PEREIRA LO et al. – Recent advances in the taxonomy of the New World leishmanial parasites. *Med Microbiol Immunol*, 2001, **190**, 7-60.
 29. CUPOLILLO E, MOMEN H & GRIMALDI G^{sr} – Genetic diversity in natural populations of New World *Leishmania*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1998, **93**, 663-668.
 30. CUPOLILLO E, PEREIRA LO, FERNANDES O, CATANHO MP, PEREIRA JC et al. – Genetic data showing evolutionary links between *Leishmania* and *Endotrypanum*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1998, **93**, 677-683.
 31. DARIE H, DENIAU M, PRATLONG F, LANOTTE G, TALARMIN A et al. – Cutaneous leishmaniasis of humans due to *Leishmania (Viannia) naiffi* outside Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **89**, 476-477.
 32. DE THOISY B, MICHEL JC, VOGEL I & VIE JC – A survey of hemoparasite infections in free-ranging mammals and reptiles in French Guiana. *J Parasitol*, 2000, **86**, 1035-1040.
 33. DEDET JP – Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a review. *Am J Trop Med Hyg*, 1990, **43**, 25-28.
 34. DEDET JP – *Les leishmanioses*. Éditions Ellipses, Paris, 1999.
 35. DEDET JP – *Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Maladies infectieuses, vol. 8-506-A-10*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, 2001.
 36. DEDET JP, DESJEUX P, GOYOT P & GOSSELIN H – Infestation naturelle de *Proechimys cuvieri* PETTER 1978 (Rongeurs, Echimyidés) par *Leishmania mexicana amazonensis* LAINSON et SHAW 1972 (Kinetoplastidés, Trypanosomatidés) en Guyane Française. *C R Séances Acad Sci*, 1984, **298**, 85-87.
 37. DEDET JP & ESTERRE P – Lack of effect of antimalarial prophylaxis with chloroquine or amodiaquine in cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986, **80**, 490.
 38. DEDET JP, ESTERRE P & PRADINAUD R – Individual clothing prophylaxis of cutaneous leishmaniasis in the Amazonian area. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987, **81**, 748.
 39. DEDET JP, GAY F & CHATENAY G – Isolation of *Leishmania* species from wild mammals in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 613-615.
 40. DEDET JP, JAMET P, ESTERRE P, GHIPPONI PM, GENIN C & LALANDE G – Failure to cure *Leishmania braziliensis* guyanensis cutaneous leishmaniasis with oral ketoconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986, **80**, 176.
 41. DEDET JP, JAMET P, ESTERRE P, GHIPPONI PM, GENIN C et al. – Échec du ketoconazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *L. braziliensis guyanensis* en Guyane française. *Méd Mal Infect*, 1987, **17**, 4-8.
 42. DEDET JP, PAJOT FX, DESJEUX P, GOYOT P, CHIPPAUX JP & GEOFFROY B – Natural hosts of *Leishmania mexicana amazonensis* LAINSON and SHAW, 1972 (*Kinetoplastida: Trypanosomatidae*) in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1985, **79**, 302-305.
 43. DEDET JP, PILLOT B & GENTILINI M – Évaluation du coût socio-économique des leishmanioses cutanées en Guyane française. *Rev Épidémiol Santé Publique*, 1991, **39**, 129-133.
 44. DEDET JP, PRADINAUD R, DESJEUX P, JACQUET-VIALLET P, GIRARDEAU I et al. – Les 2 premiers cas de leishmaniose cutanée due à *Leishmania mexicana amazonensis* en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1985, **78**, 64-70.
 45. DEDET JP, PRADINAUD R & GAY F – Epidemiological aspects of human cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 616-620.
 46. DEDET JP, PRATLONG F, MARTINI A, LEFEBVRE M & DEREURE O – *Leishmania (Viannia) braziliensis* en Guyane française : une réalité à prendre en considération. *Nouv Dermatol*, 1994, **13**, 188-189.
 47. DEDET JP, PRATLONG F, PRADINAUD R & MOREAU B – Delayed culture of *Leishmania* in skin biopsies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 673-674.
 48. DEDET JP, RYTER A, VOGT E, HOSLI P & DA SILVA LP – Uptake and killing of *Leishmania mexicana amazonensis* amastigotes by human skin fibroblasts. *Ann Trop Med Parasitol*, 1983, **77**, 35-44.
 49. DEREURE J, BARNABE C, VIE JC, MADELENAT F & RAC-CURT C – Trypanosomatidae from wild mammals in the neotropical rainforest of French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*, 2001, **95**, 157-166.
 50. DESJEUX P & DEDET JP – Isoenzyme characterization of 112 *Leishmania* isolates from French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1989, **83**, 610-612.
 51. ESTERRE P, CHIPPAUX JP, LEFAIT JF & DEDET JP – Evaluation of a cutaneous leishmaniasis control program in a forest village of French Guiana. *Bull Organ Mond Santé*, 1986, **64**, 559-565.
 52. ESTERRE P & DEDET JP – The relationship of blood-group type to American cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989, **83**, 345-348.
 53. ESTERRE P, DEDET JP, FRENAY C, CHEVALLIER M & GRIMAUD JA – Cell populations in the lesion of human cutaneous leishmaniasis: a light microscopical, immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1992, **421**, 239-247.
 54. ESTERRE P, DEDET JP, GUERRET S, CHEVALLIER M, FRENAY C & GRIMAUD JA – Matrix remodelling and fibroblast phenotype in early lesions of human cutaneous leishmaniasis. *Pathol Res Pract*, 1991, **187**, 924-930.
 55. ESTERRE P, GUERRET S, RAVISSE P, DIMIER-DAVID L, DEDET JP & GRIMAUD JA – Immunohistochemical analysis of the mucosal lesion in mucocutaneous leishmaniasis. *Parasite*, 1994, **1**, 305-309.
 56. ESTERRE P, RIDEL PR, JAMET P & DEDET JP – Cutaneous factors in susceptibility to American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987, **81**, 160.
 57. FLOCH H – *Leishmania tropica guyanensis* n. ssp., cause des leishmanioses cutanées dans les Guyanes et en Amérique Centrale. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*, 1954, **15**, 1-4.
 58. FLOCH H – Notes et discussions sur les leishmanioses forestière en Guyane française. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*, 1954, **15**, 1-8.
 59. FLOCH H – Deux cas intéressants de leishmaniose forestière américaine. *Bull Soc Pathol Exot*, 1954, **47**, 509-513.
 60. FLOCH H – Statut actuel de la prévention de la leishmaniose forestière américaine. I. Bases épidémiologiques en Guyane française. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*, 1957, **18**, 1-10.
 61. FLOCH H – Statut actuel de la prévention de la leishmaniose forestière américaine. II. Applications pratiques. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*, 1957, **18**, 1-10.
 62. FLOCH H – [Epidemiology of American forest leishmaniasis in french Guiana.]. *Riv Malariol*, 1957, **36**, 233-242.
 63. FLOCH H – [Prevention of American forest leishmaniasis.]. *Riv Malariol*, 1957, **36**, 243-253.
 64. FLOCH H & ABONNENC E – *Diptères phlébotomes de la Guyane et des Antilles françaises*. ORSOM, 1952, 207 p.
 65. FLOCH H & CASILE M – Étude de la réaction intradermique de Monténégro en Guyane française. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*, 1955, **16**, 1-7.
 66. FLOCH H & SUREAU P – Réaction universelle de Kahn et leishmaniose muco-cutanée américaine. *Acta Trop*, 1953, **10**, 126-133.
 67. FLOCH H & SUREAU P – Leishmaniose muco-cutanée brésilienne en Guyane française. *Ann Parasitol Hum Comp*, 1953, **28**, 14-28.
 68. GANTIER JC, GABORIT P & RABARISON P – Phlébotomes (*Diptera-Psychodidae*) de Guyane française. I-Description du mâle de *Phlebotomus (Trichopygomyia) depaquitii* n. sp. *Parasite*, 2006, **13**, 11-15.
 69. GARIN JP, PIENS MA, PRATLONG F & RIOUX JA – *Leishma-*

- nia braziliensis* Vianna, 1911 en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1989, **82**, 233-235.
70. GENTILE B, LE PONT F, PAJOT FX & BESNARD R – Dermal leishmaniasis in French Guiana: the sloth (*Choloepus didactylus*) as a reservoir host. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1981, **75**, 612-613.
 71. GEOFFROY B, DEDET JP, LEBBE J, ESTERRE P & TRAPE JF – Note sur les relations entre les vecteurs de la leishmaniose et les arbres en forêts de Guyane française. *Ann Parasitol Hum Comp*, 1986, **61**, 483-490.
 72. KARIMINIA A, BOURREAU E, PASCALIS H, COUPPIÉ P, SAINTE-MARIE D *et al.* – Transforming growth factor beta 1 production by CD4+ CD25+ regulatory T cells in peripheral blood mononuclear cells from healthy subjects stimulated with *Leishmania guyanensis*. *Infect Immun*, 2005, **73**, 5908-5914.
 73. LAINSON R & SHAW JJ – *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* sp. n., a parasite of the armadillo, *Dasybus novemcinctus* (L.) in Amazonian Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp*, 1989, **64**, 3-9.
 74. LAINSON R, SHAW JJ & POVOA 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**, 611-612.
 75. LAINSON R, SHAW JJ, READY PD, MILES MA & POVOA M – Leishmaniasis in Brazil: XVI. Isolation and identification of *Leishmania* species from sandflies, wild mammals and man in north Para State, with particular reference to *L. braziliensis guyanensis* causative agent of «pian-bois». *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1981, **75**, 530-536.
 76. LARRIVIERE-CHOUIC C, DE PINA JJ, FARAUT-GAMBARELLI F, MORILLON M & NORMAND P – Identification de *Leishmania* (*V*) *guyanensis* lors de récurrences de leishmaniose cutanée contractée en Guyane française. *Méd Trop*, 1996, **56**, 309.
 77. LE PONT F – La leishmaniose en Guyane Française. 2. Fluctuations saisonnières d'abondance et du taux d'infection naturelle du vecteur *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *umbratilis*, Ward et Fraiha, 1977. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1982, **20**, 269-277.
 78. LE PONT F – Attractivité du tatou (*Dasybus novemcinctus*, L.) et des cobayes pour les phlébotomes en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1990, **83**, 671-676.
 79. LE PONT F & PAJOT FX – La leishmaniose en Guyane française. 1. Étude de l'écologie et du taux d'infection naturelle de *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *umbratilis* en saison sèche. Considérations épidémiologiques. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1980, **18**, 359-382.
 80. LE PONT F & PAJOT FX – La leishmaniose en Guyane française. 2. Modalités de la transmission dans un village forestier : Cacao. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1981, **19**, 223-231.
 81. LE PONT F, PAJOT FX & REGUER R – Preliminary observations on the silvatic cycle of leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1980, **74**, 133.
 82. LEBBE J, VIGNES R & DEDET JP – Computer-aided identification of insect vectors. *Parasitol Today*, 1989, **5**, 301-304.
 83. LÉGER N & ABONNENC E – *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *bibinae* n. sp. *Phlebotomus* (*Diptera* : *Psychodidae*) de Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1988, **81**, 136-139.
 84. LÉGER N, ABONNENC E & CLAUSTRÉ J – Anthrophilie des phlébotomes en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1980, **73**, 112-123.
 85. LÉGER N, ABONNENC E, PAJOT FX, KRAMER R & CLAUSTRÉ J – Liste commentée des phlébotomes de la Guyane Française. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1977, **15**, 217-232.
 86. LIGHTBURN E, MEYNARD JB, MORAND JJ, GARNOTEL E, KRAEMER P *et al.* – Surveillance épidémiologique de la leishmaniose cutanée en Guyane. Synthèse des données militaires collectées depuis 10 ans. *Méd Trop*, 2002, **62**, 545-553.
 87. LIGHTBURN E, MORAND JJ, MEYNARD JB, KRAEMER P, CHAUDIER B *et al.* – Prise en charge de la leishmaniose cutanée américaine. Notes à propos de 326 cas traités avec des fortes doses d'iséthionate de pentamidine. *Méd Trop*, 2003, **63**, 35-44.
 88. NACHER M, CARME B, SAINTE MD, COUPPIÉ P, CLYTI E *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**, 331-336.
 89. NACHER M, CARME B, SAINTE MD, COUPPIÉ P, CLYTI E *et al.* – Seasonal fluctuations of incubation, healing delays, and clinical presentation of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *J Parasitol*, 2001, **87**, 1495-1498.
 90. NACHER M, COUPPIÉ P, CARME B, CLYTI E, SAINTE MD *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**, 773-780.
 91. OLIVEIRA CC, LACERDA HG, MARTINS DR, BARBOSA JD, MONTEIRO GR *et al.* – Changing epidemiology of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in Brazil: a disease of the urban-rural interface. *Acta Trop*, 2004, **90**, 155-162.
 92. PAJOT FX, CHIPPAUX JP, GEOFFROY B & DEDET JP – La leishmaniose en Guyane française. 6. Fluctuations saisonnières de la densité et du taux d'infection naturelle de *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *umbratilis* Ward et Fraiha, 1977 en forêt dégradée. *Cah ORSTOM Sér Entomol Méd Parasitol*, 1986, **24**, 191-198.
 93. PAJOT FX, LE PONT F, GENTILE B & BESNARD R – Epidemiology of leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1982, **76**, 112-113.
 94. PASCALIS H, LAVERGNE A, BOURREAU E, PREVOT-LINGUET G, KARIMINIA A *et al.* – Th1 cell development induced by cysteine proteinases A and B in localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis*. *Infect Immun*, 2003, **71**, 2924-2926.
 95. PATUANO E, CARRAT X, DROUET Y, BARNABE D, VINCEY P & BERTHELOT B – Leishmaniose muco-cutanée en otorhinolaryngologie. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 1993, **110**, 415-419.
 96. PETTER F – Épidémiologie de la leishmaniose en Guyane française en relation avec l'existence d'une nouvelle espèce de rongeur échimyidé, *Proechimys cuvieri* sp. n. *C R Acad Sci Hebd Séances Acad Sci D*, 1978, **287**, 261-264.
 97. PRADINAUD R – Maladies dermatologiques parasitaires des membres inférieurs en Guyane française. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*, 1972, **79**, 114-116.
 98. PRADINAUD R – Le risque de leishmaniose chez le touriste en Guyane. *Méd Afr Noire*, 1979, **26**, 283-286.
 99. PRADINAUD R – Leishmaniose tégumentaire en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 1988, **81**, 738-739.
 100. PRADINAUD R – Le traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française. *Méd Trop*, 1994, **54**, 418-422.
 101. PRADINAUD R, GIRARDEAU I & SAINTE-MARIE D – A pentamidina, excelente terapeutica da leishmaniose cutanea. Esquema da tratamento idealizado na Guiana Francesca em dose unica. *An Bras Dermatol*, 1985, **60**, 385-387.
 102. PRADINAUD R, GROSSHANS E & ROCHE JC – Seconde attaque leishmanienne chez un patient de Guyane française ayant présenté une première leishmaniose 4 ans auparavant. *Bull Soc Pathol Exot*, 1976, **69**, 495-501.
 103. PRADINAUD R, SAINTE-MARIE D, GIRARDEAU I & CASSEDE P – Infection par le virus de l'immunodéficience humaine en Guyane française. Problèmes dermatovénérologiques. *Méd Trop*, 1989, **49**, 21-28.
 104. PRADINAUD R & SERVANS G – La leishmaniose tégumentaire et son traitement par la pentamidine en Guyane Française. *Méd et Hyg*, 1991, **49**, 726-732.
 105. PRADINAUD R, SERVANS G, SAINTE-MARIE D, GIRARDEAU I, GOTZ W & WILL F – 10 ans de traitement de la leishmaniose cutanée à la pentamidine en Guyane française : remarques concernant 1025 cas. *Nouv Dermatol*, 1991, **10**, 456-461.
 106. PRATLONG F, DENIAU M, DARIE H, EICHENLAUB S, PROLL S *et al.* – Human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania naiffi* is wide-spread in South America. *Ann Trop Med Parasitol*, 2002, **96**, 781-785.
 107. RACCURT CP – Leishmaniose cutanée et espèces de *Leishmania* en Guyane française. *Méd Trop*, 1996, **56**, 415.
 108. RACCURT CP, PRADINAUD R, COUPPIÉ P, MOREAU B, PRATLONG F *et al.* – *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Vianna, 1911 en Guyane française. Considérations cliniques, thérapeutiques et épidémiologiques sur le 9^e cas humain diagnostiqué. *Bull Soc Pathol Exot*, 1996, **89**, 341-344.
 109. RACCURT CP, PRATLONG F, MOREAU B, PRADINAUD R & DEDET JP – French Guiana must be recognized as an endemic area of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* in South America. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **89**, 372.
 110. RIDEL PR, DEDET JP & ESTERRE P – Macrophage function in patients with American cutaneous leishmaniasis: *in vitro* cytotoxicity and interleukin-1 production. *J Parasitol*, 1987, **73**, 769-773.
 111. RIDEL PR, ESTERRE P, DEDET JP, PRADINAUD R, SANTORO F & CAPRON A – Killer cells in human cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1988, **82**, 223-226.

112. ROTUREAU B – Are New World leishmaniasis becoming anthroponoses? *Med Hypotheses*, 2006, **67**, 1235-1241.
113. ROTUREAU B – Ecology of the *Leishmania* species in the Guianan ecoregion complex. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, **74**, 81-96.
114. ROTUREAU B – Trypanosomatidés (*Protozoa* : *Trypanosomatidae*) parasites des paresseux (*Mammalia* : *Xenarthra*). *Bull Soc Pathol Exot*, 2006, **99**, 171-175.
115. ROTUREAU B, CATZEFLIS F & CARME B – Absence of *Leishmania* in Guianan bats. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, **74**, 318-321.
116. ROTUREAU B, GABORIT P, ISSALY J, CARINCI R, FOUQUE F & CARME B – The diversity and ecology of sand flies (*Diptera*: *Psychodidae*: *Phlebotominae*) in coastal French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*, 2006, **75**, 62-69.
117. ROTUREAU B, GEGO A & CARME B – Trypanosomatid protozoa: a simplified DNA isolation procedure. *Exp Parasitol*, 2005, **111**, 207-209.
118. ROTUREAU B, JOUBERT M, CLITY E, DJOSSOU F & CARME B – Leishmaniasis among gold miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*, 2006, **12**, 1169-1170.
119. ROTUREAU B, RAVEL C, AZNAR C, CARME B & DEDET JP – First report of *Leishmania infantum* in French Guiana: canine visceral leishmaniasis imported from the old world. *J Clin Microbiol*, 2006, **44**, 1120-1122.
120. ROTUREAU B, RAVEL C, COUPPIE P, PRATLONG F, NACHER M, DEDET JP & CARME B – Use of PCR-restriction fragment length polymorphism analysis to identify the main new world *Leishmania* species and analyze their taxonomic properties and polymorphism by application of the assay to clinical samples. *J Clin Microbiol*, 2006, **44**, 459-467.
121. ROTUREAU B, RAVEL C, NACHER M, COUPPIE P, CURTET I et al. – Molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) guyanensis* in French Guiana. *J Clin Microbiol*, 2006, **44**, 468-473.
122. ROUSSEL M, NACHER M, FRÉMONT G, ROTUREAU B, CLYTI E et al. – Comparison between one and two injections pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*, 2006, **100**, 307-314.
123. SARAZIN E, NACHER M, TOURE Y, CLYTI E, EL GUEDJ M et al. – Manifestations dermatologiques associées au syndrome de restauration immunitaire du patient VIH+ débutant un traitement antirétroviral : étude rétrospective en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot*, 2005, **98**, 187-192.
124. WEILL FX, ACCOCEBERRY I, DELAGE F, PRATLONG F, COUPRIE B et al. – Leishmaniose cutanée due à *Leishmania (Leishmania) amazonensis* en Guyane française. *Méd Mal Infect*, 2000, **30**, 47-49.