



HAL
open science

Émergence de zoonoses en Amazonie : épidémiologie comparée de la leptospirose et de la fièvre Q en Guyane française

Loïc Epelboin

► **To cite this version:**

Loïc Epelboin. Émergence de zoonoses en Amazonie : épidémiologie comparée de la leptospirose et de la fièvre Q en Guyane française. Maladies infectieuses. Université des Antilles-Guyane, 2017. Français. NNT : 2017YANE0013 . tel-01839211

HAL Id: tel-01839211

<https://theses.hal.science/tel-01839211>

Submitted on 13 Jul 2018

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.



Thèse

En vue de l'obtention du grade de
Docteur de l'Université de Guyane

Discipline : *Santé*

Spécialité : *Recherche clinique, innovation technologique, santé publique*

Présentée et soutenue publiquement le *19 octobre 2017* par :

LOÏC EPELBOIN

Émergence de zoonoses en Amazonie : épidémiologie comparée de la leptos- pirose et de la fièvre Q en Guyane française

JURY

André CABIÉ	Prof. en Infectiologie	Rapporteur
Éric CAUMES	Prof. en Infectiologie	Rapporteur
Pierre COUPPIÉ	Prof. en Dermatologie	Examineur
Magalie DEMAR	Prof. en Parasitologie	Examineur
Félix DJOSSOU	Prof. en Infectiologie	Examineur
Walter LILENBAUM	Prof. en Microbiologie	Examineur
Mathieu NACHER	Prof. en Santé Publique	Directeur de Thèse

MEMBRES DU JURY

André CABIÉ

Rapporteur

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU de la Martinique & Université des Antilles et Guyane

Éric CAUMES

Rapporteur

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - GHU Pitié-Salpêtrière & Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne Universités – Paris 6

Pierre COUPPIÉ

Président du Jury

Service de Dermatologie - CH Andrée Rosemon de Cayenne & Université Antilles et Guyane

Magalie DEMAR

Examinatrice

Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie et Mycologie - CH Andrée Rosemon de Cayenne & Université Antilles et Guyane

Félix DJOSSOU

Examineur

Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales - CH Andrée Rosemon de Cayenne & Université Antilles et Guyane

Walter LILENBAUM

Examineur

Laboratoire de Bactériologie Vétérinaire - Universidade Federal Fluminense - Rio de Janeiro, Brasil

Mathieu NACHER

Directeur de Thèse

Centre d'Investigation Clinique – Inserm 1424 - CH Andrée Rosemon de Cayenne & Université Antilles et Guyane

« Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Athéna parut, sortant toute armée du cerveau de Zeus. Comment les reconnâtrons-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leurs costumes de symptômes ? Il faut bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements que l'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des affections déjà classées. »

CHARLES NICOLLE
DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES, 1933

SOMMAIRE

Sommaire	5
1. Liste des Illustrations	8
2. Liste des Tableaux.....	11
3. Remerciements	13
4. Résumé.....	17
5. Summary	18
6. Travaux Scientifiques pendant la période de thèse 2014-2017.....	19
7. Introduction	23
8. Présentation de la Guyane et de l'Amazonie	25
9. La Leptospirose	29
9.1. Généralités sur la leptospirose.....	29
9.1.1. Microbiologie.....	29
9.1.2. Epidémiologie	31
9.1.3. Présentation clinico-biologique	37
9.1.4. Diagnostic microbiologique.....	39
9.1.5. Traitement.....	43
9.1.6. Prévention.....	44
9.2. Etat des lieux de la leptospirose en Guyane sur le bouclier des Guyanes en 2016.	46
9.3. Epidemiology of human leptospirosis in French Guiana (2007-2014), a cross-sectional study	70
9.4. Predictors of severe leptospirosis: a cross-sectional study in French Guiana, 2007-2014	75
9.5. Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area.....	88
9.6. Projets d'études et études en cours sur la leptospirose en Guyane	92
9.6.1. Identification de critères cliniques et biologiques permettant de différencier la leptospirose de la dengue	92
9.6.2. Recherche de <i>Leptospira</i> dans l'environnement.....	92
9.6.3. Recherche d'un réservoir animal en Guyane	95
9.6.4. Etude d'incidence prospective	95
9.6.5. Projet « Traitement court de la leptospirose non compliquée dans les territoires d'outre-mer »	96
9.7. Vulgarisation scientifique	96
10. La Fièvre Q.....	99

10.1.	Généralités sur la fièvre Q	99
10.1.1.	Historique	99
10.1.2.	Bactériologie	99
10.1.3.	Cycle épidémiologique de <i>Coxiella burnetii</i>	101
10.1.4.	Répartition géographique	105
10.1.5.	Diagnostic clinique, biologique et microbiologique de la fièvre Q	112
10.2.	La fièvre Q en Guyane, un profil épidémiologique très particulier	124
10.2.1.	Une incidence et une prévalence hors du commun	124
10.2.2.	Des particularités climatiques et géographiques inédites	157
10.2.3.	Des facteurs d'exposition inhabituels	161
10.2.4.	Quête d'un réservoir animal	164
10.2.5.	La fièvre Q guyanaise, un génotype unique à l'origine d'une virulence accrue ?	175
10.3.	Projets d'études et études en cours sur la fièvre Q en Guyane	180
10.3.1.	Cluster de fièvre Q au carbet de la Marine	180
10.3.2.	Etude rétrospective sur la fièvre Q pédiatrique	182
10.3.3.	Comparaison de l'évolution de la fièvre Q aiguë traitée par macrolides vs. doxycycline 182	
10.3.4.	Projet d'études de séroprévalence	183
10.3.5.	Connaissance et perception des pneumopathies aiguës communautaires et de la fièvre Q par les médecins généralistes de Guyane	183
10.4.	Vulgarisation scientifique	184
11.	Notion d'Émergence et Comparaison de deux Epidémiologies Différentes	187
11.1.	Qu'est ce que l'émergence en infectiologie?	187
11.2.	Zoonoses, biodiversité et émergence en Amazonie ?	188
11.2.1.	La leptospirose et la fièvre Q, des maladies infectieuses émergentes ou réémergentes en France métropolitaine ?	191
11.2.2.	La leptospirose et la fièvre Q, des maladies infectieuses émergentes en région Amazonienne?	193
11.3.	Réflexion autour de la surveillance des pathologies tropicales en Guyane	206
11.4.	La Guyane et la recherche sur les maladies infectieuses et tropicales	207
11.4.1.	L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française	208
12.	Conclusions	226
12.1.	Conclusion générale	226
12.2.	Conclusion personnelle	227
13.	Bibliographie	229
14.	Abréviations	248

15. Annexes	249
15.1. Annexe 1 : Séminaire sur la leptospirose en Guyane française – Centre Hospitalier Andrée Rosemon – Cayenne – 9 septembre 2016	249
15.2. Annexe 2 : Courrier du médecin épidémiologiste des Forces Armées de Guyane au Commandant de la Base Navale concernant la réouverture du carbet Marine suite à l'épidémie de fièvre Q - 11 décembre 2014	260
15.3. Annexe 3 : Une de France-Guyane – 1er-2 juin 2013 – Une famille évacuée à cause de la fièvre Q	262
15.4. Annexe 4 : Une et 2 ^{ème} page de France-Guyane – 17 juin 2013 – Atteinte d'une fièvre Q chronique, elle témoigne	263
15.5. Annexe 5 : Courrier du médecin Général du Val-de-Grâce au Directeur de l'ARS concernant les risques liés à la fièvre Q sur le site de la Montagne du Tigre – 26 octobre 2016	264
15.6. Annexe 6 : Questionnaire – investigation carbet de la Marine	265
15.7. Annexe 7 : Compte-rendu Réunion Fièvre Q en Guyane – ARS – Institut Pasteur - Jeudi 29 juin 2017	266
15.8. Annexe 7bis : Relevé de conclusions – Réunion Fièvre Q – Institut Pasteur de Cayenne – 29 juin 2017	268
15.9. Liste des maladies à déclaration obligatoire (Publiée le 27/01/2003 - Dernière mise à jour le 29/06/2016)	269

1. LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Carte Amérique Latine et Bouclier des Guyanes (Epelboin, Chroboczek et al. 2016).....	26
Figure 2. Vue de leptospires en microscope à fond noir (A) et en microscopie électronique (B, C) (Bourhy, Hochedez et al. 2012)	29
Figure 3. Arbre phylogénétique des espèces du genre <i>Leptospira</i> (L.) construit à l'aide d'un fragment du gène <i>rrs</i> codant l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr) (Cerqueira and Picardeau 2009)	30
Figure 4. Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose par pays ou territoire (Costa, Hagan et al. 2015).....	33
Figure 5. Nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine et en Outre-Mer (Picardeau 2013)	34
Figure 6. Morbidité de la leptospirose humaine dans les CDOM et bouclier des Guyanes (Costa, Hagan et al. 2015, Epelboin, Bourhy et al. 2017).....	35
Figure 7. Mortalité de la leptospirose dans les CDOM et boucliers des Guyanes (Costa, Hagan et al. 2015, Epelboin, Bourhy et al. 2017).	35
Figure 8. Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920-2015). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris).....	36
Figure 9. Symptômes et signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans une série de 72 patients diagnostiqués en Guyane (Le Turnier, Epelboin et al. 2016).....	38
Figure 10. Anomalies biologiques les plus fréquemment rencontrés dans une série de 72 patients diagnostiqués en Guyane (Le Turnier, Epelboin et al. 2016).....	38
Figure 11. Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection	40
Figure 12. Prévalence et répartition de la Leptospirose en Guyane, à partir de données obtenues de 2015 à 2017 (source IRD).....	93
Figure 13. Prévalence et répartition des prélèvements positifs et négatifs pour la leptospirose en zone urbaine : septembre 2016-juillet 2017.	94
Figure 14. Arbre phylogénétique et situation de <i>C. burnetii</i> et des rickettsies. (Roux 1999).	100
Figure 15. Cycle épidémiologique de <i>Coxiella burnetii</i>	102
Figure 16. Etang de Berre, région de France, montrant l'emplacement de "La Crau" (zone de reproduction des moutons) et la direction du vent mistral (Tissot-Dupont, Amadei et al. 2004).	103
Figure 17. Nombre de sérums testés pour la fièvre Q au CNR, France 1985-2009 (la courbe indique le pourcentage de positifs pour la fièvre Q aiguë) (Frankel, Richet et al. 2011)	110

<i>Figure 18. Nombre annuel de cas de fièvre Q aiguë (barres noires) et chroniques (barres blanches), France, 1985-2009 (Frankel, Richet et al. 2011)</i>	<i>110</i>
<i>Figure 19. Saisonnalité es cas de fièvre Q aiguë, 2000-2009 (Frankel, Richet et al. 2011).....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 20. Distribution géographique de cas de fièvre Q en France 2000-2009 (Frankel, Richet et al. 2011).....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 21. Histoire naturelle de la fièvre Q (Million, Lepidi et al. 2009).....</i>	<i>113</i>
<i>Figure 22. Répartition respective des trois formes cliniques principales de fièvre Q. (Fournier and Raoult 1998)</i>	<i>114</i>
<i>Figure 23. Cinétique des Anticorps contre la fièvre Q. (Dupont, Thirion et al. 1994)</i>	<i>117</i>
<i>Figure 24. Pourcentage de PCR positive en fonction des différents profils sérologiques (Haut Conseil de la Santé Publique 2013).....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 25. Présentation clinique de la fièvre Q focalisée persistente (ex-fièvre Q chronique) (Eldin, Melenotte et al. 2017)</i>	<i>119</i>
<i>Figure 26. Modalités de traitement et stratégie de surveillance sérologique de la fièvre Q. D'après Raoult et al. (Million, Lepidi et al. 2009).....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 27. Distribution de l'incidence annuelle et du taux d'incidence annuel des cas probables de fièvre Q aiguë de 1990 à 2006 en Guyane (Grangier, Debin et al. 2009).....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 28. Flow chart of the persistent Cb infection study</i>	<i>141</i>
<i>Figure 29. Anti-Coxiella burnetii phase I IgG titer of the persistent Cb infection study</i>	<i>146</i>
<i>Figure 30. Repartition, mean and confident interval of antiphospholipid titers according to the classification of the persistent Cb infection study.....</i>	<i>150</i>
<i>Figure 31. Localisation des cas de fièvre Q survenus en Guyane française entre juillet 1996 et octobre 2000. (Gardon, Heraud et al. 2001)</i>	<i>157</i>
<i>Figure 32. Vue satellite de l'île de Cayenne, incluant Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury, et permettant de visualiser des hotspots de la fièvre Q tels que la montagne du Tigre et la colline du Rorota (Eldin 2014).....</i>	<i>158</i>
<i>Figure 33. Répartition des groupes communes de résidence des 106 patients avec pneumopathies à C. burnetii vs les 169 témoins (Eldin 2014).....</i>	<i>158</i>
<i>Figure 34. Incidence mensuelle de la fièvre Q pour 100 000 habitants (zones grisées) et précipitations (courbe) en Guyane de juillet 1996 à octobre 2000. (Gardon, Heraud et al. 2001).....</i>	<i>159</i>
<i>Figure 35. Représentation de la pluviométrie (mm), de l'humidité relative (%/10) mensuelles et du nombre de cas de fièvre Q par mois entre 2008 et 2012 (Eldin, Mahamat et al. 2015)</i>	<i>160</i>

<i>Figure 36. Paresseux à 3 doigts (Bradypus tridactylus). Crédit Photo : L. Epelboin</i>	<i>173</i>
<i>Figure 37. Crottes de cabiaï retrouvées à proximité du carbet de la Marine de la Comté (crédit photo : Vincent Pommier de Santi).....</i>	<i>174</i>
<i>Figure 38. Famille de cabiaï ou capybara (Hydrochoerus hydrochaeris). Source : http://arc-aventure-guyanaise.over-blog.com.....</i>	<i>174</i>
<i>Figure 39. Evolution des différents anticorps anti-Cb de phase I et II chez les patients de Cayenne suivi pour une pneumopathie à Cb (Eloto 2011).....</i>	<i>177</i>
<i>Figure 40. A, Comparaison des titres d'IgG de phase I chez des patients de Marseille vs. Les valeurs sont exprimées en médiane +/- des titres d'IgG I obtenus auprès de patients de Marseille (400, range = 25-25,600) (1) et Cayenne (800, range 25-51 200) (p = 0,008) (Edouard, Mahamat et al. 2014)</i>	<i>177</i>
<i>Figure 41. Diversité phylogénétique de 34 génotypes de Coxiella burnetii identifiés par l'utilisation du multispacer sequence typing (MST). Le clone de Guyane isolé dans cette étude est indiqué en caractères gras. La barre d'échelle indique des substitutions de nucleotides par site.....</i>	<i>178</i>
<i>Figure 42. Schéma du Carbet de la Comté, aout 2014. (Réalisation V. Pommier de Santi).....</i>	<i>181</i>
<i>Figure 43. Représentation de l'histoire naturelle d'une zoonose.....</i>	<i>189</i>
<i>Figure 44. Nombre de maladies infectieuses émergentes (MIE) par décade</i>	<i>190</i>
<i>Figure 45. Distribution globale du risque relatif d'une MIE.....</i>	<i>190</i>
<i>Figure 46. Distribution globale du nombre prédictif de "zoonoses manquantes" par ordre.....</i>	<i>191</i>

2. LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Répartition de la surface de la forêt amazonienne (source Wikipédia).....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 2. Antigènes utilisés dans le MAT (Microscopic Agglutination Test) réalisé au CNR (Centre National de Référence de la Leptospirose 2015).</i>	<i>31</i>
<i>Table 3. Comparison of anamnestic and clinical variables in bivariate analysis of severe vs. non severe forms of leptospirosis.....</i>	<i>78</i>
<i>Table 4. Comparison of biological variables in bivariate and multivariate analysis of severe vs. non severe forms of leptospirosis.....</i>	<i>79</i>
<i>Table 5. Evaluation of the score performances</i>	<i>80</i>
<i>Table 6. Summary table of papers studying prognostic factor in leptospirosis</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 7. Revue de la littérature scientifique en français, anglais, espagnol et portugais en utilisant les termes “Q fever” and “Coxiella burnetii” sur Pubme, Science direct et Google, sur la fièvre Q humaine en Amérique Latine 1990-2016, à l’exception des Caraïbes et de la Guyane (Epelboin, Nacher et al. 2016)</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 8. Manifestations cliniques rares I (< 5%) et exceptionnelles II (<1%), respectivement, rapportées dans la fièvre Q aiguë D’après Million et al. (Million, Lepidi et al. 2009).</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 9. Comparaison des anomalies biologiques de 32 pneumopathies aiguës communautaires (PAC=CAP) à C. burnetii vs. 99 PAC non Cb (Epelboin, Chesnais et al. 2012)</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 10. Définition de l’endocardite à Coxiella burnetii selon le CNR français de la fièvre Q (Raoult 2012).....</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 11. Définition de l’infection vasculaire à Coxiella burnetii selon le CNR français de la fièvre Q (Raoult 2012)</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 12. Dutch consensus guideline (conférence de consensus néerlandaise) pour le diagnostic de la fièvre Q chronique (Raoult 2012, Kampschreur, Wegdam-Blans et al. 2015).....</i>	<i>120</i>
<i>Tableau 13. Taux de fièvre Q parmi les sérums négatifs pour la dengue du CNR. (François, Pfaff et al. 1997).....</i>	<i>124</i>
<i>Tableau 14. Incidence des cas probables de fièvre Q aiguë en Guyane et en métropole de 1990 à 2006. (Grangier, Debin et al. 2007).....</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 15. Incidence de la fièvre Q en Guyane comparée à d’autres pays en Océanie, Asie et Europe (Eldin, Mahamat et al. 2014)</i>	<i>126</i>
<i>Tableau 16. Prévalence de Coxiella burnetii parmi les séries de pneumopathies aiguës communautaires.....</i>	<i>136</i>

<i>Tableau 17. Annual incidence estimation of chronic Q fever in French Guiana for 100 000 inhabitants per year.....</i>	<i>137</i>
<i>Table 18. Baseline characteristics according to the classification of the persistent Cb infection study</i>	<i>142</i>
<i>Table 19. Repartition of the cases according to the classification of the persistent Cb infection study</i>	<i>143</i>
<i>Table 20. Clinical signs at inclusion of the persistent Cb infection study.....</i>	<i>144</i>
<i>Table 21. Biological results of the persistent Cb infection study</i>	<i>145</i>
<i>Table 22. Imaging results of the persistent Cb infection study</i>	<i>147</i>
<i>Table 23. Treatment and follow-up of the persistent Cb infection study.....</i>	<i>148</i>
<i>Table 24. Comparison of the anticardiolipid Immunoglobulin G titers between the group of certainty of diagnosis and according to the different classifications of the persistent Cb infection study</i>	<i>149</i>
<i>Tableau 25. Facteurs de risque de d'infection à C. burnetii en comparant comparant 60 cas de fièvre Q à 98 témoins en analyse bivariée. (Gardon, Heraud et al. 2001).</i>	<i>162</i>
<i>Tableau 26. Facteurs de risque de d'infection à C. burnetii en comparant comparant 60 cas de fièvre Q à 98 témoins en analyse multivariée. (Gardon, Heraud et al. 2001).</i>	<i>163</i>
<i>Tableau 27. Analyses univariée et multivariée des facteurs associés à la fièvre Q lors de l'épidémie e la Montagne du Tigre 12/2012-06/2013 (Pommier de Santi, Mahamat et al. 2015)</i>	<i>164</i>
<i>Tableau 28. Génotypes de Coxiella burnetii décrits autour du monde (Eldin, Mahamat et al. 2014).</i>	<i>179</i>

3. REMERCIEMENTS

Difficile de savoir par qui commencer et quel ordre suivre. Tant de personnes ont emmaillé mon parcours hospitalier et universitaire depuis octobre 1996, date à laquelle j'ai mis les pieds en 1^{ère} année de médecine. Des jeunes et des moins jeunes, des femmes et des hommes, des externes et des professeurs, des brancardiers et des épidémiologistes, des aides-soignants et des secrétaires, des vétérinaires et des laborantins, des chercheurs et des kinés, des infirmiers et des internes, des patientes et des patients, ont contribué à enrichir ces années et ajouter leur brique ou le ciment au mur de tout ce que j'ai appris : Merci à vous tous. Alors c'est impossible, d'établir un ordre, artificiel forcément, à ces remerciements, même s'il n'y a pas le choix, comme les auteurs d'un article, on aimerait que ça n'ait pas de sens, mais sûrement ça en a un.

Alors dans le détail, merci aux personnes suivantes :

Eric Caumes, présent depuis les premières années, qui m'a connu à la Pitié Salpêtrière externe, interne, chef de clinique, qui a été là pour ma thèse de médecine, mon travail de DESC, mon mémoire de M2, et qui cette fois fait le déplacement jusqu'en Guyane pour être rapporteur de cette thèse d'université.

Félix Djossou, qui m'a accueilli et surtout supporté, comme interne en 2007 à l'UMIT au CHAR à Cayenne, et fait valeureux, a même accepté de me reprendre comme médecin dans son service, 7 ans plus tard... masochisme ? inconscience ? effet Pygmalion ? Alors d'avance pardon pour tous mes mauvais jeux de mots et mes impertinences...

Mathieu Nacher, l'Adamsberg de l'épidémiologie tropicale, l'expert en dauphins roses amazoniens, pour tes conseils, ton soutien, tes encouragements, depuis 2010 et les co-infections dengue palustre, qui sait toujours trouver le meilleur en chacun d'entre nous, coach permanent, qui nous fait croire en nous...

Pierre Couppié, qui pratique l'inféctiologie en Guyane depuis bien longtemps, en plus de la dermatologie, deux disciplines tellement mêlées dans ce département français d'Amérique. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Magalie Demar, tu m'as connu chti il y a 10 ans, tu étais alors plus clinique que labo, ta vie était sûrement plus simple ;-) et tu souriais au caractère speed du parisien fraîchement débarqué en Guyane. Tu nous a même (involontairement) prêté la voiture qui allait devenir la mascotte de la plus grosse manifestation d'internes que la Guyane ait jamais connue.

Walter Lilenbaum, a gente so se conhece de correio eletrônico desde pouco tempo, falando de leptospirose entre o Rio e Caiena et de origens comuns. Obrigado por vir desde tao longe ate esta regio perdida, um pedazo da França na floresta Amazonica. A sua presença é uma grande honra para todos nós.

André Cabié, pour avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse, et pour faire chaque jour un peu plus pour resserrer les liens entre Antilles et Guyane en terme de recherche clinique sur les maladies infectieuses, et la leptospirose en particulier.

Abdennebi Omrane, pour avoir accompagné mon parcours depuis mon inscription à l'Université Antilles Guyane, secondairement transformée en Université de la Guyane, pour mon plus grand plaisir, pour son accompagnement attentif et bienveillant.

Les collègues de l'UMIT, sans lesquelles, les travaux présentés ici n'auraient su voir leur jour, Philippe Abboud, Gaëlle Walter, Bastien Bidaud, Guillaume Vesin, Alessia Melzani . C'est un plaisir de bosser avec vous, cette équipe de l'UMIT compétente, motivée, ne comptant pas ses heures, et là

avant tout pour les patients d'ici où là-bas. Votre travail et dévouement, sans compter votre bonne humeur, sont à mon sens une vraie fierté pour l'infectiologie et la médecine en général.

Toute l'équipe de l'UMIT du CHAR, infirmier(e), aides-soignants(s), agent(s) hospitaliers, les secrétaires : Monique, Sabrina, Elodie, Célia

La petite bande des jeunes chercheurs en clinique du CHAR et autre : Emilie Mosnier, Maylis Douine, Antoine Adenis, Mélanie Gaillet, Roxane Schaub, continuons à nous serrer les coudes et à avancer ensemble, il y a tant à faire, et les plates-bandes sont larges, et ensemble on sera plus forts et plus efficaces.

Guillaume Odonne (encore désolé pour cette thèse de médecin, j'ai pourtant fait de mon mieux ;-) et Damien Davy, mes profs en anthropos

Les collègues, collaborateurs et amis de l'Institut Pasteur de Guyane : Dominique Rousset, Benoit de Thoisy, Mirdad Kazanji, Severine Matheus, Alain Berlioz, Sylvie Bisser, Camille Fritzell, Claude Flamand, Anne-Sophie Drogoul, Vincent Lacoste, Isabelle Dusfour, pour nos collaborations passées, en cours et à venir

Les ptis jeunes, qui se sont laissés tenter par un bout de chemin ensemble, et avec qui des projets prennent vie et font avancer tout le monde : Rémi Mutricy, Timothée Bonifay, Paul Le Turnier, Diane Sanderink, Cléa Mélenotte, Simon Bessis, Leila Baha, Clarisse Neyra, Oriane Denis, Kirill Oganov, Jacques-Robert Christen, Josselin Brisset, et les anciens pti jeunes, plus tellement pti jeunes quoiqu'un peu rejif : Nathalie Dournon, Benjamin Rossi, Liem Binh Luong, Guillaume Belaud, Aurelia Henn, Emilienne Verkaeren, Adrien Lemaigen

Les collègues et amis de la Pitiés qui ont supporté toutes ces années mes pitreries de bouffon du roi : Christine Katlama, François Bricaire, Benoit Henry, Guillaume Mellon, Jaureg, Valérie Martinez, MAV, Roland Tubiana, Yasmine, Aziza, Vanina Meyssonier, Stéphanie Régnier, Ana Canestri, Fabienne Caby, Rux, Lumi, Luc Paris, Martin Danis, Gabriel, Marc Thellier, Dominique Mazier, Arnaud Fekkar, Frédéric Gay, Pierre Buffet, Marc Jouan, les infirmières, Stéphanie qui m'a suivi en Algérie, Manu, Samia, Eva, Eva, les anciennes....

Pierre-Marie Girard, Pierre Tattevin pour leurs bons conseils

Les collègues et copains de Solimed pour les super missions ensemble en Algérie : Madjid Si Hocine, Farid Yaker, Samia Arhab, Karim Lallali, Ali Kara, Fabienne Messaoudi, Sabrina, Ziani, Omar Ti-bourtine, baraka laoufikoum !!!

Les collègues et amis de l'hôpital qui ont aidé à faire avancer des projets universitaires : Leila Adriouch, Florence Huber, Julie Dufour, Aude Lucarelli, Elise Martin, Jeanne Charbonnier, Erwann Fontaine, Aba Mahamat, Stéphanie Houcke, Claire Bocéno, Denis Blanchet, Georg Duran, Rémi Jurine, Thomas Pavlowsky, Julien Marlier, Mathieu Lévy-Loeb, Cékilpapa

Les collègues du CHOG : Gabriel Carles, Anne Jolivet et Eugenio Calciati

Les copains et collègues militaires (qui l'eut cru, pardon papa) : Vincent Pommier de Santi, Enguer-rane Lorenzi-Martinez, Franck De Laval, Didier Belleoud, Sébastien Briolant, FX Le Flem

Le bureau de la CME, Christophe Lebreton et Naddia Sabbah, grâce à qui j'ai découvert les arcanes du pouvoir, et aussi Erwann Fontaine, Flaubert Nkontcho, Falucar Njuieyon,

Les Directeurs que j'ai rencontrés suite à ces nouvelles fonctions, Pierre Lesteven, Bernard Roëhrich et Agnès Drouhin, et de qui j'ai beaucoup appris, même si trésorerie et budget restent des notions vagues pour moi...

Ceux du CIC pour les coups de main et les projets communs: Marie Claire Parriault, Claire Cropet, Thomas Lemaitre, Stéphanie Régnier

Ceux des CNR : Pascale Bourhy, Mathieu Picardeau, Sophie Edouard, Carole Eldin, et bien sûr Didier Raoult

Ceux de l'IRD et l'étude sur la leptospirose dans le milieu environnemental : Marine Combe, Camilla Velvin

Ceux de l'ARS, avec qui ont eu et aura l'occasion encore d'échanger : François Lacapère, Alice Sanna, Anne Marie McKenzie, Bruno Provost, Philippe Tabard, et Jacques Cartiaux

Ceux et celles de la Cire : Marion Petit Sinturel, Vanessa Ardillon, Luisiane Carvalho, Fabrice Quet, Sylvie Cassadou, Martine Ledrans...

Les copains de Guyane de longue date, Laetitia Proux, Patrick et Amélie Malherbe, Jean Luc Sibille, Jérémie Tribot, Ombeline Vrignaud et Vincent Pelletier, qui rendent la vie en Guyane si sympa, et ceux de moins longue date, Mehana Ben Amer, Bénédicte Sauvage et Léa, l'immense artiste et portraitiste de mon fils, Léa Coccool

Les copains du GEPOG et de l'ornithologie, Sylvain et Quentin Uriot, Vincent Rufroy, Thomas Luglia, Nyls de Pracontal, Lydie Sénécaux, Olivier Claessens, Amandine Bordin, Kevin Pinaud, Aliée Ricardou, Anna Stier, et quelques herpétos aussi : Christian Marty, Maël Dewynter

Les copains de Paris de longue date : Ben, Jb et Renaud, les vieux potes de médecine, et leur compagne Mathilde, anne et Sophie et leurs marmots, Jeanne et Alice, Margoulette, Lulu et Jules, Jeanne et Manon

Poj et Daniela, pour me permettre cette petite chronique néotropicale de Doc Lucho dans le magazine une Saison en Guyane. Poj, est ce que ce ne serait pas plutôt à toi de me remercier pour agrémenter ton magazine de ses excellentes et inédites chroniques médicales ?

Mes 4 grands-parents, si différents, Paupé, parti quelques mois après ma naissance, qui a donné son nom à un prix scientifique en Bulgarie ; Mamé, sa femme, qui m'a toujours dit que les thèses faites par les médecins, c'était du court et du bâclé, et que quand même, celles de son fils, son mari et sa petite-fille, c'était quand même autre chose ; Madeleine, qui a su donner dès mon plus jeune âge une valence littéraire, théâtres, musées, à mon parcours scientifiques et André, le sage, le musicien, qui a tranquillement fumé son clope jusqu'à 90 ans passés

Les tontons, tatas, cousins et cousines, la famille c'est sacré, c'est les racines de l'arbre (prononcé avec l'accent idoïne)

Mes parents Alain et Sylvie, pour avoir toujours été là, de m'avoir permis de me consacrer à ces études depuis la 1^{ère} année, de m'avoir soutenu et encouragé, conseillé, ou remis dans le droit chemin, quand l'idée me prenait de descendre de Tijuana à la Patagonie à pied, en repoussant aux calendes mexicaines mes études de médecine, de m'avoir transmis ce goût du voyage et l'envie de se tourner vers l'Autre, de m'avoir appris le doute et la curiosité. Et puis aussi merci d'avoir gardé le petit Louenn à Mézilles, pendant que je couchais ces lignes par écrit, dans la chambre du grenier de la Maison Blanche....

Mes frères, qui m'ont rejoint en Guyane : Mic et Nouk. Nouk, j'aurais pu te mettre dans plusieurs autres rubriques, mais bon ici c'est bien. Tellement content de vous avoir ici à Cayenne.

Et enfin et surtout Sihem, ma compagne, ma petite doudou, ma princesse, depuis bientôt 14 ans, ma femme depuis 10 ans (7.7.7), qui a toujours su accepter sereinement (ou presque) les brusques changements de direction et les choix improbables. C'est grâce à ta clairvoyance qu'on est là aujourd'hui, et qu'on regarde maintenant petit Louenn grandir au doux soleil de l'Amazonie.

et désolé pour ceux que j'ai oubliés, c'est nul, sorry....

4. RESUME

Parmi les nombreuses pathologies infectieuses dignes d'intérêt en Guyane, deux d'entre elles, deux zoonoses, ont connu récemment un regain d'intérêt conduisant en quelques années à améliorer nettement leur connaissance, mais également découvrir des particularités épidémiologiques inattendues qui nous ont amené à nous poser la question de leur caractère émergent ou réémergent.

Bien que cosmopolite et à tropisme tropical, la leptospirose n'a que peu été décrite en Guyane et sur le bouclier des Guyanes. La littérature repose sur des cas cliniques ou série de cas anciens, la dernière publication remontant à 1995. Sont présentées ici plusieurs études qui ont permis d'en savoir un peu plus sur cette infection bactérienne : revue exhaustive de la littérature, étude rétrospective des rapports du CNR, étude rétrospective multicentrique sur les leptospiroses prises en charge en Guyane entre 2007 et 2014, avec analyse de ses déterminants, démographiques, écologiques, cliniques, séro-épidémiologique, comparaison de ses formes graves à celles d'Afrique du Nord.

Bien que sa présence ait été identifiée dès les années 50 en Guyane, la fièvre Q ou infection à *Coxiella burnetii*, n'avait suscité localement aucun intérêt jusqu'à la fin des années 1990. Le travail ici présente la progression des connaissances sur cette infection bactérienne, également cosmopolite, mais avec des spécificités locales tout à fait inédites. Au fil des découvertes sur cette bactérie à la sauce guyanaise, nous présenterons la contribution de notre équipe à la progression du savoir sur cette pathologie et l'apport de réponses amenant tout autant de nouvelles. Ainsi les réflexions portent autour de ce génotype si particulier, le MST17, trouvé exclusivement en Guyane, qui entraîne l'incidence la plus élevée au monde de la fièvre Q, une prévalence élevée parmi les pneumopathies retrouvée nulle ailleurs. En outre, le cycle épidémiologique de la bactérie, habituellement fondé sur le bétail, semble ici suivre un tout autre chemin et trouver son réservoir dans la faune sauvage. L'on s'interroge également sur le contraste entre le problème de santé publique majeur que cette maladie représente en Guyane et le caractère tout juste anecdotique dans le reste de l'Amérique latine.

Finalement, bien que ces deux zoonoses puissent être qualifiées de « maladies nouvelles » en Guyane, il s'agit probablement pour la leptospirose d'une augmentation récente du nombre de cas lié à l'amélioration des techniques diagnostiques et à la sensibilisation des médecins à cette maladie, tandis que la fièvre Q semble présenter un véritable profil émergent, avec augmentation récente de son incidence, et de nombreuses inconnues liées à un génotype très particulier.

Plusieurs questions concernant ces deux infections restent encore sans réponse, et le travail est immense pour mieux comprendre les enjeux de ces deux maladies, tant à l'échelle de la Guyane qu'à celle du continent latino-américain.

5. SUMMARY

Among the numerous infectious diseases of interest in French Guiana (FG), two of them, two zoonoses, have recently experienced a revival of interest leading in a few years to a marked improvement in their knowledge. Several studies allowed as well discovering unexpected epidemiological features that have led us to question their emerging or reemerging character.

Although cosmopolitan and with tropical a tropism, leptospirosis has been barely described in FG and on the Guiana Shield. The literature is old and reports only clinical cases or series, the most recent publication dating back to 1995. Several studies are presented in this work which have allowed to know a little more about this bacterial infection: exhaustive review of the literature, retrospective study of the reference national center reports, a retrospective multicenter study on leptospiroses managed in FG between 2007 and 2014, with analysis of its determinants, demographic, ecological, clinical, sero-epidemiological, and a study comparing Guianese severe forms to those of North Africa.

Although its presence had been suspected as early as the 1950s in FG, Q fever or *Coxiella burnetii* infection had not aroused interest locally until the late 1990s. The work here presents the progression of the knowledge of this bacterial infection, also cosmopolitan, but with unusual local specificities. In the course of the discoveries around this Guianese outbreak, we will present the contribution of our team to the progression of knowledge on this pathology and the contribution of answers bringing as much new questions. Thus the discussion will focus on this particular genotype, MST17, found exclusively in FG, which results in the highest incidence of Q fever in the world, a prevalence among pneumonias never found elsewhere. Moreover, the epidemiological cycle of the bacterium, usually based on livestock, seems to follow a completely different path and find its reservoir in wildlife. We also wonder about the contrast between the major public health problems that this disease represents in FG and the anecdotal character in the rest of Latin America.

Finally, although these two zoonotic diseases may be described as "new diseases" in FG, it is likely that leptospirosis presents a recent increase in the number of cases related to the improvement of diagnostic techniques and the sensitization of physicians to this disease, but without real emergence, while Q fever seems to present a true emergent profile, with a recent increase in its incidence, and many unknowns linked to a very particular genotype.

Many questions concerning these two infections remain unanswered, and the work is immense to better understand the stakes of these two diseases, both on the scale of FG and that of the Amazonian region and the Latin American continent.

6. TRAVAUX SCIENTIFIQUES PENDANT LA PERIODE DE THESE 2014-2017

Publications associées au travail de thèse

Premier auteur

- **Epelboin L**, Le Turnier P, Picardeau M, Schaub R, Petit-Sinturel M, Villemant N, Trombert-Paolantoni S, Berlioz-Arthaud A, Bisser S, Mosnier E, Ardillon V, Jolivet A, Demar M, Nacher M, Bourhy P, Djossou F. La leptospirose humaine en Guyane : état des connaissances et perspectives. *Bull Epidemiol Hebdo*. 2017;8-9:168-75.
- **Epelboin L**, Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Fontaine E, Houcke S, Jolivet A, Demar M, Nacher M, Djossou F. Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area. *Intensive Care Med*. 2017.
- **Epelboin L**, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, Reynaud Y, Nacher M, De Thoisy B, Carles G, Richard-Hansen C, Demar M, Picardeau M, Djossou F. La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. Etat des connaissances en 2016. *Bull Soc Pathol Exot*. 2017;110:165-79.
- **Epelboin L**, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, Abboud P, Briolant S, Mosnier E, Mendonca Gomes Mdo S, Vreden SG, Pierre-Demar M, Lacerda M, Raoult D, Sampaio de Lemos ER, Djossou F. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004598.
- **Epelboin L**, Chroboczek T, Mosnier E, Abboud P, Adenis A, Blanchet D, Demar M, Guiraud N, Douine M, Mahamat A, Aznar C, Nacher M, Couppie P, Carme B, Djossou F. L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française. *La Lettre de l'Infectiologie*. 2016;4(sept. 2016):136-68.

Auteur associé

- Pommier de Santi V, Marié J-L, Briolant S, Mahamat A, Djossou F, **Epelboin L**, Lamour T, De Thoisy B, Raoult D, Edouard S, Davoust B. Spécificités épidémiologiques de la fièvre Q en Guyane. *Bull Acad Vét France*. 2016;169(2):148-54.

Communications orales ou affichées

- **Epelboin L**, Le Turnier P, Mosnier E, Kallel H, Jolivet A, Bourhy P, Demar M, Djossou F, editors. Facteurs pronostiques de la leptospirose en Guyane Française. 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2016; Lille, France.
- **Epelboin L**. La Leptospirose en Guyane : état des lieux en 2016. Séminaire Leptospirose; 2016 9 septembre 2016; Centre Hospitalier Andrée Rosemon - Cayenne - Guyane.
- Le Turnier P, **Epelboin L**, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, Bourhy P, Picardeau M, Demar M, Djossou F, editors. La leptospirose en Guyane française : 1ère étude transversale multicentrique 2007-2014. 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2016; Lille, France.
- Le Turnier P, **Epelboin L**, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, Bourhy H, Picardeau M, Demar M, Djossou F. Human leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014). 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 9 – 12 April 2016; Amsterdam, Netherlands 2016.
- Le Turnier P, **Epelboin L**, Schaub R, Mosnier E, Boukhari R, Jolivet A, Terraz A, Kallel H, Berlioz-Arthaud A, Trombert-Paolantoni S, Bourhy P, Picardeau M, Demar M, Djossou F, editors. La leptospirose en Guyane : une maladie tropicale négligée ? Etude transversale multicentrique

2007-2014 4èmes Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles Guyane 2015 5-7 Nov 2015; Fort-de-France, Martinique Bulletin de Veille Sanitaire.

- Sanderink D, Melenotte C, Walter G, Bidaud B, Jaureguiberry S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, **Epelboin L**, editors. La fièvre Q chronique en Guyane française : une entité méconnue (MIG-15). 18èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2017 21-23 juin 2017; Saint-Malo, France.

Autres publications pendant la période de thèse

Premier auteur

- **Epelboin L**, Bidaud B, Mosnier E, Le Turnier P, Vesin G, Walter G, Abboud P, Houcke S, Forgues M, Egmann G, Stepanian A, Djossou F. Fatal case of chikungunya and concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura in French Guiana during air flight medical evacuation. *J Travel Med.* 2017;24(5).
- **Epelboin L**, Douine M, Carles G, Villemant N, Nacher M, Rousset D, Djossou F, Mosnier E. Épidémie de virus Zika en Amérique latine : quels enjeux pour la Guyane française en mars 2016 ? *Bull Soc Pathol Exot.* 2016;109(2):114-25.
- **Epelboin L**, Collet L, Raz M, Villemant N, Malvy D, Blondé R. L'angiostrongylose humaine : une maladie tropicale négligée. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2016;483:45-55.
- **Epelboin L**, Blonde R, Chamouine A, Chrisment A, Diancourt L, Villemant N, Atale A, Cadix C, Caro V, Malvy D, Collet L. *Angiostrongylus cantonensis* Infection on Mayotte Island, Indian Ocean, 2007-2012. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004635.
- **Epelboin L**. Zika : le point en avril 2016. *La Revue du Praticien Médecine Générale.* 2016;30(960):322-4.
- **Epelboin L**, Perignon A, Hossen V, Vincent R, Krys S, Caumes E. Two clusters of ciguatera fish poisoning in paris, france, related to tropical fish imported from the French Caribbean by travelers. *J Travel Med.* 2014;21(6):397-402.
- **Epelboin L**, Robert J, Tsyryna-Kouyoumdjian E, Laouira S, Meyssonier V, Caumes E, Group M-GTW. High Rate of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Carriage and Infection in Hospitalized Returning Travelers: A Cross-Sectional Cohort Study. *J Travel Med.* 2015;22(5):292-9.

Deuxième auteur

- Caumes E, **Epelboin L**, Guermonprez G, Leturcq F, Clarke P. Captain Haddock's health issues in the adventures of Tintin. Comparison with Tintin's health issues. *Presse Med.* 2016.
- Dione A, **Epelboin L**, Lévi A, Walter G, Mosnier E, Bidaud B, Carrera C, Jeanbourquin D, Adenis A, Nacher M, Blanchet D, Savatovsky J, Pierre-Demar M, Djossou F. Méningo-encéphalite à *Histoplasma capsulatum* chez une patiente infectée par le VIH : une pathologie à évoquer chez les patients vivant en Amérique latine ou en revenant. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2015;XXX(n° 5 - septembre-octobre):194-5.
- Caumes E, **Epelboin L**, Leturcq F, Kozarsky P, Clarke P. Tintin's travel traumas: Health issues affecting the intrepid globetrotter. *Presse Med.* 2015;44(6 Pt 1):e203-10.
- Verkaeren E, **Epelboin L**, Epelboin S, Boddaert N, Brossier F, Caumes E. Recurrent Streptococcus pyogenes genital infection in a woman: test and treat the partner! *Int J Infect Dis.* 2014;29:37-9.

Dernier auteur

- Bonifay T, Douine M, Bonnefoy C, Hurpeau B, Nacher M, Djossou, **Epelboin L**. Poverty and arbovirus outbreaks: when chikungunya virus hits more precarious populations than dengue virus in French Guiana. *Open Forum Infectious Diseases.* In press.

- Mutricy R, Egmann G, Marty C, Houcke S, Adenis A, Douine M, Nacher M, **Epelboin L**. Predictors of complications of snake envenomation in Cayenne, French Guiana, 2007-2015. *Intensive Care Med*. 2017.
- Ingels J, Costa TVV, Brammer FP, Russell DGD, **Epelboin L**. Clutch size of Blackish Nightjar *Nyctipolus nigrescens* Bulletin of the British Ornithologists' Club. 2017;137(2):135-41.
- Ouar-Epelboin S, Hutin A, Renaud B, Khellaf M, **Epelboin L**. Fréquence élevée de la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique chez les personnes âgées de plus de 75 ans par rapport à une population jeune au service d'accueil des urgences : une étude cas-témoin. *Ann Fr Med Urgence*. 2016;6:375-81.
- Mauhin W, Demoule A, Leclercq D, Gasnault J, Paris L, Katlama C, **Epelboin L**. Toxoplasmic ventriculitis. *Med Mal Infect*. 2015.

Auteur associé

- Mosnier E, Martin N, Razakandrainibe R, Dalle F, Roux G, Buteux A, Favennec L, Brousse P, Guarmit B, Blanchet D, **Epelboin L**, Girouin C, Martin E, Djossou F, Nacher M, Demar M. Cryptosporidiosis outbreak in immunocompetent children from a remote area of French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2017, in press.
- Mellon G, Eme AL, Rohaut B, Brossier F, **Epelboin L**, Caumes E. Encephalitis in a traveler with typhoid fever: efficacy of corticosteroids. *J Travel Med*. 2017;in press.
- Epelboin Y, Talaga S, **Epelboin L**, Dusfour I. Zika virus: an updated review of competent or naturally infected vectors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;in press.
- Djossou F, Vesin G, Elenga N, Demar M, **Epelboin L**, Walter G, Abboud P, Le-Guen T, Rousset D, Moreau B, Mahamat A, Malvy D, Nacher M. A predictive score for hypotension in patients with confirmed dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016 Dec 1;110(12):705-713.
- Epelboin S, Dulioust E, **Epelboin L**, Benachi A, Merlet F, Patrat C. Zika virus and reproduction: facts, questions and current management *Hum Reprod Update*. 2017. Aug 9:1-17.
- Mosnier E, Douine M, **Epelboin L**, Pelleau S, Pommier de Santi V, Dangel Y, Demar M, Mutricy R, Guarmit B, Nacher M, Brousse P, Davy D, Djossou F, Musset L. Portage asymptomatique de plasmodies dans le quartier Blondin de Saint Georges de l'Oyapock, Guyane. *Bull Soc Pathol Exot*. 2017 Sep 19.
- Gaillet M, Brousse P, Guarmit B, Adriouch L, Schaub R, Naldjinan-Kodbaye R, Carrera C, Lormée N, Simon T, Aubry Y, **Epelboin L**, Chabab A, Martin E, Bidaud B, Niemetzky F, Djossou F, Mosnier E. Hépatites virales B - Delta et C dans les centres délocalisés de prévention et de soins (CPDS) de Guyane française. *Bulletin de Veille Sanitaire*. 2017;2(Mai-juin 2017):23-8.
- Vallet H, Chenevier-Gobeaux C, Villain C, Cohen-Bittan J, Ray P, **Epelboin L**, Verny M, Riou B, Khiami F, Boddaert J. Prognostic Value of Serum Procalcitonin After Orthopedic Surgery in the Elderly Population. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2016.
- Stora C, Epelboin S, Devouche E, Matheron S, **Epelboin L**, Yazbeck C, Damond F, Longuet P, Dzineku F, Rajguru M, Delaroche L, Mandelbrot L, Luton D, Patrat C. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril*. 2016;105(5):1193-201.
- Henry B, Revest M, Dournon N, **Epelboin L**, Mellon G, Bellaud G, Mordant P, Le Dû D, Véziris N, Bernard C, Morel S, Jauréguiberry S, Michelet M, Bricaire F, Tattevin P, Caumes E. Preliminary Favorable Outcome for Medically and Surgically Managed Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, France, 2009–2014. *Emerging Infectious Disease journal*. 2016;22(3):518.
- Djossou F, Vesin G, Walter G, **Epelboin L**, Mosnier E, Bidaud B, Abboud P, Okandze A, Mattheus S, Elenga N, Demar M, Malvy D, Nacher M. Incidence and predictive factors of transaminase elevation in patients consulting for dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(2):134-40.

- Renvoise A, Lemaitre N, Saintenoy G, Benosman H, Geffrier C, **Epelboin L**, Jarlier V, Poynard T, Thabut D. Spontaneous ascitic fluid infection and bacteremia due to *Yersinia pseudotuberculosis* in a liver transplant patient. *Int J Infect Dis*. 2015;34:122-5.
- Mosnier E, Guiraud N, **Epelboin L**, Huber F, Adriouch L, Guarmit B, Djossou F, Douine M, Brousse P, Terraz A, Ville M, Adenis A, Nacher A. Diagnostic et prise en charge des PVVIH en zones isolées et frontalières en Guyane. *Bulletin de Veille Sanitaire - Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Antilles Guyane*. 2015;11:10-6.
- Mosnier E, Demar M, Bernit E, Rousset D, **Epelboin L**, Nacher M, Abboud P, Vantilcke V, Djossou F. Dengue infection in sickle cell patients in French Guiana. *Journal of Virology and Retrovirology*. 2015;2(1):106 (5p.).
- Das D, Le Floch H, Houhou N, **Epelboin L**, Hausfater P, Khalil A, Ray P, Duval X, Claessens YE, Leport C. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect*. 2015.
- Seang S, Boutolleau D, Burrel S, Regnier S, **Epelboin L**, Voujon D, Valantin MA, Katlama C, Agut H, Caumes E. Long-term follow-up of HIV-infected patients once diagnosed with acyclovir-resistant herpes simplex virus infection. *Int J STD AIDS*. 2014;25(9):676-82.
- Nacher M, Adenis A, Sambourg E, Huber F, Abboud P, **Epelboin L**, Mosnier E, Vantilcke V, Dufour J, Djossou F, Demar M, Couppie P. Histoplasmosis or tuberculosis in HIV-infected patients in the amazon: what should be treated first? *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3290.
- Esposito DH, Stich A, **Epelboin L**, Malvy D, Han PV, Bottieau E, da Silva A, Zanger P, Slesak G, van Genderen PJ, Rosenthal BM, Cramer JP, Visser LG, Munoz J, Drew CP, Goldsmith CS, Steiner F, Wagner N, Grobusch MP, Plier DA, Tappe D, Sotir MJ, Brown C, Brunette GW, Fayer R, von Sonnenburg F, Neumayr A, Kozarsky PE. Acute muscular sarcocystosis: an international investigation among ill travelers returning from tioman island, malaysia, 2011-2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1401-10.

7. INTRODUCTION



La Guyane, petit bout de terre français et amazonien sur le continent sud américain, présente un panel de pathologies tropicales infectieuses et non infectieuses, endémiques et épidémiques, large et en perpétuelle évolution. Parmi les pathologies infectieuses, cet éventail comprend les infections virales chroniques, telles que l'infection par le VIH et celle par HTLV1 ; les infections à transmission vectorielle, objets d'une attention toute particulière tant à l'échelle locale qu'à l'échelle continentale : paludisme, dengue, chikungunya, zika, les infections fongiques tropicales telles que l'histoplasmosse, et la cryptococcose, les infections mycobactériennes chroniques, tuberculose, ulcère de Buruli ou lèpre et enfin les zoonoses.

Selon Wikipédia, les zoonoses sont des maladies et infections dont les agents se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme, et vice-versa. Le terme a été créé au XIXe siècle, à partir du grec *zôon*, ζῷο, « animal » et *nosos*, « maladie », par Rudolf Virchow. Il couvre les zoo-anthroponoses (transmission de l'homme à l'animal) et les anthro-po-zoonoses (transmission de l'animal à l'homme). D'un point de vue pratique, l'étude des zoonoses est principalement motivée dans le second cas, quand l'animal joue un rôle dans la transmission de l'agent pathogène d'une maladie affectant la santé humaine. Sont exclues du champ des zoonoses les maladies non infectieuses causées par des animaux (envenimations, allergies), les maladies infectieuses transmises artificiellement d'une espèce à l'autre (études de laboratoire) et celles qui sont transmises passivement par des produits d'origine animale. De même, les maladies communes à l'homme et à certains animaux, sans transmission inter-espèces, ne rentrent pas dans le champ des zoonoses.

Certaines zoonoses parasitaires font l'objet de recherche régulières, telles que les leishmanioses ou la maladie de Chagas. Néanmoins, parmi les zoonoses, deux infections bactériennes ont connu un regain d'intérêt récent, suscitant débats, enjeux, recherches : il s'agit de la leptospirose et la fièvre Q. Ces deux zoonoses, pourtant largement répandues dans le monde, semblent présenter un profil épidémiologique tout à fait particulier en Guyane, et multiplient les inconnues et les interrogations, justifiant que les épidémiologistes et infectiologues s'y intéressent récemment.

Le travail présenté dans ce manuscrit va être l'histoire contée au fil de l'eau des découvertes progressives concernant l'épidémiologie de ces deux infections bactériennes cosmopolites et tropicales à la fois, épidémiologie à la connaissance desquelles le doctorant que je suis a contribué depuis mes premiers pas en Guyane il y a 10 ans, pour en faire, récemment, l'objet d'une Thèse d'Université en épidémiologie et santé publique.

Après une brève introduction de la Guyane et de l'Amazonie, nous entrerons dans le vif du sujet avec la présentation de l'état des connaissances sur la leptospirose et la fièvre Q, ainsi que la découverte chronologique de profils épidémiologiques surprenants pour l'une et l'autre, ce qui va aboutir dans une ultime partie, à s'interroger sur la notion d'émergence et de réémergence et de son applicabilité à ces deux pathologies.

8. PRESENTATION DE LA GUYANE ET DE L'AMAZONIE

L'Amazonie est la région de l'Amérique du Sud couvrant les bassins moyen et inférieur de l'Amazone dominée par la forêt tropicale. Elle couvre 6,7 millions de km² dans 9 pays et/ou territoires.

La forêt amazonienne est la plus grande forêt pluviale au monde. Elle représente 50 % des forêts tropicales du globe. Elle produit 15 % de l'eau des rivières et freine le changement climatique en absorbant le CO₂. Elle contient 10 % de toutes les espèces végétales et animales au monde. La forêt amazonienne forme avec les forêts du Bassin Congo et de l'Asie-Pacifique une ceinture verte qui encercle la Terre. Le climat y est tropical : Température moyenne : 27,9°C à la saison sèche et 25,8° C à la saison humide. Humidité relative : 77 % à la saison sèche et 88 % à la saison humide. De par l'activité humaine, 20 % de la forêt Amazonienne a déjà été détruit et chaque année, 2,27 % supplémentaires de forêt Amazonienne disparaît. Son équilibre est en péril permanent, comme en témoigne la décision récente du Président brésilien, Michel Temer, qui a signé, le 22 août 2017, un décret faisant disparaître le statut de réserve de la réserve nationale de Cobre, dite Renca, vaste de 47 000 km², à cheval entre les États du Pará et de l'Amapá, et autorisant ainsi l'exploitation minière de millions d'hectares de forêt amazonienne au Brésil.

La Guyane est un département d'outre-mer français d'Amérique du Sud, situé au Nord-Est du Continent. Avec 83 534 km², il s'agit du plus grand département français, qui représente un sixième du territoire métropolitain. Quoique largement recouverte de forêt, la Guyane ne comprend que 1,5% de la totalité de la forêt amazonienne (Tableau 1).

<i>Pays</i>	<i>Proportion de forêt amazonienne</i>
Brésil	63 %
Pérou	10 %
Colombie	7 %
Bolivie	6%
Venezuela	6 %
Guyana	3 %
Suriname	2 %
Équateur	1,5 %
Guyane française	1,5 %

Tableau 1. Répartition de la surface de la forêt amazonienne (source Wikipédia)

Ce territoire fait partie du bouclier des Guyanes, composé d'Est en Ouest de l'Etat brésilien de l'Amapá, de la Guyane française, du Suriname (ex- Guyane néer-

landaise), et du Guyana (ex- Guyane britannique), et de l'Etat de Bolivar, le plus oriental du Venezuela (figure1).



Figure 1. Carte Amériqne Latine et Bouclier des Guyanes (Epelboin, Chroboczek et al. 2016)

Les limites naturelles servant de frontières sont le fleuve Maroni à l'ouest, qui sépare le territoire français du Suriname, et le fleuve Oyapock à l'est qui détermine la frontièe avec le Brésil. La forêt recouvre plus 98% de sa superficie (Food and Agriculture Organization of the United Nations 2010) et les quelques pourcents restants correspondent à une plaine côtière alluviale qui borde l'Océan Atlantique sur 320 km et se compose de mangroves, lagunes, marais sub-côtiers et savanes. Le réseau hydrographique est très dense.

Sa situation à quelques degrés de la zone intertropicale de convergence lui confère un climat de type équatorial humide, dominé par deux saisons. Une saison humide s'étend de janvier à juin, interrompue par le « petit été de mars » (mois assez sec), et une saison sèche couvre juillet à décembre. La région est parmi les plus riches du monde en matièe de biodiversité avec répertoriés en 2017 selon l' Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) : 91 espèces de mammifères terrestres non volants, 106 espèces de chauves-souris, 19 espèces de mammifères marins, 729 espèces d'oiseaux, 168 espèces de reptiles terrestres, 5 espèces de tortues marines, 131 espèces de amphibiens et 349 espèces de poissons d'eau douce (UICN France, MNHN et al. 2017).

Au 1er janvier 2014, 252 338 habitants résidaient en Guyane. La population guyanaise comptait près de 27 870 personnes de plus qu'en 2009, soit un rythme annuel moyen de +2,4 % (Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) 2017). La Guyane demeure la région française la plus dynamique en termes de croissance démographique. Le solde apparent des entrées-sorties du territoire (le solde migratoire) est quant à lui nul. Autrement dit, les entrées sur le territoire guyanais depuis le reste du monde sont compensées par les sorties du territoire guyanais vers le reste du monde. Ainsi, l'excédent des naissances sur les décès explique entièrment l'accroissement de la population. Entre

2009 et 2014, la croissance de la population est essentiellement portée par les communes du Maroni. La population de Cayenne diminue de 0,4 % par an tandis que celle de Kourou augmente légèrement de 0,3 % par an. La Guyane est le territoire français où l'impact migratoire est le plus fort. Au dernier recensement, plus de 84000 étrangers étaient présents sur le sol guyanais, soit le tiers de la population totale (Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) 2017). Cette immigration est avant tout régionale et s'explique par le niveau de vie français, attractif pour les ressortissants des pays environnants, avec en tête, le Suriname, le Brésil et Haïti. Le ministère de l'intérieur estimait le nombre d'étrangers en situation irrégulière sur le territoire entre 30 000 et 60 000 en 2012 (Ministère de l'Intérieur 2013).

La population de la Guyane est particulièrement hétérogène, avec un nombre important de groupes culturels distincts qui diffèrent par l'origine, la langue et les habitudes de vie. Ces principaux groupes sont les Créoles guyanais (environ 40% de la population), les Noirs Marrons (descendants d'esclaves africains enfuis des colonies hollandaises, 2%), les Européens (Métropolitains et descendants de colons ou bagnards, 12%), les Amérindiens (premiers habitants de la Guyane, divisés en 5 principales ethnies, 2.5%) et les Hmongs (1.5%). Les autres populations, issues d'une immigration plus ou moins récente depuis la Chine, le Brésil, le Liban, Haïti, Sainte Lucie, le Venezuela, le Suriname, le Guyana, le Pérou, la République Dominicaine et bien d'autres représentent près de 40% de la population.

De part sa forêt omniprésente, la densité est extrêmement faible avec 2,7 hab/km². La répartition de la population est très inégale car la majorité des personnes se trouve en zone urbaine sur le littoral, et 50% de la population se concentre à Cayenne et ses communes limitrophes, Matoury et Rémire-Montjoly principalement, entourées par la forêt.

Si certains humains se cantonnent au littoral, un très grand nombre d'habitants de la Guyane se rend régulièrement en forêt pour des activités diverses (loisirs ou professionnelles : chasse, pêche, randonnée, missions scientifiques, orpaillage, travail du bois, opérations militaires, etc), qui sont tout autant de situations au cours desquelles l'homme peut se retrouver en contact avec la biodiversité de la faune sauvage. C'est dans ce contexte que trouvent leur place les zoonoses à transmission vectorielles ou non.

9. LA LEPTOSPIROSE

9.1. Généralités sur la leptospirose

9.1.1. Microbiologie

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries de l'ordre des spirochètes et du genre *Leptospira*. L'ordre des *Spirochaetales* comporte les familles *Leptospiraceae*, *Spirochaetaceae* (bactéries des genres *Treponema* et *Borrelia*) et *Serpulinaceae* (bactéries du genre *Brachyspira*) (Bourhy, Hochedez et al. 2012). Ce regroupement au sein d'un même phylum sur la base de l'ARNr 16S est corrélé à des caractères morphologiques communs et uniques dans le monde bactérien : les spirochètes sont des bactéries spiralées qui possèdent un endoflagelle (flagelle péripasmique). Les leptospires sont des bactéries très mobiles, aérobies, ayant une forme hélicoïdale, une longueur de 6 à 20 μm et un diamètre d'environ 0,1 μm (Figure 2).

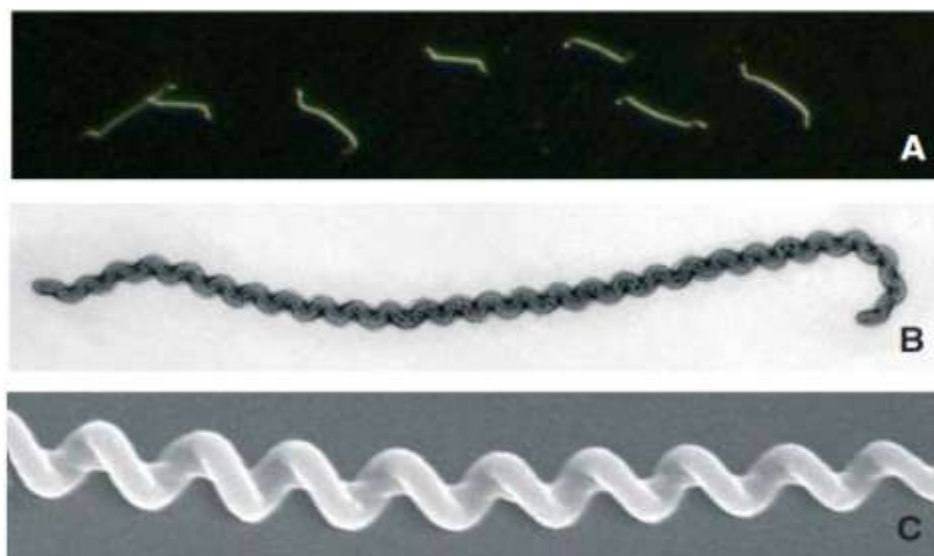


Figure 2. Vue de leptospires en microscope à fond noir (A) et en microscopie électronique (B, C) (Bourhy, Hochedez et al. 2012)

Le genre *Leptospira* a été initialement divisé en deux groupes : *L. interrogans sensu lato* pour désigner les souches pathogènes et *L. biflexa sensu lato* pour les souches saprophytes et aquicoles. Vingt-deux espèces sont aujourd'hui décrites, une trentaine de sérogroupes et plus de 300 sérovars (Bourhy, Hochedez et al. 2012, Centre National de Référence de la Leptospirose 2015). Sur la base de leur phylogénie et de leur pathogénie, ces espèces sont classées en trois groupes : 6 espèces saprophytes (souches environnementales non pathogènes), 9 espèces pathogènes

(souches isolées de l'humain ou d'animaux) et 5 espèces dites « intermédiaires » qui forment un groupe distinct des pathogènes et des saprophytes sur la base de la séquence de l'ARN 16S et pour lequel le caractère virulent n'a pas été démontré expérimentalement.

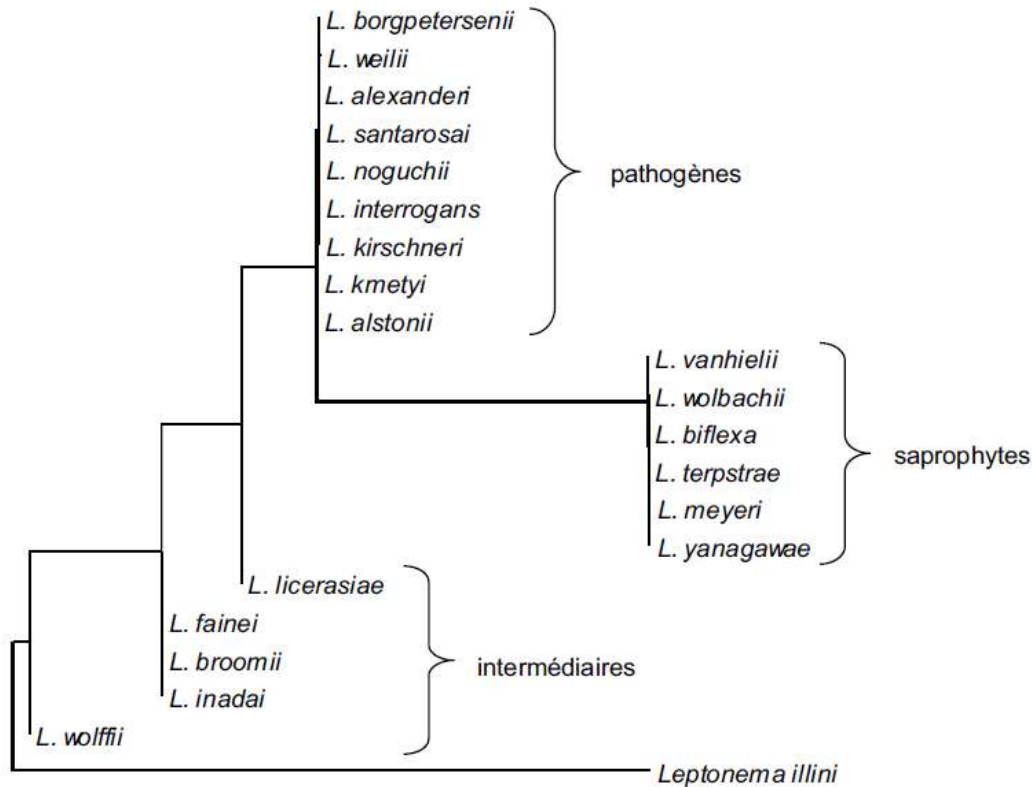


Figure 3. Arbre phylogénétique des espèces du genre *Leptospira* (*L.*) construit à l'aide d'un fragment du gène *rrs* codant l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr) (Cerqueira and Picardeau 2009)

Les leptospires sont classés en sérovars et sérogroupes (sérovars antigéniquement proches) sur la base de la structure du lipopolysaccharide (LPS). Plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupes ont été décrits (Figure 3). La procédure d'identification du sérovar est très complexe et réservée à quelques centres collaborateurs OMS. La classification sérologique n'est pas toujours corrélée à la classification génétique. Ainsi les sérovars d'un même séro groupe peuvent appartenir à différentes espèces. La classification sérologique reste cependant largement utilisée dans les études épidémiologiques car les sérovars sont généralement associés à un réservoir animal spécifique. Les rats sont ainsi généralement les hôtes pour les sérovars du séro groupe *Icterohaemorrhagiae*. La nomenclature officielle doit inclure l'espèce, suivi du sérovar, suivi du nom de souche; par exemple: *Leptospira* (nom de genre) *interrogans* (nom d'espèce) sérovar *Icterohaemorrhagiae* (pas en italique) souche Verdun (Smythe, Adler et al. 2013) (Tableau 2). Les leptospires sont des bactéries aérobies stricts. Leur croissance optimale est obtenue à 28–30°C, pH 7.2–7.6.

N°	ESPECE	SEROGROUPE	SEROVAR	SOUCHE
1	<i>L. interrogans</i>	Australis	Australis	Ballico
2	<i>L. interrogans</i>	Autumnalis	Autumnalis	Akiyami A
3	<i>L. interrogans</i>	Bataviae	Bataviae	Van Tienen
4	<i>L. interrogans</i>	Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
5	<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum	Castellonis	Castellon 3
6	<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522 C
7	<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
8	<i>L. interrogans</i>	Sejroe	Hardjobovis	Sponselee
9	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
10	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Wijnberg
11	<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
12	<i>L. biflexa</i>	Semarang	Patoc	Patoc 1
13	<i>L. interrogans</i>	Pomona	Pomona	Pomona
14	<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
15	<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroë	Sejroë	M 84
16	<i>L. borgpetersenii</i>	Tarassovi	Tarassovi	Mitis Johnson
17	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	Verdun
18	<i>L. weilii</i>	Celledoni	ND	2011/01963
19	<i>L. interrogans</i>	Djasiman	Djasiman	Djasiman
20	<i>L. borgpetersenii</i>	Mini	ND	2008/01925
21	<i>L. weilii</i>	Sarmin	Sarmin	Sarmin
22	<i>L. santarosai</i>	Shermani	Shermani	1342 K
23	<i>L. borgpetersenii</i>	Javanica	Javanica	Poi
24	<i>L. noguchii</i>	Louisiana	Louisiana	LUC1945

Tableau 2. Antigènes utilisés dans le MAT (Microscopic Agglutination Test) réalisé au CNR (Centre National de Référence de la Leptospirose 2015).

9.1.2. Epidémiologie

9.1.2.1. Cycle épidémiologique

Le cycle épidémiologique de la leptospirose implique à la fois des animaux sauvages et domestiques sur tous les continents, ainsi que chez les animaux sauvages captifs (Figure 3bis) (Vieira and Lilenbaum 2017). L'humain, qui est un hôte occasionnel, peut se contaminer soit directement, par contact avec l'urine ou les tissus d'animaux infectés, soit indirectement, par contact avec l'environnement contaminé par l'urine d'animaux porteurs de la bactérie, en particulier les rongeurs. L'infection aiguë et la colonisation chronique représentent les deux pôles d'un large spectre de signes cliniques observés chez les animaux. On distinguera ainsi les animaux porteurs asymptomatiques, principalement les rongeurs, et les animaux sensibles tels que les chiens ou le bétail. Les rongeurs principalement incriminés sont le rat noir (*Rattus rattus*) et le surmulot (*Rattus norvegicus*). Chez ces animaux, les leptospires sont retrouvés dans les tubules rénaux et excrétés dans leurs urines. Ainsi, il a été montré en laboratoire que les rats et les chiens pouvaient excréter de fortes concentrations de leptospires pendant plusieurs mois (Rojas,

Monahan et al. 2010). La leptospirose animale est responsable d'avortements et de baisse de la production de lait (Ellis, McParland et al. 1986, Hamond, Pinna et al. 2014). Il existe une spécificité d'hôtes vis-à-vis de certains sérovars ainsi *Canicola* est associé au chien, *Icterohaemorrhagiae* au rat, *Ballum* à la souris domestique, etc (Levett 2001).

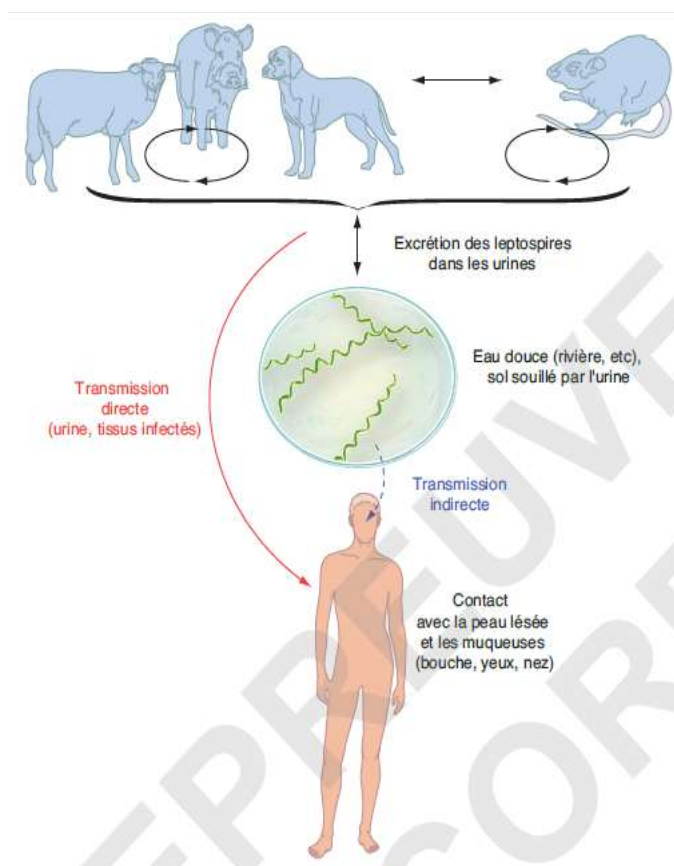


Figure 3bis. Cycle schématique de la leptospirose (Bourhy, Hochedez et al. 2012)

L'exposition aux leptospires peut être directe, après contact avec l'urine ou les tissus d'animaux infectés, ou plus fréquemment indirecte après contact avec l'environnement contaminé par l'urine d'animaux porteurs de la bactérie. Dans des conditions favorables (températures "tropicales", environnement hydrique ou taux d'humidité élevé, pH neutre ou légèrement alcalin), les leptospires peuvent survivre pendant plusieurs semaines sous la forme de biofilms (Ristow, Bourhy et al. 2008). La bactérie pénètre à travers les muqueuses des yeux, de la bouche ou du nez ou la peau lésée ou macérée après contact avec de l'eau contaminée.

9.1.2.2. Répartition dans le monde

Si l'aire de répartition de cette zoonose bactérienne est vaste sur le globe, y compris dans les régions tempérées, elle est particulièrement fréquente en zone inter-tropicale, où le climat chaud et humide favorise la prolifération de ces bactéries (Figure 6) (Costa, Hagan et al. 2015). Sur la carte tirée d'un article récent sur la morbi-mortalité de la leptospirose dans le monde (figure 4), on note clairement une con-

centration des incidences élevées dans la zone inter-équatoriale bien que des cas soient également régulièrement rapportés dans les pays tempérés tant dans l'hémisphère sud que dans l'hémisphère nord (Bourhy, Septfons et al. 2017).

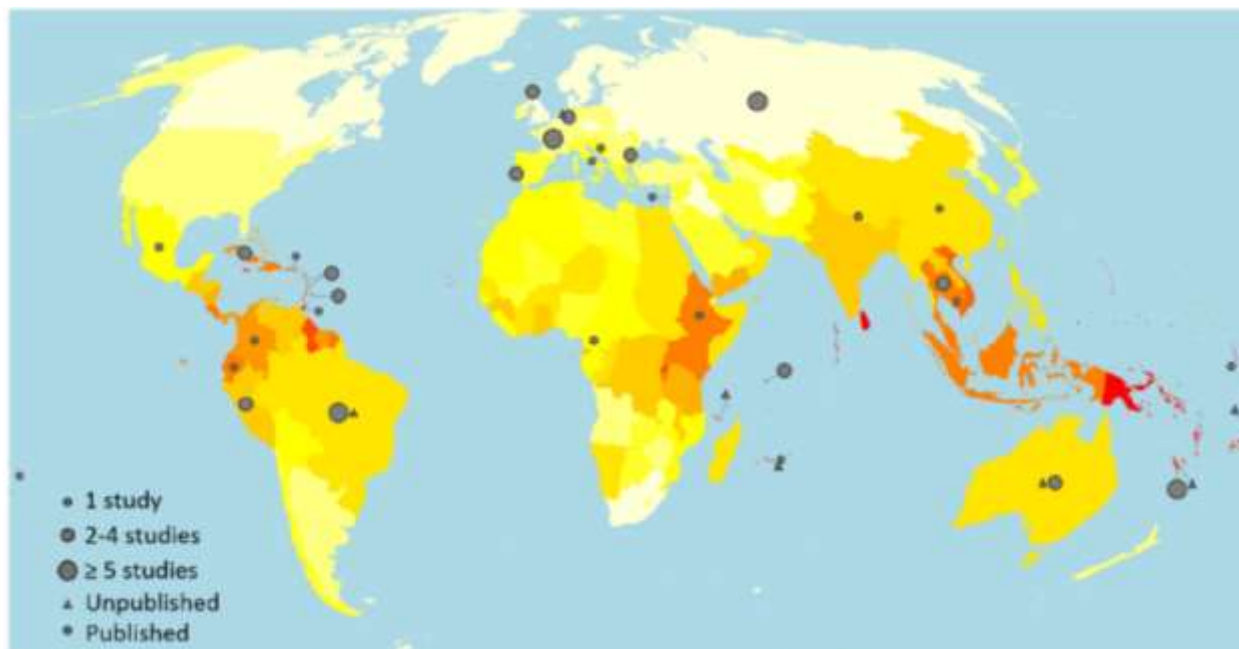


Figure 4. Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose par pays ou territoire (Costa, Hagan et al. 2015).

(0-3), jaune (7-10), orange (20-25) en rouge (plus de 100), dans les cellules pour 100 000 habitants. Les cercles et les triangles indiquent les pays d'origine pour la qualité et les études assurées, respectivement

Une revue de la littérature récente a réévalué à la hausse l'impact mondial de la leptospirose (Costa, Hagan et al. 2015). Ainsi, ces auteurs estiment à 1,03 million (intervalle de confiance à 95% (IC95%) 434 000-1 750 000) le nombre de cas annuels mondiaux de leptospirose et 58 900 décès (IC95% 23 800-95 900) dus à cette maladie. Les régions les plus impactées par la maladie seraient l'Asie du Sud et du Sud-est, l'Océanie, les Caraïbes, l'Amérique latine andine, centrale et tropicale et l'Afrique de l'Est. Cette publication met également en évidence la rareté des études en Amérique latine, avec des publications disponibles pour le Brésil, le Pérou, l'Equateur, la Colombie et les Grandes et Petites Antilles, notamment les îles françaises, la Barbade et la Jamaïque, et la rareté des études dans la région amazonienne, notamment au niveau des pays du bouclier des Guyanes.

Dans la plupart des départements et territoires français d'Outre-mer, la leptospirose est considérée comme un problème de santé publique. Ainsi, l'incidence de cette zoonose est élevée dans les îles françaises de l'océan Pacifique (Nouvelle-Calédonie, Wallis & Futuna et Polynésie française) (Berlioz-Arthaud, Merien et al. 2007, Coudert, Beau et al. 2007, Massenet, Yvon et al. 2015, Guernier, Richard et al. 2017), celles de l'océan Indien (la Réunion et Mayotte) (Bourhy, Collet et al.

2012, Desvars, Michault et al. 2013, Bourhy, Collet et al. 2014, Pages, Polycarpe et al. 2014, Pagès, Collet et al. 2017) et aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) (Hochedez, Rosine et al. 2011, Bourhy, Herrmann Storck et al. 2013, Hochedez, Escher et al. 2013, Cassadou, Rosine et al. 2016). Une étude d'incidence a été menée en 2011 aux Antilles françaises. La recherche systématique de la leptospirose en ville comme à l'hôpital a permis d'obtenir des résultats d'incidence 3 à 4 fois supérieurs à ceux estimés sur la période 2002-2008 (Cassadou, Rosine et al. 2016). On avait alors retrouvé une augmentation d'incidence de respectivement 22,5 et 13,9 cas pour 100.000 habitants par an, en Guadeloupe et en Martinique pour la période 2002-2008, à 99,4 et 54,8 pour 100 000 habitants en 2011, respectivement. En revanche en Guyane, bien que connue depuis la fin des années 30, la leptospirose est considérée comme une zone de faible incidence comme en témoigne la figure 5.

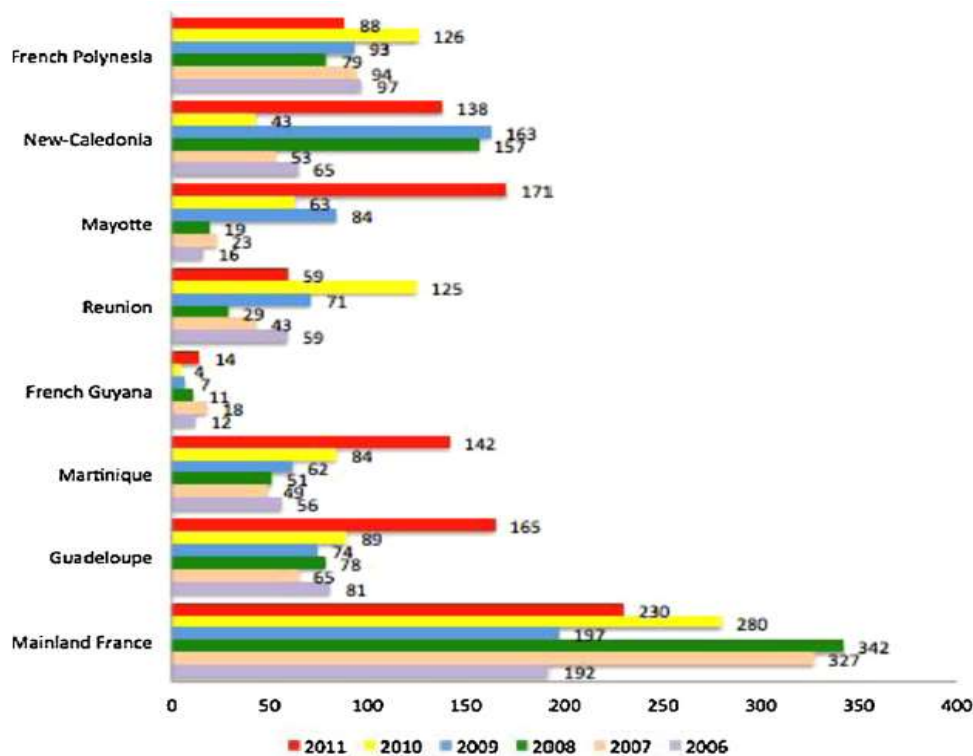


Figure 5. Nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine et en Outre-Mer (Picardeau 2013)

Les deux schémas suivants, qui comparent morbidité et mortalité dans différents DOM TOM, et issus de l'article publié dans le Bulletin de la Société de pathologie Exotique en 2017, montrent que cette incidence est finalement bien plus élevée qu'attendu (Figures 8 et 9).

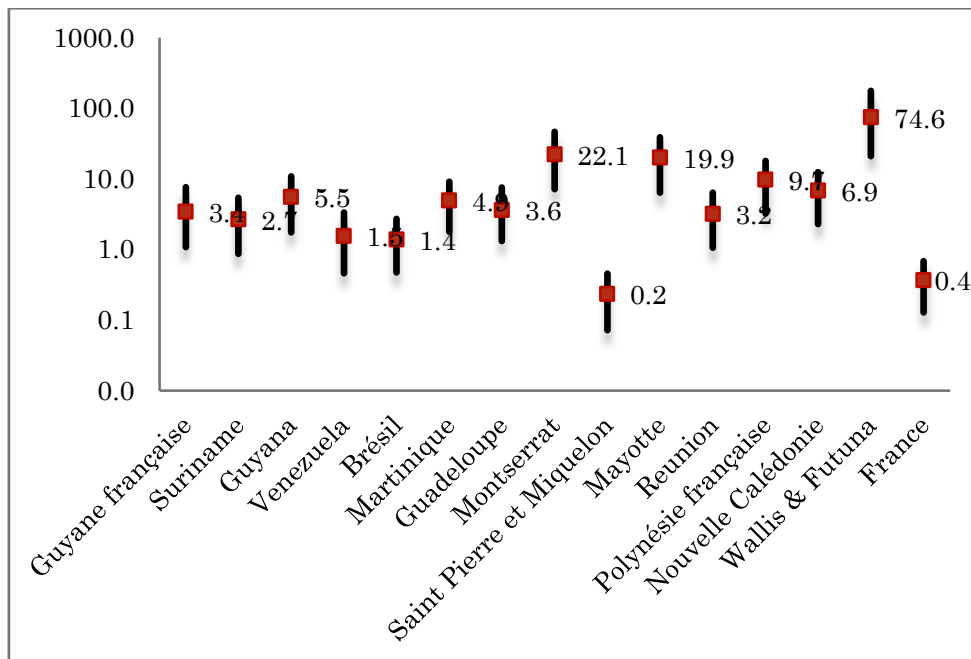


Figure 6. Morbidité de la leptospirose humaine dans les CDOM et bouclier des Guyanes (Costa, Hagan et al. 2015, Epelboin, Bourhy et al. 2017).
Axe des ordonnées : taux de morbidité (/100000 hab) ; échelle logarithmique

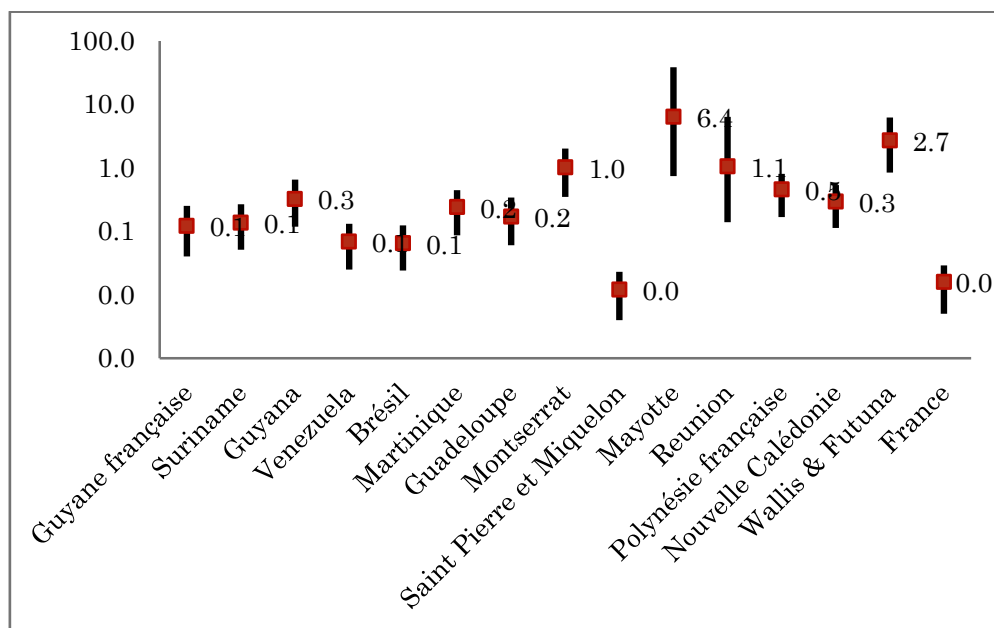


Figure 7. Mortalité de la leptospirose dans les CDOM et boucliers des Guyanes (Costa, Hagan et al. 2015, Epelboin, Bourhy et al. 2017).
Axe des ordonnées : taux de morbidité (/100000 hab) ; échelle logarithmique

La France est parmi les pays industrialisés celui qui a le taux d'endémie le plus élevé (Bourhy, Septfons et al. 2017). Pourtant cette incidence pourtant élevée est probablement sous-estimée du fait de l'absence de symptômes spécifiques et d'un manque de sensibilisation au sein de la communauté médicale, en particulier en France métropolitaine où son incidence, au cours des années 2014 et 2015, a atteint 1 cas pour 100 000 habitants, incidence la plus élevée observée depuis 1920 (Figure 10) (Bourhy, Septfons et al. 2017).



Figure 8. Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920-2015). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris)

En France métropolitaine, le plus grand nombre de cas est concentré pendant la période estivo-automnale (principalement de août à octobre). En 2009 en métropole, le sérotype Icterohaemorrhagiae est prédominant (environ 35% des cas liés à ce sérotype), puis viennent les sérotypes Sejroe (18%), Grippotyphosa (15%), Australis (8%) et Canicola (7%).

9.1.2.3. Professions et situations à risque

Dans les pays industrialisés des zones tempérées, la leptospirose est une maladie qui touche préférentiellement certaines catégories professionnelles exposées (agriculteurs, éleveurs, personnels des abattoirs, égoutiers, vétérinaires, etc) et les adeptes de loisirs en plein air (pêche, canoë-kayak, rafting, canyoning) par contact avec les eaux douces souillées par les urines d'animaux infectés. Les principaux facteurs de risque identifiés dans une étude cas-témoins réalisée en France métropolitaine en 1999-2000 étaient l'existence de blessures, la pratique du canoë-kayak, le contact avec l'eau et le contact avec des rongeurs sauvages (Nardone, Capek et al. 2004). Dans les DOM-TOM, des clusters de leptospirose ont été décrits, chez des personnes pratiquant les sports d'eaux vives ou des trails, comme en Martinique ou à La Réunion (Hochedez, Rosine et al. 2011, Hochedez, Escher et al. 2013, Pages, Larrieu et al. 2016). La leptospirose est un problème de Santé Publique dans de nombreux pays d'Amérique Latine et d'Asie du Sud-Est. Dans les bidonvilles ou "favelas" des mégapoles brésiliennes, par exemple, des épidémies de leptospirose apparaissent régulièrement lors de la période des moussons et lors d'inondations (Hartskeerl, Collares-Pereira et al. 2011, Dechet, Parsons et al. 2012, Guimaraes, Cruz et al. 2014). En dehors des catastrophes naturelles (cyclones, inondation, etc), le risque de leptospirose est principalement professionnel (personnes travaillant dans les rizières et les champs de canne à sucre, etc). En Afrique, l'incidence de la leptospirose est mal connue, alors que les conditions climatiques et environnemen-

tales devraient lui être très favorables dans de nombreuses régions. La leptospirose est une maladie d'importance en médecine des voyages, puisqu'elle représente la 3^{ème} cause, derrière le paludisme et les salmonelles d'infection aiguë mettant potentiellement en jeu le pronostic vital chez les voyageurs selon la base de données Geosentinel (Jensenius, Han et al. 2013). Elle est la 1^{ère} cause d'infection aiguë potentiellement grave au retour d'Asie du Sud Est, devant les 2 infections citées précédemment (Jensenius, Han et al. 2013, van de Werve, Perignon et al. 2013).

9.1.3. Présentation clinico-biologique

9.1.3.1. Tableau clinique

La leptospirose a une présentation clinique très polymorphe, de la forme fébrile anictérique observée dans 90% des cas jusqu'à une défaillance multiviscérale potentiellement mortelle caractérisée par l'association d'un ictère, d'une insuffisance rénale et d'hémorragies viscérales (Levett 2001, Bourhy, Hochedez et al. 2012). Les formes sévères surviennent dans 5 à 15 % des infections chez l'homme. A l'échelle mondiale 48% des cas et 42% des décès surviennent chez des hommes âgés de 20 à 49 ans (Costa, Hagan et al. 2015). Cette prédominance masculine semble surtout liée à une sur-représentation des hommes dans les activités professionnelles et de loisirs à risques. L'incubation est de 10 jours en moyenne (3 à 30 jours). La forme dite anictérique non compliquée est la manifestation clinique la plus fréquente et les principaux symptômes sont la fièvre, des céphalées et des myalgies diffuses, associées de façon inconstante à des frissons, suffusion conjonctivale, manifestations digestives (douleurs abdominales, anorexie, ictère, nausées/vomissements, diarrhée), et des manifestations respiratoires (dyspnée, toux, hémoptysies) (Figure 11). La majorité de ces signes est non spécifique et difficile à différencier d'autre maladie se présentant sous la forme de syndromes fébriles et algiques diffus, notamment sous les tropiques (arboviroses, paludisme, fièvre Q, typhoïde, mais aussi grippe...). Une atteinte rénale et hépatique plus ou moins prononcée est souvent associée biologiquement à ce tableau. Des formes pulmonaires, cardiaques et neurologiques sont possibles parfois très graves. Enfin la forme dite ictéro-hémorragique est la forme historique gravissime anciennement appelée maladie de Weill, et nécessite un support réanimatoire.

9.1.3.2. Anomalies biologiques

Les anomalies classiquement associées à l'infection par la leptospirose sont une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une élévation de la protéine C réactive (CRP) et de la procalcitonine (PCT), associés de façon inconstante à une thrombopénie plus ou moins profonde, une cytolyse hépatique et une atteinte rénale avec élévation de la créatinine et de l'urée plasmatiques (Figure 12). Dans les formes plus sévères, on peut observer selon le type de défaillance : une élévation importante de la créatinine associée à une hypokaliémie ou une hyperkaliémie (signe de

gravité), une élévation du taux de Créatine PhosphoKinase (CPK), une élévation de la bilirubine totale et conjuguée, une cytolysé hépatique sévère et/ou une acidose.

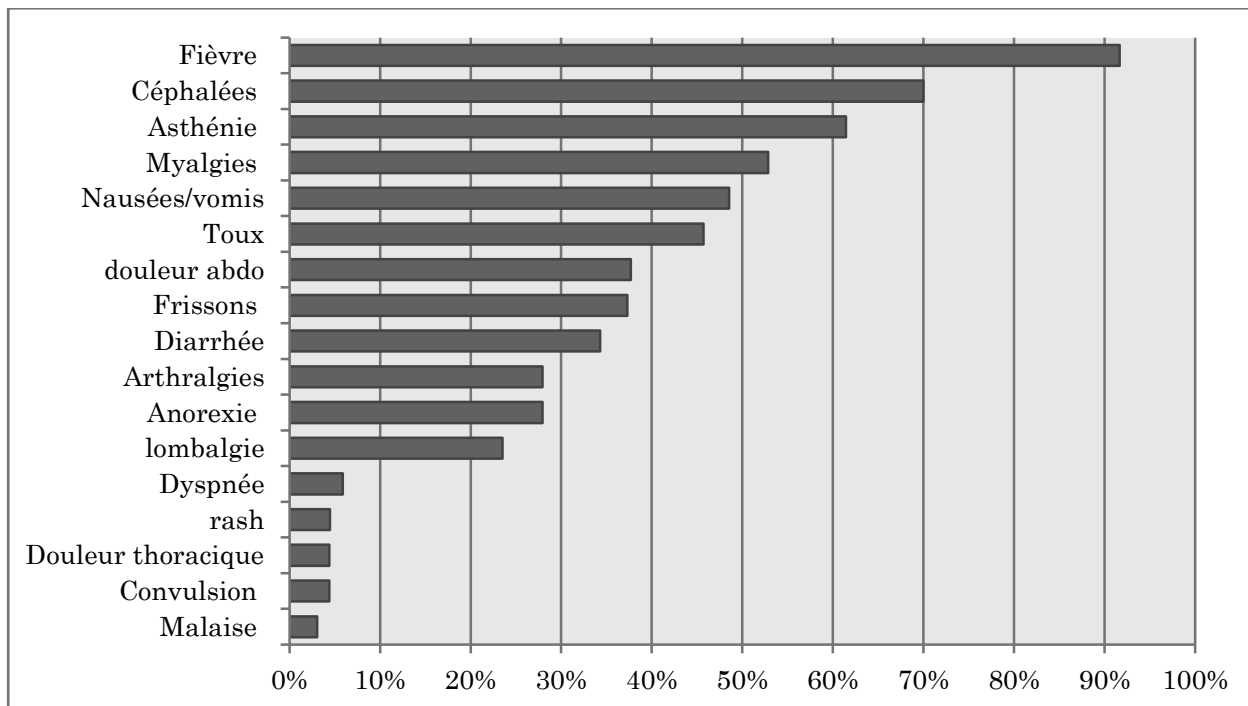


Figure 9. Symptômes et signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans une série de 72 patients diagnostiqués en Guyane (Le Turnier, Epelboin et al. 2016)

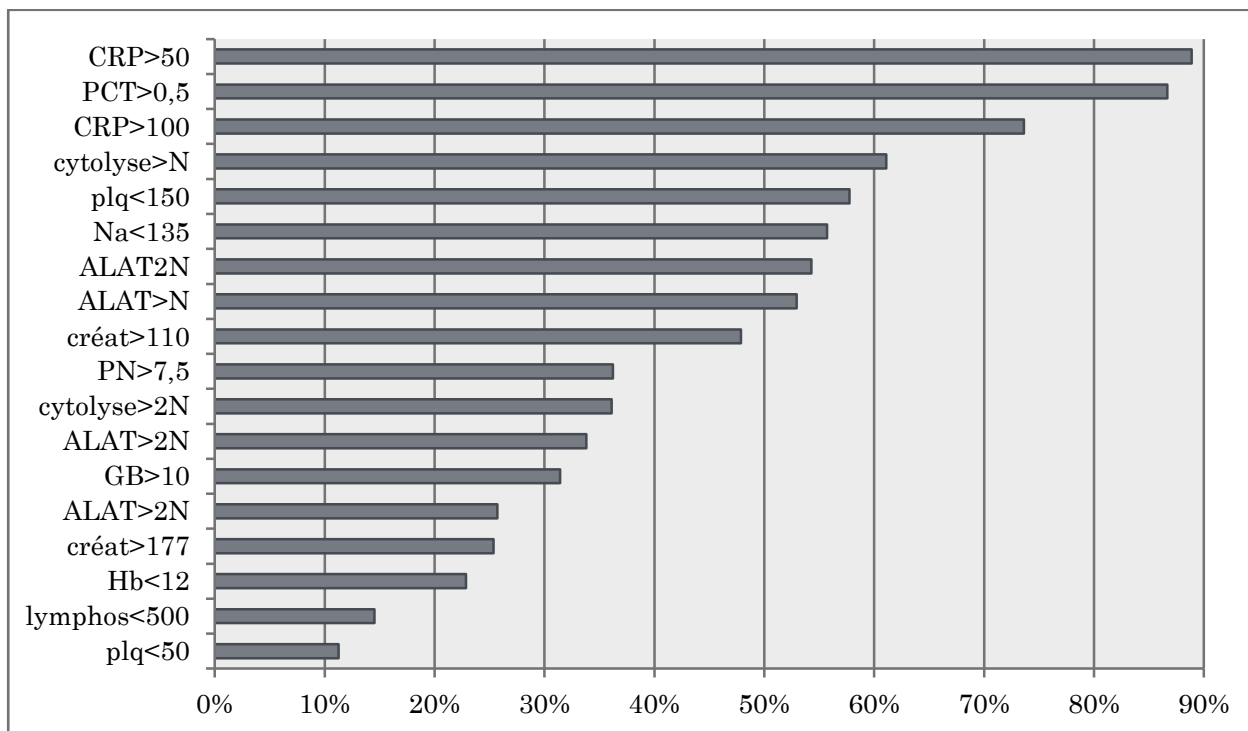


Figure 10. Anomalies biologiques les plus fréquemment rencontrés dans une série de 72 patients diagnostiqués en Guyane (Le Turnier, Epelboin et al. 2016)

9.1.3.3. Diagnostic différentiel

En l'absence de présentation clinique spécifique, la confusion initiale avec d'autres pathologies infectieuses est possible, en particulier chez des patients vivant ou revenant de zones tropicales. Les principales pathologies avec lesquelles la leptospirose peuvent confondues sont le paludisme, les arboviroses, notamment la dengue, mais aussi le chikungunya et le zika, les salmonelloses majeures avec typhoïdes et paratyphoïdes, la fièvre Q en Guyane, mais aussi une primo-infection VIH (Lacassin, Blanchon et al. 2000, Epelboin, Chesnais et al. 2012, Epelboin, Boullé et al. 2013).

Lors d'une épidémie de leptospirose survenue en 1996 au Brésil et concomitante d'une épidémie de dengue, un diagnostic initial de dengue était porté chez plus de 40% des cas confirmés de leptospirose [49]. Dans cette situation, il existe un risque de retard à la prescription d'une antibiothérapie adaptée [88]. Les formes sévères peuvent quant à elles être confondues avec une infection à hantavirus de l'ancien monde ou du nouveau monde, un accès palustre grave, une dengue grave, notamment dans sa forme hémorragique, une fièvre jaune dans les régions où elle existe ou une fièvre hémorragique virale (Matheus, Lavergne et al. 2012, Goldani 2017).

9.1.4. Diagnostic microbiologique

9.1.4.1. Prélèvements bactériologiques

L'infection entraîne une bactériémie durant les premiers jours après exposition. Suite à l'augmentation du titre des anticorps agglutinants (phase immune), les leptospires sont éliminés de la circulation sanguine. Les leptospires sont aussi retrouvés dans le liquide céphalorachidien et dans les urines dès le 7^{ème} jour après le début de la maladie (figure 13). Les leptospires étant très sensibles au froid, le transport des cultures ou des prélèvements destinés à la culture doit être effectué à température ambiante. La recherche du germe dans le sang doit être pratiquée le plus précocement après l'apparition de la fièvre et jusqu'au 8^{ème} jour. Les prélèvements destinés à la culture doivent être effectués avant toute antibiothérapie. Pour la recherche d'ADN par la technique PCR, le prélèvement pourra être encore effectué 24 à 48 h après le début de l'antibiothérapie.

9.1.4.2. Examen direct

Les leptospires peuvent être observés au microscope à fond noir et apparaissent comme des bactéries fines et longues, très mobiles et le plus souvent avec des crochets à leurs extrémités (Figure 13). Il est cependant difficile d'observer les leptospires à l'examen direct car le seuil de détection est de l'ordre 10⁴ bactéries / ml et le risque de faux positif induit par les débris cellulaires est important. Malgré une

double membrane qui les apparente aux bactéries à Gram-négatif, les colorants classiques ne sont pas appropriés.

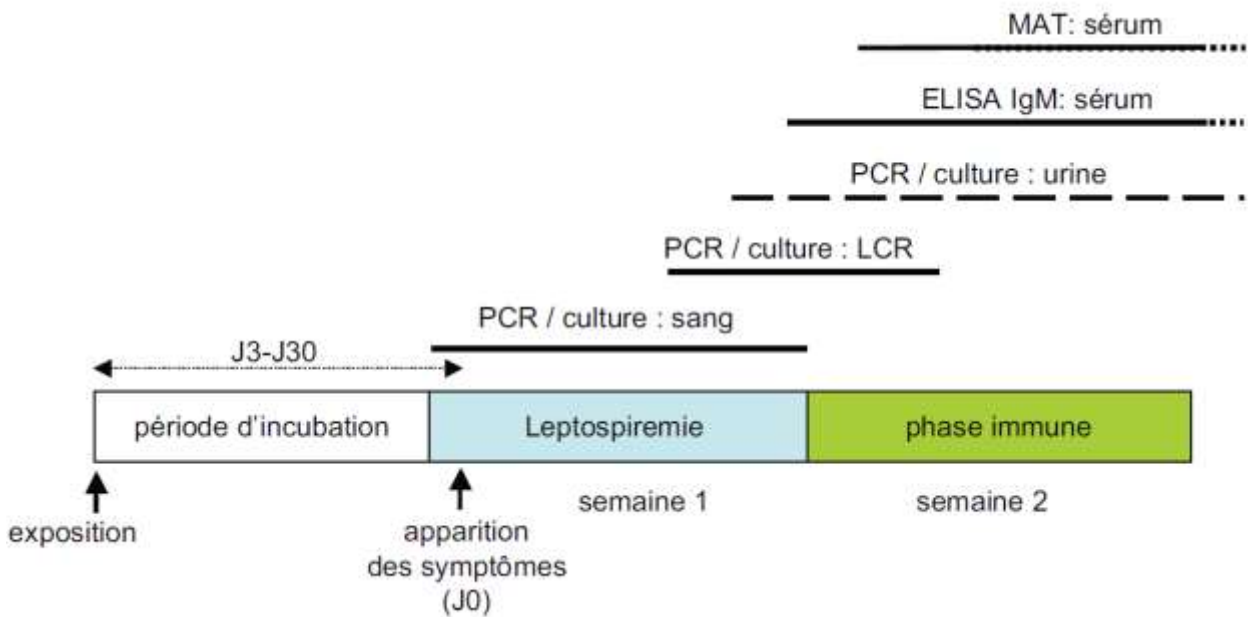


Figure 11. Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection

9.1.4.3. Culture

Le milieu commercial le plus utilisé pour cultiver les leptospires est le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) (Bourhy, Hochedez et al. 2012). En fonction de la chronologie de la maladie, l'ensemencement pourra être réalisé à partir du sang, de l'urine ou du LCR (Figure 13). Dans tous les cas, l'ensemencement doit se faire le plus rapidement possible après le prélèvement. Les urines fraîches (les leptospires ne sont viables que quelques heures après excrétion) peuvent êtreensemencées à partir du 7ème jour d'évolution de la maladie mais, globalement, les urocultures sont d'une rentabilité faible car l'excrétion des bactéries est intermittente et les sources de contaminations au cours du prélèvement sont nombreuses. Les cultures sont incubées à une température de 28 à 30°C à l'obscurité et sont observées chaque semaine au microscope à fond noir pendant deux mois.

9.1.4.4. Identification

Le Centre National de Référence des Leptospiroses (CNRL) de l'Institut Pasteur de Paris (Centre Collaborateur OMS) est le laboratoire référent pour l'identification des leptospires. Les isolats sont identifiés par plusieurs méthodes dont la sérotypie, ainsi que différentes approches moléculaires [6]. La détermination

du sérotype se fait par microagglutination (MAT) avec une batterie de sérums de lapins correspondant aux principaux sérotypes contre la souche à caractériser (tableau 2). En ce qui concerne les méthodes moléculaires, on détermine l'espèce génomique dans un premier temps par amplification, séquençage et analyse phylogénétique du gène codant l'ARNr 16S [92]. Ensuite, plusieurs méthodes peuvent être mises en place dont l'électrophorèse en champ pulsé qui est la méthode la plus discriminante mais qui est aussi fastidieuse et nécessitant un équipement spécifique [11, 12]. Depuis le séquençage des premiers génomes de leptospires, des méthodes moléculaires comme la Multi Locus Sequence Typing ou MLST [93] ou la Multiple Loci VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) Analysis ou MLVA [94] sont maintenant disponibles pour les espèces génomiques les plus couramment rencontrées en pathologie humaine à savoir *L. interrogans*, *L. kirschneri* et *L. borgpetersenii*.

9.1.4.5. Détection de l'ADN bactérien par PCR

La PCR en temps réel est la technique de PCR la plus répandue, et peut être pratiquée sur sang, urines et LCR. Elle a l'avantage d'être rapide et d'une bonne sensibilité (de l'ordre de 10^2 - 10^3 bactéries/ml de sang). Parmi les nombreuses méthodes publiées, on citera les PCR en temps réel ayant pour cible les gènes spécifiques de leptospires pathogènes lipL32 et Lfb1 (Merien, Portnoi et al. 2005, Stoddard, Gee et al. 2009). La PCR a cependant ses limites. En effet le laboratoire doit comporter des locaux dédiés à la PCR et un personnel spécialisé permettant de minimiser les risques de contamination. De plus, il faut noter que la concentration des leptospires dans le sang est habituellement faible et que la bactériémie n'est détectable que pendant quelques jours. Une antibiothérapie précoce peut aussi rapidement éliminer les bactéries du sang. Il est donc déconseillé d'utiliser des prélèvements plus de 36 h après la prise d'antibiotiques. Une PCR négative peut donc être le résultat d'une bactériémie inférieure au seuil de détection ou d'un prélèvement trop tardif ou trop précoce. Enfin, malgré la performance de cet outil, il est capital d'essayer d'isoler les leptospires afin de pouvoir identifier les souches circulantes. Les techniques PCR qui existent aujourd'hui permettent de détecter les leptospires pathogènes mais sans caractérisation de l'espèce, du sérotype ou du sérovar.

9.1.4.6. Diagnostic sérologique : test de dépistage par IgM EIA (Enzyme Immuno Assay)

La recherche et le titrage des anticorps spécifiques de la leptospirose ne peuvent se faire que sur du sérum et cela à partir du 5ème jour après l'apparition des symptômes. On peut distinguer deux types : tests de dépistages et tests de confirmation par MAT. Des réactions de type IgM EIA (Enzyme Immuno Assay) parmi lesquels le test ELISA IgM (trousses commercialisées ou préparation « maison »)

sont actuellement les plus utilisées et sont reconnues pour être sensibles et relativement spécifiques (Trombert-Paolantoni, Thomas et al. 2010). Néanmoins, tout résultat positif ou douteux par EIA nécessite une confirmation par le test de référence MAT (Figure 7). L'EIA est habituellement plus précoce que le MAT (J5/J6) et permet donc d'aider à différencier une leptospirose évolutive d'une maladie antérieure grâce à la mise en évidence des IgM. Cependant, l'expérience quotidienne a montré en Guyane de nombreux faux-positifs par EIA IgM, à l'occasion d'infections aiguës par d'autres agents pathogènes, tels que les arbovirus ou la fièvre Q.

9.1.4.7. Diagnostic sérologique : test de référence et de confirmation : le MAT (d'après (Bourhy, Hochedez et al. 2012))

Le MAT (microscopic agglutination test) est une technique ancienne qui consiste à évaluer au microscope à fond noir le degré d'agglutination de cultures de leptospires vivantes par le sérum de malade (Martin and Pettit 1918). Le MAT nécessite l'entretien d'une collection de souches vivantes qui serviront d'antigènes. La batterie d'antigènes est composée de souches représentatives des principaux sérogroupes. Le MAT est donc une méthode spécifique de séro groupe (et non de sérovar). Au CNRL, 24 souches sont utilisées auxquelles peuvent s'ajouter des souches locales dont le séro groupe est spécifique de certaines régions ultramarines, comme Mayotte, par exemple (Tableau 2) (Bourhy, Collet et al. 2010, Bourhy, Collet et al. 2012, Bourhy, Collet et al. 2014). Un panel d'antigènes plus réduit est utilisé dans certains laboratoires, comme Biomnis (selon la nomenclature des actes de biologie médicale, le test doit être pratiqué avec un minimum de 9 antigènes) et peut amener à passer à côté de sérogroupes non présents dans le panel. Un sérum est considéré comme positif, à une dilution donnée et pour un antigène testé, si au moins 50% des leptospires sont agglutinés par rapport à un témoin antigène sans sérum. Le titre seuil est fixé au 1/100 pour la métropole et au 1/400 pour les régions endémiques (Polynésie Française, Guadeloupe, Martinique, La Réunion, Mayotte, Nouvelle-Calédonie, Futuna).

Le MAT reste une technique subjective, coûteuse, complexe à mettre en œuvre, nécessitant une forte expertise tant dans sa réalisation que dans son interprétation. Le MAT se positive vers le J8/J10 avec un titre généralement plus élevé pour l'antigène *L. biflexa* souche Patoc avec parfois de nombreuses coagglutinines pour plusieurs sérogroupes. L'interprétation des titres peut être difficile et variable d'un individu à l'autre. Seul un sérum tardif (>J20) peut permettre de préciser le séro groupe. En absence d'isolat, la sérologie en tant qu'indicateur épidémiologique a ses limites et manque de précision. En effet il n'y a pas toujours d'adéquation entre le séro groupe identifié par MAT et celui obtenu par identification quand la souche est isolée (Smythe, Wuthiekanun et al. 2009). Les anticorps décroissent sur plusieurs mois après l'infection et peuvent persister à des taux résiduels pendant plusieurs années. Il est donc très important de faire une cinétique correcte de l'apparition des anticorps. Une sérologie en MAT au 1/100 ou 1/200 peut en effet correspondre soit à un début de leptospirose, soit à la trace d'une infection ancienne, soit à des anti-

corps vaccinaux. La confrontation du MAT avec un ELISA IgM est dans ce cas importante afin de conclure. Enfin, une antibiothérapie précoce (premiers jours après l'apparition des symptômes) peut éliminer les leptospires si rapidement que le titre en anticorps déterminé ultérieurement par le MAT est limité, voire négatif. La confirmation d'un cas par le MAT nécessite deux prélèvements à deux semaines d'intervalle avec une séroconversion ou une augmentation significative des titres d'anticorps.

9.1.4.8. Nomenclature

Suite à l'étude d'incidence réalisée aux Antilles en 2011 par la CIRE, la nomenclature a été modifiée. Ainsi avant 2014, seul le MAT était à la nomenclature. Suite à cette étude, la PCR et les IgM par EIA sont passés à la nomenclature (respectivement B100 et B40) au Journal Officiel du 14 août 2014 (Ministère des affaires sociales et de la Santé 2014).

9.1.4.9. Méthodes de diagnostic microbiologique disponibles en Guyane

La PCR *Leptospira* n'est actuellement pas disponible en Guyane. Quand elle est demandée par le clinicien, elle est adressée à l'un des laboratoires privés référents, Cerba ou Biomnis. Un projet de mise en place de la PCR au laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie du CHAR est en train de se mettre en place. Des fonds FEDER ont été obtenus dans ce sens.

L'EIA IgM est réalisé au laboratoire de biologie médicale de l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG) à Cayenne, qui fait suivre les prélèvements douteux ou positifs au CNRL de Paris. Néanmoins, les demandes d'IgM émanant du CHAR ne sont pas envoyées à Pasteur mais à Biomnis. Cerba était le laboratoire référent du CHAR jusqu'en 2015 puis a été remplacé par Biomnis. Cerba communiquait également les IgM douteux et positifs à Pasteur. Biomnis réalise également l'EIA IgM et un test de MAT avec un panel d'antigènes réduit. Avec la sortie du MAT de la nomenclature, les prélèvements seront probablement envoyés de façon moins systématique au CNRL.

9.1.5. Traitement

Les leptospires sont des bactéries sensibles, du moins in vitro à une grande variété d'antibiotiques : pénicillines (ampicilline, amoxicilline, pénicilline G), céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone, céfépime), pénèmes (imipénème-cilastatine), fluoroquinolones (moxifloxacine, ciprofloxacine, levofloxacine), cyclines (doxycycline, tétracycline), macrolides (azithromycine, clarithromycine) et résistantes aux sulfa-

mides (triméthoprime/sulfaméthoxazole) (Ressner, Griffith et al. 2008, Miraglia, Matsuo et al. 2013). Néanmoins, les antibiotiques de référence restent l'amoxicilline, les céphalosporines de 3^{ème} génération et la doxycycline.

Un traitement antibiotique doit être débuté dès que le diagnostic de leptospirose est suspecté, de préférence dans les 5 premiers jours d'évolution (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales 2016). La pénicilline, les céphalosporines de troisième génération et la doxycycline ont une efficacité comparable dans le traitement antibiotique de la leptospirose sévère. Une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir au cours du traitement par pénicilline. Pour le traitement initial, la ceftriaxone à l'avantage d'être prescrite en une injection par jour. Par ailleurs son spectre d'activité permet de traiter un éventuel sepsis à bacille Gram négatif pouvant mimer la symptomatologie initiale de la leptospirose. En cas de confirmation du diagnostic, un relais per os (ex : amoxicilline, doxycycline) est envisageable pour une durée totale de 7 jours. Des traitements plus courts (3 à 5 jours) avec la ceftriaxone ou un macrolide (azithromycine) ont été rapportés.

Dans les cas sévères, une hospitalisation en réanimation est nécessaire afin de prendre en charge les défaillances souvent associées : ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale, perfusion d'amines vasoactives en cas de défaillance cardiovasculaire, transfusion en cas d'hémorragie abondante.

9.1.6. Prévention

9.1.6.1. Prévention collective

Au niveau collectif, la lutte contre les rongeurs constitue un volet important de la prévention, en particulier en zone urbaine (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales 2016). En effet, les rongeurs constituent le réservoir animal principal du sérotype *Icterohaemorrhagiae*, le plus souvent identifié lors des infections humaines et fréquemment associé aux formes sévères de la maladie. La vaccination de certains animaux domestiques réservoirs potentiels de la maladie (chiens, bovins) pourrait avoir des bénéfices pour l'animal tout en diminuant le risque de transmission à l'homme. Après des périodes de fortes pluies et d'inondations, le risque d'exposition est encore plus important et les activités en eau douce (rivière, étangs, lacs) sont déconseillées.

9.1.6.2. Prévention individuelle

9.1.6.2.1. *Protection physique*

Au niveau individuel, il est important de limiter le risque d'exposition cutanéo-muqueuse en portant une tenue vestimentaire adaptée. Lors d'activités professionnelles à risque (ex : agriculture, élevage), on peut préconiser le port de vêtements

couvants, de bottes et de gants. Lors d'activités de loisirs en eau douce (ex : sports d'eaux vives, canyoning, trail), il faut éviter d'ingérer l'eau et porter autant que possible une combinaison afin d'éviter les plaies cutanées. Toute plaie doit être protégée par un pansement occlusif avant l'exposition et il faut insister sur la nécessité de laver et désinfecter les lésions cutanées survenues au cours de l'activité en eau douce ou au contact de la boue.

9.1.6.2.2. *Antibioprophylaxie*

Dans certaines situations où l'exposition semble inévitable, en particulier chez des voyageurs séjournant pendant une courte durée en zone tropicale et pratiquant une activité à risque, une prophylaxie antibiotique par doxycycline peut être envisagée pendant la durée de l'exposition. La posologie est de 200 mg/sem ou 100 mg/j dans le cadre d'une prévention associée du paludisme.

L'effet préventif de l'administration hebdomadaire de doxycycline (200mg/sem) a été rapporté dans une étude réalisée chez des soldats américains participant à un exercice militaire de trois semaines au Panama et dans une autre étude réalisée chez les résidents d'une zone rurale des îles Andaman (Takafuji, Kirkpatrick et al. 1984, Sehgal, Sugunan et al. 2000). Dans les régions tropicales où coexistent le paludisme et la leptospirose, l'administration quotidienne de doxycycline (100mg/j) en prévention du paludisme pourrait avoir un effet préventif contre la leptospirose. Cet effet a été rapporté chez des participants à un raid sportif à Bornéo (Sejvar, Bancroft et al. 2003).

L'utilisation d'une chimioprophylaxie post-exposition par doxycycline (200mg, dose unique) a été étudiée au Brésil mais sur un effectif trop faible pour mettre en évidence un bénéfice de cette administration chez les résidents d'une zone rurale à haut risque d'exposition (Gonsalez, Casseb et al. 1998). Il n'existe pas actuellement de recommandations de prophylaxie post-exposition après contact avec un animal fortement suspect de leptospirose.

9.1.6.2.3. *Vaccin*

Des vaccins humains sont disponibles dans quelques pays comme la Chine, Cuba, la Russie et la France. Le vaccin disponible en France (Spirolept®) protège contre *Leptospira interrogans* du séro-groupe Icterohaemorrhagiae souche Verdun (schéma vaccinal : 2 injections à 15 j, un rappel 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans) avec des indications restreintes. Ce vaccin pourrait protéger contre les sérovars proches, mais sans constituer une prévention universelle contre l'ensemble des sérogroupes circulants. Il est recommandé dans certaines activités professionnelles exposant au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (ex : travail dans les canaux, les égouts, pisciculture en eau douce, vétérinaires), et pourrait être proposé à certains voyageurs à haut risque d'exposition. En zone tropicale où les sérogroupes circulants sont nombreux, le vaccin ne peut constituer à lui seul une prévention suffisante.

9.2. Etat des lieux de la leptospirose en Guyane sur le bouclier des Guyanes en 2016

En 2017, notre équipe publie coup sur coup 2 articles sur l'état des connaissances sur la leptospirose en Guyane. Le premier, rédigé en premier, quoique publié dans un second temps, et paru dans le Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, est une revue de la littérature sur la leptospirose à la fois humaine et animale en Guyane et sur le bouclier des Guyanes, avec une mise en perspective par rapport aux données connues sur la leptospirose animale en Amérique latine, et la leptospirose humaine dans les autres DOM-TOM (Epelboin, Bourhy et al. 2017). Si la revue de la littérature indexée fait état d'un nombre très restreint de publications sur la leptospirose en Guyane, dont la plus récente remonte à 1995, en revanche la compilation des données du CNR de la leptospirose montre une ascension majeure et récente du nombre de cas annuel (Centre National de Référence de la Leptospirose 2015).

Le second article est publié dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) en avril 2017 (Epelboin, Le Turnier et al. 2017). Il compile les données sur la leptospirose humaine en Guyane de l'article précédemment cité et de l'étude rétrospective épidémiologique présentée ci-après. Il est en fait rédigé en urgence en 15 jours, quand on apprend par hasard qu'un BEH spécial leptospirose dans les DOM-TOM s'apprête à paraître, à l'occasion d'une demande de relecture de l'article sur la leptospirose à Mayotte (Bertherat 2017, Pagès, Collet et al. 2017). Le BEH est une publication de Santé Publique France, non indexée dans le moteur de recherche Pubmed mais en accès libre et gratuit en ligne. Cette revue en français a un large lectorat, comprenant des professionnels de santé mais également des décideurs de santé publique en France. Cet article est circonscrit aux données épidémiologiques connues sur la leptospirose humaine en Guyane, et discute aussi les possibilités de mise en place d'un système de surveillance.

La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. État des connaissances en 2016

Leptospirosis in French Guiana and the Guiana Shield: Current Knowledge in 2016

L. Epelboin · P. Bourhy · P. Le Turnier · R. Schaub · E. Mosnier · A. Berlioz-Arthaud · Y. Reynaud · M. Nacher · B. De Thoisy · G. Carles · C. Richard-Hansen · M. Demar · M. Picardeau · F. Djossou

Reçu le 6 octobre 2016 ; accepté le 20 décembre 2016
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

Résumé La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Si sa répartition est vaste sur le globe, le climat chaud et humide de la zone inter-tropicale est particulièrement propice à son expansion. Dans la plupart des départements et territoires français d'outre-mer, la leptospirose est considérée comme un problème de santé publique. En Guyane, département français situé au nord-est de la forêt amazonienne, elle est considérée comme rare. L'objectif de cette revue est de faire l'état des lieux des connaissances sur la leptospirose humaine et animale en Guyane française et dans les pays environnants. Une recherche exhaustive a été conduite, à travers la littérature médicale indexée et informelle en français, anglais, espagnol et portugais. Ainsi, respectivement dix et quatre publications ont pu être identifiées sur la leptospirose humaine et animale en Guyane, publiées entre 1940 et 1995, sous formes de cas

cliniques ou de séries de cas. Les publications concernant cette maladie dans les autres pays du plateau des Guyanes, Venezuela oriental, Guyana, Suriname, et État brésilien de l'Amapá, étaient également rares voire inexistantes. En revanche, les données récentes du centre national de la leptospirose français ont montré une augmentation récente et brutale du nombre de cas dans le département, probablement en partie due à la mise en place d'outils diagnostiques tels que la sérologie IgM Elisa. Il est en fait probable que la leptospirose soit une maladie négligée dans la région, du fait de l'absence d'outils diagnostiques rapidement disponibles, de la méconnaissance des cliniciens de cette pathologie et de l'existence de nombreux autres pathogènes à présentation clinique similaire (paludisme, arboviroses, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne). La mise en place d'études de plus grande ampleur sur la leptospirose animale et humaine est

L. Epelboin (✉) · P. Le Turnier · E. Mosnier · F. Djossou
Unité des maladies infectieuses et tropicales,
Centre hospitalier Andrée Rosemon, av des Flamboyants,
97304 Cayenne Cedex, Guyane française
e-mail : epelboinrh@hotmail.fr

L. Epelboin · R. Schaub · E. Mosnier · M. Nacher · M. Demar ·
F. Djossou
Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens
et pathologie tropicale, Université de la Guyane,
Cayenne, Guyane française

P. Bourhy · M. Picardeau
Centre national de référence des leptospiroses,
Institut Pasteur de Paris, France

P. Le Turnier
Service de médecine interne,
Centre hospitalo-universitaire de Nantes, France

R. Schaub · M. Nacher
Centre d'investigation clinique (CIC Inserm 1424),
Centre hospitalier Andrée Rosemon,
Avenue des Flamboyants, 97304 Cayenne Cedex,
Guyane française

A. Berlioz-Arthaud
Laboratoire polyvalent, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne,
Guyane française

Y. Reynaud
Laboratoire de référence de la tuberculose,
Institut Pasteur de Guadeloupe, Les Abymes, France

B. De Thoisy
Laboratoire des interactions virus-hôtes,
Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane française

G. Carles
Service de gynécologie obstétrique,
Centre hospitalier de l'Ouest guyanais,
Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane française

C. Richard-Hansen
Office national de la chasse et de la faune sauvage,
UMREcoFoG, BP 316, 97310 Kourou, Guyane française

M. Demar
Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie,
Centre hospitalier Andrée Rosemon, Avenue des Flamboyants,
97304 Cayenne Cedex, Guyane française

nécessaire et urgente pour connaître le véritable poids de cette maladie dans notre région.

Mots clés Lepstopirose · *Leptospira* · Zoonose · Maladie tropicale négligée · Rétrospective · Prospective · Guyane française · Suriname · Guyana · Venezuela · Amapá · Brésil · Amérique latine

Summary Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by bacteria of the genus *Leptospira*. Whether the distribution is worldwide, the hot and humid climate of the tropics is particularly conducive to its expansion. In most French overseas departments and territories, leptospirosis is considered as a public health problem. In French Guiana, a French department located in the northeastern part of the Amazon rainforest, it is supposed to be rare. The objective of this review was to make an inventory of the knowledge on human and animal leptospirosis in French Guiana and neighboring countries. A comprehensive search was conducted through the indexed and informal medical literature in English, French, Spanish and Portuguese. Thus, respectively ten and four publications were identified on human and animal leptospirosis in French Guiana, published between 1940 and 1995 in the form of case reports or case series. The publications concerning this disease in the other countries of the Guiana Shield, eastern Venezuela, Guyana, Suriname, and Brazilian state of Amapá, also scarce or nonexistent. However recent data from the French National Centre of leptospirosis showed a recent and sudden increase in the number of cases in the department, probably partly due to the development of diagnostic tools such as Elisa IgM serology. It is likely that leptospirosis is a neglected disease in the region, due to the lack of diagnostic tools readily available, the lack of knowledge of the local clinicians on this disease and the existence of many other pathogens with similar clinical presentation such as malaria, arboviruses and Q fever and Amazonian toxoplasmosis. The establishment of more large-scale studies on animal and human leptospirosis is necessary and urgent to know the true burden of this disease in our region.

Keywords Leptospirosis · *Leptospira* · Zoonoses · Neglected tropical disease · Retrospective · Prospective · French Guiana · Suriname · Guyana · Venezuela · Amapá · Brazil · Latin America

Introduction

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries de l'ordre des spirochètes et du genre *Leptospira*. Vingt-deux espèces sont aujourd'hui décrites, une trentaine

de sérogroupes et plus de 300 sérovars [3]. Si l'aire de répartition de cette zoonose bactérienne est vaste sur le globe, elle est particulièrement fréquente en zone intertropicale, où le climat chaud et humide favorise la prolifération de ces bactéries [10].

Son cycle implique à la fois des animaux sauvages et domestiques. L'humain, qui est un hôte occasionnel, peut se contaminer soit directement, par contact avec un animal infecté, soit indirectement, par contact avec l'environnement contaminé par l'urine d'animaux porteurs de la bactérie, en particulier les rongeurs. La bactérie pénètre à travers les muqueuses ou la peau lésée ou macérée après contact avec de l'eau contaminée, ce qui explique sa fréquence dans certaines professions, telles que les égoutiers, mais aussi la survenue de grandes épidémies à l'occasion d'inondations [37]. Une revue de la littérature récente a réévalué à la hausse l'impact mondial de la leptospirose [10]. Ainsi, ces auteurs estiment à 1,03 million (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 434 000-1 750 000) le nombre de cas annuels mondiaux de leptospirose et 58 900 décès (IC95 % 23 800-95 900) dus à cette maladie. Les régions les plus impactées par la maladie seraient l'Asie du Sud et du Sud-Est, l'Océanie, les Caraïbes, l'Amérique latine, andine, centrale et tropicale et l'Afrique de l'Est. Cette publication met également en évidence la rareté des études en Amérique latine, avec des publications disponibles pour le Brésil, le Pérou, l'Équateur, la Colombie et les Grandes et Petites Antilles, notamment les îles françaises, la Barbade et la Jamaïque, et la rareté des études dans la région amazonienne, notamment au niveau des pays du bouclier des Guyanes.

Dans la plupart des départements et territoires français d'outre-mer, la leptospirose est considérée comme un problème de santé publique. Ainsi, l'incidence de cette zoonose est élevée dans les îles françaises de l'océan Pacifique (Nouvelle-Calédonie et Polynésie française) [1,11], celles de l'océan Indien (La Réunion et Mayotte) [18,63] et aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) [6]. Une étude d'incidence a été menée en 2011 aux Antilles françaises. La recherche systématique de la leptospirose en ville comme à l'hôpital a permis d'obtenir des résultats d'incidence 3 à 4 fois supérieurs à ceux estimés sur la période 2002-2008 [6]. On avait alors retrouvé une augmentation d'incidence de respectivement 22,5 et 13,9 cas pour 100 000 habitants par an, en Guadeloupe et en Martinique pour la période 2002-2008, à 99,4 et 54,8 pour 100 000 habitants en 2011.

En 2016, il est admis, peut-être à tort, que l'incidence de la leptospirose est faible en Guyane comparée à celle des Antilles françaises. Pourtant, si l'on remonte 60 ans en arrière, on considérerait à l'inverse que la leptospirose était beaucoup plus fréquente en Guyane qu'aux Antilles françaises. L'explication proposée pour ce phénomène étaient une sous-estimation de cette pathologie en Guadeloupe et en

Martinique [25] où la maladie était moins recherchée. C'est pourquoi, nous avons souhaité faire le point sur les connaissances dans la littérature animale et humaine concernant la leptospirose en Guyane française et les pays voisins du bouclier des Guyanes, à l'aube d'études rétrospectives et prospectives à venir dans le département. Pour cela, une revue de la littérature exhaustive a été réalisée en utilisant différents moteurs de recherche : Pubmed, Science direct, site du *Bulletin de la Société de pathologie exotique* et Google. Les publications indexées, comme la « littérature grise », ont été prises en compte des années 1930 à 2016. Les mots clés utilisés, en français, portugais, espagnol et anglais ont été *leptospirose, Leptospira, Guyane française, Venezuela, Suriname, Guyana, Amapa et Brésil*.

Revue de la littérature

Données historiques sur la leptospirose animale en Guyane française

Les études disponibles sur la leptospirose animale en Guyane sont rares (Tableau 1). En 1959, une première publication rapporte 3 cas de chiens décédés aux cours des trois années précédentes dans un tableau de syndrome hémorragique avec ictère et dont la sérologie était positive au séro-groupe Icterohaemorrhagiae [39]. Deux études recherchant un réservoir animal de la leptospirose ont été réalisées dans les années 1960. La première, publiée en 1961, a permis l'isolement des premières souches de *Leptospira* de la région [28]. La première souche fut isolée chez un chien décédé à Cayenne dans un tableau de fièvre, ictère et hémorragies multiples. Elle fut ultérieurement identifiée comme appartenant

au sérovar Icterohaemorrhagiae. Cette publication rapportait également une étude de prévalence de l'infection au sein de la population de rats à Cayenne. Parmi les 131 animaux capturés, une souche de leptospirose a pu être isolée chez seulement deux d'entre eux (1,5 %). L'une d'elle a été entretenue et le séro-groupe pu être identifié également comme Icterohaemorrhagiae. Une seconde étude à la recherche des réservoirs de la leptospirose a été publiée en 1965 [19]. Ainsi 151 rats (*Rattus norvegicus*, Fig. 1) ont été capturés dans la ville de Cayenne et dont les reins ont été mis en culture. Parmi eux, 52 cultures se sont révélées positives (34,4 %), et l'identification bactérienne possible sur 34 prélèvements pour le sérovar Icterohaemorrhagiae. Les auteurs expliquaient la différence d'indice d'infection de la population de rats entre les deux études par des méthodes de sacrifice différentes. Selon eux, l'anesthésie par chloroforme utilisée lors de la première étude pour sacrifier les animaux était probablement à l'origine de la disparition des leptospires dans les tissus, ce qui expliquerait l'indice d'infection anormalement bas. Au cours de cette seconde étude, la mise en culture des reins de 23 porcs domestiques (*Sus scrofa domestica*) et de 12 opossums communs (*Didelphis marsupialis*) n'avait pas permis de retrouver de leptospires. Les auteurs concluaient à une circulation intense de la leptospirose dans la population murine de Cayenne, et s'étonnaient du faible nombre de cas humains rapportés en comparaison.

On ne retrouve pas d'autres études de recherche de réservoir animal de la leptospirose en Guyane, que ce soit dans la faune sauvage ou domestique. En revanche, une épizootie de leptospirose est rapportée chez les saïmiris ou singes-écureuils (*Saimiri sciureus*, Fig. 2) captifs, de l'Institut Pasteur de Cayenne [64]. Au sein d'une colonie de 109 individus, 11 animaux ont présenté un tableau de fièvre, ictère et

Tableau 1 Récapitulatif de la littérature sur la leptospirose animale en Guyane / *Summary of scientific literature on animal leptospirosis in French Guiana*

Publication	Espèce	Nombre de cas positifs sur total (%)	Sérogroupe/sérovar	Localisation
<i>Rev Méd Vét</i> , 1959 [39]	Chien (<i>Canis lupus familiaris</i>)	3/3	Icterohaemorrhagiae	Cayenne
<i>Arch Inst Pasteur</i> , 1961 [28]	Chien	1/1	1/1 Icterohaemorrhagiae	Cayenne
	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	2/131 (1,5 %)	1/3 Icterohaemorrhagiae	
	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	51/152 (34,4 %)	33/51 Icterohaemorrhagiae	Cayenne
<i>BSPE</i> , 1965 [19]	Porc domestique (<i>Sus scrofa domestica</i>)	0/23	18/51 non identifiés	
	Opossum commun (<i>Didelphis marsupialis</i>)	0/12		
<i>Am J Trop Med Hyg</i> , 1992 [64]	Saïmiri (<i>Saimiri sciureus</i>)	11/109 (10 %) symptomatiques	2 Copenhageni +	Cayenne
	Rat	24/93 (26 %) séropositifs	Icterohaemorrhagiae, Ballum, Grippytyphosa, Sejroe, et Panama	
		1/1		



Fig. 1 Surmulot (*Rattus norvegicus*) au canal Laussat, Cayenne / Picture of *Rattus norvegicus*, Laussat canal, Cayenne, French Guiana (photo Olivier Tostain)



Fig. 2 Saïmiri ou singes-écureuils (*Saimiri sciureus*) sur l'île la Mère en face de Cayenne / Common squirrel monkey (*Saimiri sciureus*), on La Mère Island, in front of Cayenne, French Guiana (photo Loïc Epelboin)

syndrome hémorragique conduisant au décès de 10 individus, parmi lesquels 3 souches de *Leptospira interrogans* sérovar Copenhageni ont pu être isolées. Dans les semaines suivantes, 5 femelles gestantes, dont 2 séropositives pour la leptospirose, présentèrent un avortement spontané. Une étude épidémiologique menée sur les 93 autres animaux a montré un taux de séropositivité à la leptospirose de 26 % en test de micro-agglutination (MAT). Le principal séro-groupe identifié était Icterohaemorrhagiae, mais d'autres étaient également retrouvés tels que Ballum, Grippotyphosa, Sejroe, et Panama.

S'il n'existe pas d'autres publications disponibles sur la leptospirose animale en Guyane française, à notre connaissance, on retrouve dans la littérature sud-américaine plusieurs publications concernant cette zoonose au sein d'espèces sauvages présentes en Guyane ainsi que d'autres portant sur le bétail. Ainsi on retrouve des études avec des taux de séroprevalences variables chez des mammifères à l'état sauvage ou en captivité et dont certains sont régulièrement chassés et consommés en Guyane, tels que des Tayassuidés sau-

vages comme le pécarie à lèvres blanches (*Tayassu pecari*) et le pécarie à collier blanc (*Pecari tajacu*), des rongeurs comme le capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) et le rat épineux (*Proechimys* sp.), un autre mammifère ongulé (les pécaris sont des Ongulés) comme le tapir terrestre (*Tapirus terrestris*), deux espèces de tatous parmi lesquels le tatou à neuf bandes (*Dasypus novemcinctus*) et certaines espèces de carnivores tels que le jaguar (*Panthera onca*), le puma (*Puma concolor*), l'ocelot (*Leopardus pardalis*), le raton crabier (*Procyon cancrivorus*), et des espèces de primates tels que le singe atèle noir (*Ateles paniscus*) et le capucin brun (*Sapajus (Cebus) apella*) au Brésil, au Pérou et en Colombie [12,13,29,41,43-45,52,53,57,62,72]. Une étude réalisée dans le Pantanal brésilien et publiée récemment a montré le portage asymptomatique de la bactérie, identifiée par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), chez plusieurs espèces de mammifères sauvages, dont au moins l'une d'entre elles est présente en Guyane, le coati roux (*Nasua nasua*) [75]. Ces études ont toutes montré une très grande variété dans les sérogroupes identifiés. Enfin, en Guyane, des chercheurs suggèrent que les variations cycliques très importantes dans les densités de population des pécaris à lèvres blanches, seraient liées à des déclinés de la reproduction de cette espèce qui pourraient être la conséquence d'infection par la leptospirose, comme cela a été démontré chez les porcs domestiques [68]. Pour clore le volet animal, plusieurs études ont retrouvé des séroprevalences importantes dans les cheptels de différents pays d'Amérique latine, mais aucun travail de ce type n'a été mené en Guyane [47,65]

Données sur la leptospirose humaine en Guyane française

Les données disponibles dans la littérature concernant la leptospirose humaine en Guyane sont succinctes. Elles sont composées d'une dizaine de publications anciennes principalement dans la littérature francophone, notamment de l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG - anciennement Institut Pasteur de Guyane et des Territoires de l'Inini) et de la compilation des données des rapports annuels nationaux du Centre national de référence de la leptospirose (CNRL), fournissant des données sur la Guyane depuis 1996, au même titre que les autres départements français.

Publications indexées

Le premier cas de leptospirose en Guyane a été publié en 1940 par le premier directeur de l'IPG, H. Floch et al [24]. Par la suite, la plupart des publications retrouvées sont des cas cliniques ou de petites séries de cas publiées entre 1940 et 1980, principalement à Cayenne, ainsi que deux séries de respectivement 22 et 11 patients de Saint-Laurent

du Maroni, dont la dernière concerne exclusivement des femmes enceintes [5,42,69] (Tableau 2).

Entre 1939 et 1995, 72 cas de leptospirose humaine ont ainsi pu être identifiés en Guyane française à partir de cette revue de la littérature. Le sex-ratio homme/femme était de

1,8 (30 hommes pour 17 femmes quand le genre était connu), ratio excessivement féminin comparé aux données habituelles, car notablement influencé par la série de 11 cas de leptospirose chez des femmes enceintes dans l'ouest guyanais publiée en 1995 [5]. L'âge médian des patients était

Tableau 2 Récapitulatif de la littérature sur la leptospirose humaine en Guyane / *Summary of scientific and medical literature on human leptospirosis in French Guiana*

Publication	Années de diagnostic	Nombre de cas (sexe)	évolution	Sérogroupe/Sérovar	Localisation
BSPE, 1940 [24]	1939	2 (2H)	1/2 DC	Icterohaemorrhagiae (souche de Verdun)	1 Cayenne 1 Iles du Salut
BSPE, 1941 [73]	1941	1	0/1 DC	1 souche des Indes néerlandaises	1 Cayenne
Arch Inst Pasteur Guyane et Inini, 1946 [27]	NR	4 (NR)	NR	NR	NR
Arch Inst Pasteur Guyane et Inini, 1946 [26]	NR	5 (NR)	NR	NR	NR
Rev Pathol Gen Physiol Clin, 1954 [25]	1940-1953	15 (13H, 2F dont 1 enceinte)	3/15 DC + 1 MFIU	3 NR 12 Icterohaemorrhagiae	1 SLM 1 Sinnamary 13 Cayenne
BSPE, 1965 [19]		3	1/3 DC	3 Icterohaemorrhagiae +/- Hebdomadis	3 Cayenne
BSPE, 1973 [50]	1972	1	NR	1 Icterohaemorrhagiae	1 SLM
BSPE, 1980 [49]	1970-1979	8	NR	5 Icterohaemorrhagiae 1 Grippotyphosa 1 Canicola 2 Coaggl.	6 Cayenne 2 SLM
XX ^e Congrès Inter médecins de langue française et thèse de médecine, 1986 [42,69]	1979-1984	22 (14H ; 4F dont 0 grossesse ; 4NR)	2/18 DC 4 NR	14 Icterohaemorrhagiae 1 Australis 1 Icterohaemorrhagiae/ Canicola 1 Grippotyphosa/Canicola	14 SLM 2 Apatou 1 Maripasoula 1 Saint Jean du Maroni 4 NR
J Gynecol Obst Biol Reprod, 1995 [5]	1979-1992	11 (0H ; 11 F)	0/11 DC Mais 2 avortements et 4 MFIU	4 Icterohaemorrhagiae 1 Australis 1 Cynopteri 1 Castellonis 1 Grippotyphosa 1 Panama	11 SLM

DC : décès, SLM : Saint Laurent du Maroni, MFIU : mort fœtale *in utero*, NR : non renseigné, H : sexe masculin, F : sexe féminin

de 29 ans (de 3 à 63 ans). Parmi les 30 patients chez qui l'origine ethnico-géographique était disponible, 9 (30 %) étaient Créoles, 8 (27 %) Européens, 3 (10 %) « Arabes » (probables prisonniers politiques issus du Maghreb), 5 (17 %) « Noirs-marrons », 2 (7 %) Asiatiques, 1 Amérindien, 1 Guyanien et 1 Brésilien. Parmi les 17 patients pour lesquels la profession était connue, 4 étaient des bagnards ou libérés, 3 des militaires, 2 pêcheurs du Canal Laussat de Cayenne et l'on retrouvait 1 employé au bureau d'hygiène de Cayenne, 1 fonctionnaire du bagne, 1 employé de l'hôpital et 1 affecté aux égouts, 1 jardinier, 1 ouvrier agricole, et 1 restaurateur. Le sérotype le plus souvent retrouvé était *Icterohaemorrhagiae* (dans 43 cas sur les 54) mais d'autres sérotypes étaient également rapportés : *Canicola*, *Panama*, *Castellonis*, *Cynopteri*, *Australis*, et *Grippotyphosa*. Une létalité de 14 % était rapportée, soit 7 décès parmi les 50 patients pour lesquels la donnée était disponible. Il est à noter également que l'étude portant sur 11 cas de leptospirose pendant la grossesse retrouvait plus de 50 % de décès fœtaux à type d'avortements et de mort fœtale *in utero* (MFIU) [5]. Ainsi, depuis cette publication, la recherche de leptospirose fait partie du bilan en cas de MFIU en Guyane (repris ensuite par les Antilles et La Réunion), de même que la recherche de leptospirose fait partie du protocole réseau Périnatal en Guyane en cas de fièvre pendant la grossesse.

En 1940, Tisseuil et al évoquaient déjà la diversité des types de leptospires en Guyane : « Il existe en Guyane des spirochètes ictéro-hémorragiques dues à des types divers de spirochètes. » [73]. Les réflexions concernant la fréquence de la leptospirose en Guyane par les auteurs de l'époque relèvent d'une grande pertinence. Ainsi, en 1940, Floch et al écrivaient : « la spirochètose ictéro-hémorragique n'avait pas encore été authentifiée en Guyane, aussi n'y songeait-on pratiquement pas. [...] La spirochètose ictéri-gène n'est certainement pas rare en Guyane ; [elle] a une importance primordiale en Guyane du fait du diagnostic différentiel qui est à faire avec la fièvre jaune [...]. L'affection est grave et certainement à mortalité élevée en Guyane, où elle est loin d'être rare. » [24]. Quatorze ans plus tard, en 1954, Floch et al écrivaient : « les leptospiroses sont donc des affections relativement fréquentes en Guyane française où elles semblent plus communes que dans les autres régions de la zone caraïbe, mais vraisemblablement uniquement parce qu'elles y sont plus étudiées depuis de nombreuses années. » [25]. Cette assertion relue un demi-siècle plus tard, confirme que la connaissance de cette infection est directement liée à l'intérêt qu'y porte la communauté médicale et aux moyens diagnostiques disponibles. En 2016, la leptospirose est désormais un problème de santé publique majeure dans les Antilles françaises où elle a fait depuis moins de 10 ans l'objet d'études et de développements techniques locaux, alors qu'elle est toujours considérée comme anecdotique en Guyane où peu de moyens lui sont encore affectés.

En 1965, Duchassin et al écrivaient : « Au regard de l'intense pullulation [du rat...], on s'étonne que l'incidence de la leptospirose humaine dans ce territoire apparaisse si faible. [...] On peut penser que la fréquence des cas est plus grande qu'il n'apparaît. Un dépistage systématique de la maladie leptospirosique sous tous les aspects majeurs et mineurs jusqu'à la recherche d'agglutinines chez les sujets sains pourrait modifier considérablement nos vues actuelles » [19]. Et Mailloux et al du CNRL de surenchérir en 1973 : « Les diagnostics biologiques demandés [au CNR] proviennent en majeure partie des services de réanimation et soins intensifs en médecine des hôpitaux [...]. Nous ne recevons pratiquement pas de prélèvements des dispensaires, centres de santé, médecins praticiens. Notre statistique est donc faussée à la base : en effet, les leptospiroses « mineures » échappent complètement au diagnostic biologique. » Respectivement, cinquante et trente ans plus tard, ces constats sont toujours vrais et les recommandations de ces chercheurs n'ont toujours pas été suivies, et les mêmes propositions sont actuellement remises à l'ordre du jour en vue d'un projet prospectif.

Données du Centre national de référence de la leptospirose (CNRL)

On ne retrouve pas de publications sur les moteurs de recherche habituels après 1995. En revanche, le CNRL situé au sein de l'Institut Pasteur à Paris, publie un rapport d'activité annuel dans lequel un paragraphe est consacré aux Dom-Tom [7]. La « batterie » usuelle comprend, depuis janvier 2012, 24 souches et peut être étendue si l'on suspecte un sérotype ou sérovar plus rare (Tableau 3). Y est ainsi rapporté un taux d'incidence annuel en Guyane relativement stable entre 1996 et 2011 avec un nombre de cas variant selon les années de 6 à 18, soit des incidences de 4 à 10 pour 100 000 habitants par an (Fig. 3). On constate une nette augmentation du nombre de cas diagnostiqués à partir de 2012 avec un nombre annuel en augmentation passant à 25 en 2012, 36 en 2013, 92 en 2014 et 67 en 2015, soit des taux d'incidence de respectivement 11, 15, 39 pour 100 000 habitants par an, faisant d'ailleurs passer la Guyane dans les territoires pour lesquels la leptospirose présente un taux de morbidité parmi les plus importants au monde [10]. Cette ascension majeure de l'incidence est évidemment à interpréter à l'aune de l'introduction et de la disponibilité de nouvelles techniques diagnostiques, notamment la PCR, qui est faite en laboratoire privé (Cerba ou Biomnis) en métropole, et surtout de la technique IgM Elisa, disponible depuis 2012 à l'Institut Pasteur de Cayenne. Ainsi cette « émergence » rapide peut-elle être en partie expliquée par la disponibilité diagnostique de nouvelles techniques.

L'analyse des résultats des sérotypes, bien qu'il y ait des réactions croisées possibles, apporte au moins trois informations essentielles. Tout d'abord, un grand nombre de

Tableau 3 Antigènes utilisés dans le MAT (*Microscopic Agglutination Test*) réalisé au CNRL [8] / *Antigens used in the MAT (Microscopic Agglutination Test) carried out at National Reference Center of leptospirosis, Paris, France*

N°	Espèce	Sérogroupe	Sérovar	Souche
1	<i>L. interrogans</i>	Australis	Australis	Ballico
2	<i>L. interrogans</i>	Autumnalis	Autumnalis	Akiyami A
3	<i>L. interrogans</i>	Bataviae	Bataviae	Van Tienen
4	<i>L. interrogans</i>	Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
5	<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum	Castellonis	Castellon 3
6	<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522 C
7	<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
8	<i>L. interrogans</i>	Sejroe	Hardjobovis	Sponselee
9	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
10	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Wijnberg
11	<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
12	<i>L. biflexa</i>	Semarangia	Patoc	Patoc 1
13	<i>L. interrogans</i>	Pomona	Pomona	Pomona
14	<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
15	<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroë	Sejroë	M 84
16	<i>L. borgpetersenii</i>	Tarassovi	Tarassovi	Mitis Johnson
17	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	Verdun
18	<i>L. weilii</i>	Celledoni	ND	2011/01963
19	<i>L. interrogans</i>	Djasiman	Djasiman	Djasiman
20	<i>L. borgpetersenii</i>	Mini	ND	2008/01925
21	<i>L. weilii</i>	Sarmin	Sarmin	Sarmin
22	<i>L. santarosai</i>	Shermani	Shermani	1342 K
23	<i>L. borgpetersenii</i>	Javanica	Javanica	Poi
24	<i>L. noguchii</i>	Louisiana	Louisiana	LUC1945

sérogroupe différents ont été identifiés sur la période d'étude, traduisant une grande diversité (Fig. 4). Icterohaemorrhagiae est le sérogroupe le plus représenté avec 34 % des identifications en MAT sur la période d'étude, ce qui reste comparable aux résultats de France métropolitaine (21 à 29 % selon les années entre 2006 et 2011) et des Antilles françaises (25 % et 37 % respectivement en Martinique et en Guadeloupe) [2,66]. Enfin, il existe une discordance entre le nombre de diagnostic par IgM et le plus faible nombre de confirmation par MAT, pouvant faire évoquer la possibilité de sérogroupe non étudiés en routine par le CNRL voire l'existence de sérogroupe non connus. Cependant le MAT ne permet la détection d'anticorps anti-leptospire que dans des échantillons relativement tardifs (généralement > J7), au mieux répétés : or, en pratique quotidienne, les prélèvements obtenus sont souvent précoces (< J5) et ne sont pas répétés à distance. De plus, il serait nécessaire d'utiliser des souches locales pour le MAT, car excepté les souches isolées de l'épizootie chez les saïmiris citées plus haut, le CNRL n'a aucune souche isolée de Guyane et la sensibilité du MAT pourrait être prise à défaut. Ainsi, afin de pouvoir répondre à ces hypothèses, il est indispensable d'obtenir des isolats de patients afin de les caractériser précisément.

Quelles connaissances sur la leptospirose humaine à l'échelle régionale ?

Bouclier des Guyanes

La Guyane française est localisée au nord-est du continent sud-américain. Elle est située au cœur d'une entité géologique et écologique appelée plateau ou bouclier des Guyanes, que s'étaient historiquement disputés les colons français, espagnols, anglais, hollandais et portugais, et est constituée aujourd'hui d'est en ouest de l'État brésilien de l'Amapá, de la Guyane française, du Suriname (ex-Guyane néerlandaise), du Guyana (ex-Guyane britannique) et de l'État de Bolivar, le plus oriental du Venezuela (Fig. 5).

Les données sont rares concernant la leptospirose dans les autres pays du bouclier des Guyanes. Exception faite de deux cas de leptospirose rapportés aux Pays-Bas, et importés du Suriname, l'on ne retrouve que deux publications concernant la leptospirose au Suriname [32,74]. La première, publiée en 1958, fait état de 4 cas avérés entre 1935 et 1956 dans l'ancienne colonie hollandaise, et la seconde, publiée en 1968, est une étude de séroprévalence, qui retrouve une séropositivité de 27,9% de 1 020 sérums prélevés chez des ouvriers autochtones

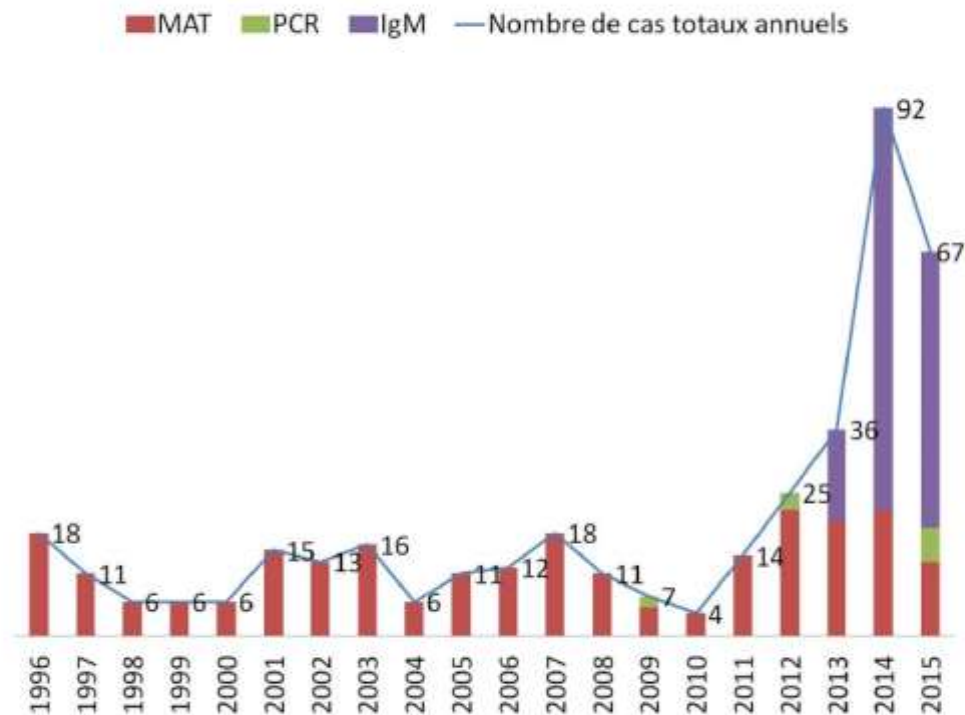


Fig. 3 Évolution du nombre de cas annuels en Guyane et techniques diagnostiques utilisées CNRL 1996-2014 / *Evolution of the number of annual cases in French Guiana and diagnostic techniques used in the National Reference Center of leptospirosis, Paris, France 1996-2014* (MAT : test de microagglutination , IgM : dépistage des IgM en Elisa , PCR : Polymerase Chain Reaction)

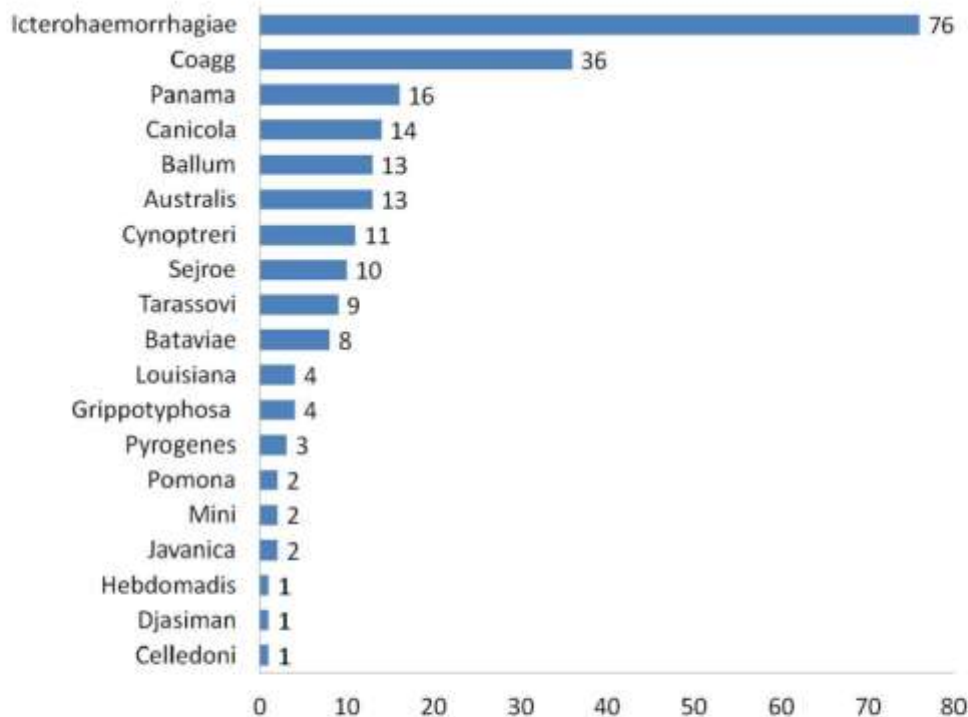


Fig. 4 Répartition des sérogroupes et sérovares de *Leptospira* en Guyane, données du CNRL 1996-2014 / *Distribution of Leptospira serogroups and serovars in French Guiana, National Reference Center of leptospirosis, Paris, France 1996-2014* (Coagg : coagglutinines)



Fig. 5 Carte du bouclier des Guyanes (auteur : Noé Guiraud) / Map of the Guiana shield (author : Noé Guiraud)

travaillant sur un barrage situé en amont de la rivière Surinam [76,77]. Trois sérogroupes prédominaient : Australis, Tarassovi et Hebdomadis. On retrouve également quelques rares publications issues du Guyana. Concernant la leptospirose animale, une étude publiée en 1985 faisait état d'une séroprévalence de la leptospirose de 49,1 % parmi 2 935 animaux du cheptel bovin de 734 fermes dans les principales régions d'élevage du pays [61]. Les principaux sérogroupes identifiés étaient Sejroe, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Tarassovi, Canicola et Grippotyphosa. Des réactions à un ou plusieurs sérogroupes étaient retrouvées dans chacune des trois régions étudiées. Le détail d'une seconde publication parue l'année d'après, en 1986, sur la leptospirose chez les moutons et les chèvres au Guyana, n'a pas pu être obtenue [58]. Trois publications ont été identifiées concernant la leptospirose humaine dans ce pays. Une étude réalisée en région rurale amazonienne a été publiée en 2000 [70]. Deux mille personnes ont été interrogées dans la région du Haut Mazaruni, à la frontière du Venezuela. Parmi elles, 18 ont été sélectionnées sur les critères, « épisode récent de fièvre » et « ingestion récente de pak » (*Cuniculus (Agouti) paca*), un gros rongeur d'Amérique du Sud. Un diagnostic d'accès palustre a été porté chez trois d'entre elles, et parmi les 15 autres, 5 se sont révélées positives en sérologie pour la leptospirose (IgM immuno-assay Dip-S-TickIgM Elisa) et confirmé par un test MAT. Les sérovars retrouvés étaient tous différents (Autumnalis, Pomona, Tarassovi, Grippotyphosa, Ballum et Canicola). La seconde étude, publiée en 2008 a été réalisée de janvier à juin 2005 parmi les consultants d'un dispensaire dans le district de Demerara sur la côte est du Guyana pendant un épisode d'inondation [70]. Parmi les 108 patients étudiés, 40 avaient des IgM anti-*Leptospira*, au

sein desquels 23 rapportaient des symptômes compatibles avec la maladie. La présentation clinique n'était disponible et rapportée dans cet article que pour 8 d'entre eux avec de la fièvre, des frissons, des céphalées, des myalgies, et une « impossibilité à bouger leurs membres ». Dans cette même publication, une série pédiatrique était décrite parmi 30 élèves d'un village, âgés de 10 à 14 ans et ayant souffert des mêmes symptômes. Dix-huit d'entre eux auraient présenté des symptômes compatibles avec une leptospirose, dont deux seraient décédés, mais aucun diagnostic biologique n'a pu être réalisé. Une seconde publication est disponible portant sur des cas survenus au cours de la même inondation en 2005, chez des patients ayant consulté à l'hôpital de Georgetown, la capitale du Guyana [16]. Parmi les 236 patients avec une suspicion de leptospirose, 105 (44 %) ont pu bénéficier d'une sérologie (Dip-S-TickIgM Elisa) et 52 (50 %) étaient positifs. Après confirmation par MAT, 2 patients étaient considérés comme confirmés, 53 probables et 50 suspects. Là encore, les sérovars et sérogroupes retrouvés en MAT avec un titre ou une augmentation du titre d'anticorps significatifs, étaient variés : Icterohaemorrhagiae, Mankarso, Georgia, Bratislava, Autumnalis et Cynopteri. Au cours de cette étude, 34 décès ont été rapportés parmi les 236 patients investigués, dont 10/52 (19,2 %) parmi ceux positifs pour la leptospirose.

Alors que les publications sur la leptospirose humaine sont assez nombreuses dans le Sud du Brésil, [35,56], et plutôt rares dans les États du nord tel que celui de l'Amazonas [40], aucune publication n'est retrouvée dans les moteurs de recherche scientifiques classiques concernant la leptospirose dans l'État de Amapá, à l'est du bouclier des Guyanes. En revanche, une recherche en portugais sur le moteur de

recherche « Google » a permis de retrouver plusieurs articles de la presse électronique traditionnelle qui font état de la survenue annuelle de cas dans cette région proche de la Guyane, laissant suggérer cette zoonose comme endémique. Le nombre total de cas identifiés de leptospirose (méthode non détaillée) dans l'Amapá serait de respectivement 89, 93 et 63 en 2008, 2009 et 2010 [55]. Ainsi en 2010, avec 219 cas suspects et 63 confirmés, le taux d'incidence annuel serait estimé à 9,4 pour 100 000 habitants, bien supérieur à celui de la région nord, estimé à 1,6 pour 10 000 habitants, et celui du pays estimé à 1,9 pour 100 000 habitants. Enfin, concernant la région la plus à l'ouest du bouclier des Guyanes, les régions orientales du Venezuela, si quelques bulletins épidémiologiques gouvernementaux font le décompte régulier des cas recensés dans le pays [31] la seule publication retrouvée concerne des cas rapportés dans l'État de Bolivar, qui fait partie de notre zone géologique [9].

Ainsi on constate que l'état des connaissances sur la leptospirose humaine reste très limité dans la région des Guyanes, et les quelques articles cités ici montrent à la fois le risque de sous-estimation du diagnostic, mais aussi le risque important de faux-positifs si on s'en tient au simple recueil syndromique. Cependant, ces publications éparses laissent supposer que la bactérie circule et que les cas existent.

Analyse loco-régionale de la publication de Costa et al (2015) [10]

Une revue exhaustive récente de la morbidité et de la mortalité liées à la leptospirose dans le monde a proposé des estimations qui sont reportées dans les figures 6 et 7 [10].

Discussion

Guyane, leptospirose, environnement et biodiversité

La Guyane est un département français d'Amérique de 83 534 km² recouverte sur 95 % de son territoire par de la forêt équatoriale. Ce département se décompose en deux parties : une région côtière, où vit 90 % de la population et une région forestière de l'intérieur où les êtres humains sont rares en dehors des berges des grands fleuves, notamment le Maroni à l'ouest, frontière avec le Suriname, et l'Oyapock à l'est, frontière avec l'État brésilien de l'Amapá. Toutes les conditions sont réunies pour le développement de la leptospirose, notamment un climat équatorial caractérisé par des pluies abondantes et des températures élevées toute l'année, la présence de nombreux cours d'eau, des contacts étroits

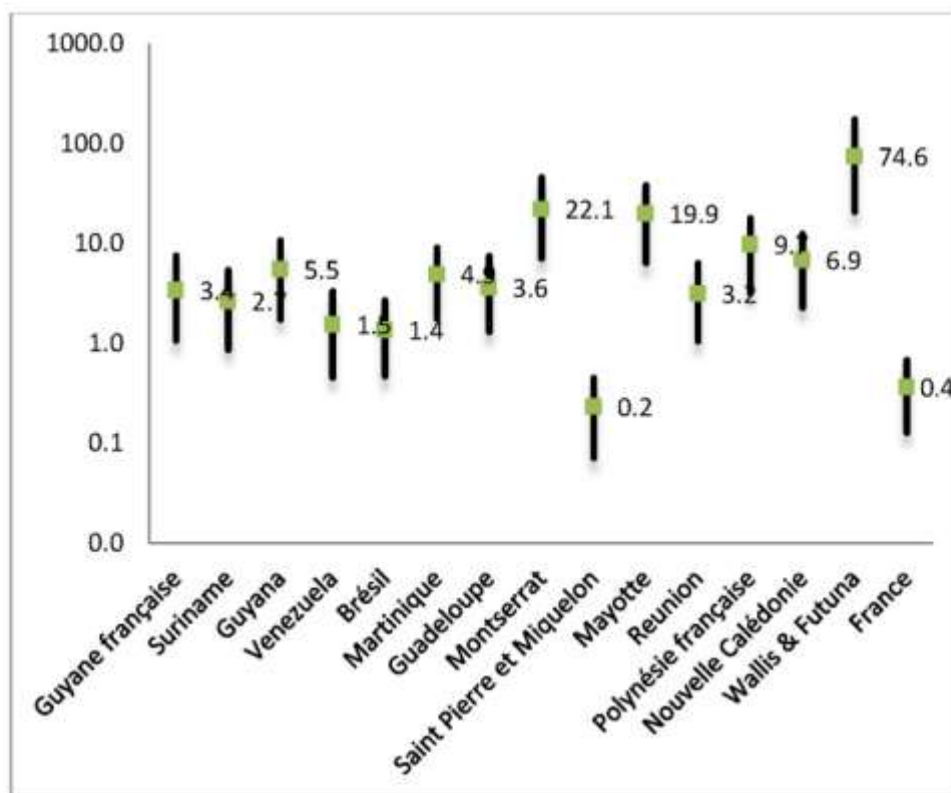


Fig. 6 Morbidité de la leptospirose humaine dans les CDOM et bouclier des Guyanes, d'après Costa et al 2015 [10] / Morbidity of human leptospirosis in the overseas French territories and Guiana shield, according to Costa et al 2015 [10] Axe des ordonnées : taux de morbidité (/100000 hab) ; échelle logarithmique

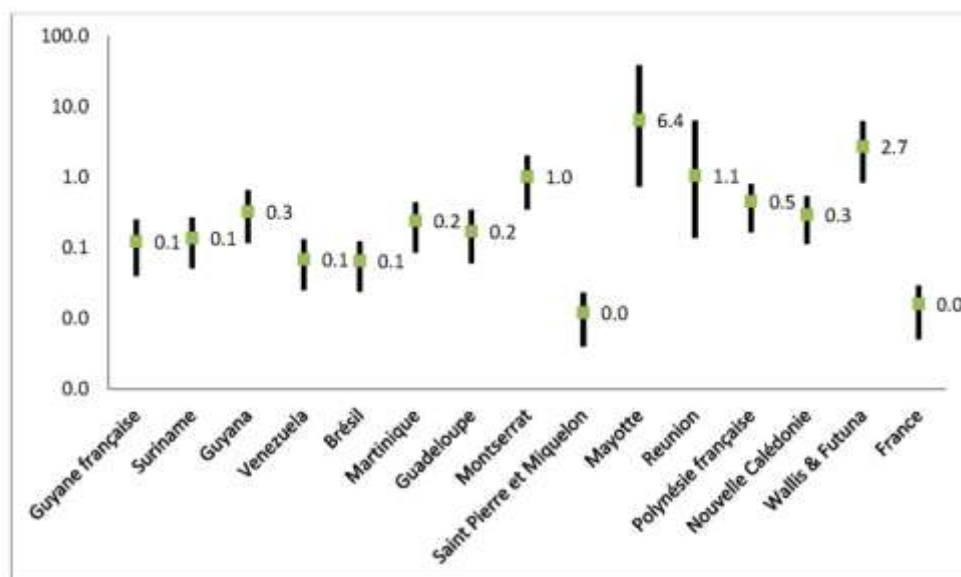


Fig. 7 Mortalité de la leptospirose dans les CDOM et boucliers des Guyanes, d'après Costa et al 2015 [10] / *Mortality of human leptospirosis in the overseas French territories and Guiana Shield, according to Costa et al 2015 [10]* Axe des ordonnées : taux de mortalité (/100 000 hab) ; échelle logarithmique

entre les humains et les animaux domestiques et sauvages, notamment lors d'activités telles que l'extraction d'or, légale ou non, la chasse, la pêche, les activités scientifiques et sportives de pleine nature [15,36]. La chasse, par exemple, entraîne le contact des humains avec les nombreuses espèces citées plus haut et potentiellement porteuses de la bactérie [14,15]. En outre, une variété importante d'espèces de rongeurs existe en Guyane et certaines espèces, potentiellement porteuses de la leptospirose, seraient particulièrement abondantes dans les environnements humains des principales villes, comme *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus* (espèces de l'ancien monde introduites en Amérique) [19]. L'environnement humain est donc particulièrement propice à une exposition à la leptospirose, que ce soit en zone urbaine et périurbaine ou en zone forestière. En outre, la croissance démographique urbaine majeure, parfois anarchique, qu'a connue la Guyane au cours de la deuxième moitié du 20^e siècle et au début du 21^e siècle est un facteur favorisant supplémentaire de la maladie. Le récapitulatif de la littérature ancienne ainsi que la synthèse des différents rapports du CNRL montrent une large diversité des sérogroupes identifiés chez les humains en Guyane. Si Icterohaemorrhagiae reste le séro groupe prédominant (34 %), 18 autres sérogroupes ont été identifiés au minimum une fois depuis 1996. La diversité des sérogroupes identifiés renvoie probablement à la multiplicité des réservoirs en faune sauvage plus vraisemblablement que domestique, comme cela a été retrouvé dans des pays environnants, mais ceci reste à démontrer en Guyane.

De nombreux diagnostics différentiels

Il existe probablement une très nette sous-estimation de l'incidence réelle de la leptospirose dans la région du bouclier des Guyanes. Les explications de ce phénomène sont multiples, d'ordre à la fois clinique et microbiologique. En effet, la leptospirose, dans sa forme non sévère, a une présentation clinique aspécifique, associant de façon inconstante une fièvre nue à des frissons, des céphalées et des douleurs multiples et en biologie un syndrome inflammatoire, et une atteinte rénale et hépatique inconstante et souvent modérée. Si les diagnostics alternatifs devant une telle présentation sont peu nombreux dans la plupart des collectivités et territoires d'outre-mer des Antilles, de l'océan Indien et de l'océan Pacifique, il n'en est pas de même en Guyane où les causes de fièvre nue sont nombreuses [22]. Plusieurs pathologies infectieuses ont une présentation clinico-biologique relativement proche, ne permettant pas un diagnostic clinique immédiat. Ainsi les paludismes à *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, la fièvre Q aiguë (infection à *Coxiella burnetii*), dont l'incidence en Guyane est la plus élevée au monde, la toxoplasmose amazonienne, qui s'attrape le plus souvent en consommant du gibier mal cuit, et la dengue évoluent sous une forme endémo-épidémique dans le département et leur présentation clinique seule permet rarement de les différencier [20,21,23]. En outre, les épidémies successives d'arbovirus viennent rajouter à la confusion, notamment avec l'épidémie de virus Chikungunya en 2014-2015, et l'épidémie de virus Zika en 2016, sans

compter l'existence d'arboviroses peu connues dont l'incidence est probablement également sous-estimée, telles que les virus Tonate et Mayaro [59,60]. Enfin, la leptospirose, dans sa forme grave, a un tableau relativement proche de celui de la fièvre jaune, même si cette dernière est devenue plus qu'anecdotique en Guyane, depuis l'instauration de la vaccination obligatoire, bien que le Brésil voisin subisse en 2017 une épidémie et une épizootie assez larges liées à ce Flavivirus, mais aussi de l'infection par Hantavirus du nouveau monde, dans sa forme pulmonaire grave [24,38,51].

Un diagnostic microbiologique difficile

Si le diagnostic microbiologique du paludisme et de la dengue peut être fait relativement rapidement, soit par un test diagnostique rapide, soit en laboratoire, il n'en est pas de même pour la leptospirose dont les méthodes diagnostiques ne sont pas disponibles actuellement en Guyane ou alors seulement depuis peu. En effet, le diagnostic de la leptospirose repose soit sur des méthodes directes, à la phase précoce de la maladie (7 à 10 premiers jours), soit sur des méthodes indirectes, à la phase plus tardive (au-delà de 7 jours). Ainsi le diagnostic direct repose avant tout sur l'identification du germe par culture, théoriquement réalisable au Centre hospitalier de Cayenne, mais difficile à mettre en œuvre en pratique, car long (45 jours) et contraignant et sur la biologie moléculaire par PCR. Cette technique non mise en place pour le diagnostic en Guyane, et pour laquelle les prélèvements sont envoyés aux laboratoires privés référents situés en métropole (Cerba et Biomnis), entraînant un rendu de résultat souvent tardif, ne présente alors pas une aide à la décision thérapeutique immédiate. Le diagnostic sérologique de dépistage repose sur le test Elisa à la recherche d'IgM, test peu spécifique, qui n'était jusqu'à récemment pas disponible en Guyane. Depuis 2013, il peut être réalisé en routine à l'Institut Pasteur de la Guyane, ce qui explique probablement en grande partie l'augmentation majeure du nombre annuel de cas diagnostiqués en Guyane rapportés par le CNRL. Il existe également des tests diagnostiques rapides reposant sur le dépistage des IgM par méthode Elisa, actuellement en cours d'évaluation à Mayotte et à La Réunion, non encore utilisés en routine [4,30]. Enfin, les sérologies de confirmation par la méthode de référence, le test MAT, nécessitent le plus souvent d'être répétées à distance afin d'évaluer la cinétique du titre des anticorps permettant ainsi d'affirmer ou non le diagnostic et d'identifier le sérotype responsable de l'infection. Ce test de confirmation réalisé au CNRL de Paris ne détecte « que » 24 sérotypes inclus dans le panel d'analyse. Or, d'autres sérotypes pourraient circuler en Guyane, échappant de fait au MAT, comme en témoignent certains cas pour lesquels la sérologie IgM Elisa est positive, mais sans résultat probant au niveau du MAT. Là encore, pour augmenter la sensibilité du MAT, il serait

nécessaire d'utiliser des souches locales, même si celles-ci sont de sérotypes connus, car plus appropriées pour détecter les anticorps de cas contractés localement.

Une méconnaissance de la pathologie par les soignants

Du fait des nombreux diagnostics différentiels à la phase aiguë, des difficultés de méthodes diagnostiques simples, faciles d'accès et rapides, et de l'hypothèse de rareté de la pathologie dans la région, le diagnostic reste méconnu de beaucoup de soignants de première ligne. Ainsi, les médecins généralistes et des centres de santé, les urgentistes, et tous les soignants amenés à prendre en charge des patients consultant pour de la fièvre, ne sont que peu sensibilisés à cette pathologie en Guyane, en particulier les formes non sévères ou à présentation pulmonaire, alors même que nombre d'entre eux ont travaillé aux Antilles où le diagnostic est plus facilement évoqué. En outre, il est probable que de nombreux cas de leptospirose aiguë soient traités par l'antibiothérapie probabiliste mise en œuvre devant un tableau infectieux non spécifique assorti d'un syndrome inflammatoire d'allure bactérienne : protéine C réactive (CRP) élevée et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, permettant la guérison de l'infection sans que le diagnostic ait été posé. La large sensibilité des *Leptospira* aux antibiotiques couramment utilisés de façon empirique devant des fièvres aiguës d'allure bactérienne, notamment les β -lactamines, la doxycycline et les fluoroquinolones (malgré le manque d'essai clinique existant sur l'efficacité des fluoroquinolones sur la leptospirose humaine), expliquerait l'absence d'évolution vers des formes sévères [33,34,67].

Conclusion

Perspectives

La conclusion évidente de cette revue de la littérature est qu'il existe un besoin majeur d'études de cette zoonose tropicale négligée tant chez l'homme que chez les animaux en Guyane française afin de mettre en place des stratégies de prévention et de prise en charge adaptée.

Étude épidémiologique rétrospective

Une étude rétrospective est actuellement en cours de réalisation, qui reprend de façon détaillée les cas de leptospirose diagnostiqués sur le département entre 2007 et 2014. Cette étude permettra dans un premier temps de faire une mise au point sur les cas identifiés ces dernières années, leurs caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques, la localisation des cas, la morbidité et la létalité de la maladie. Ce travail permettra également la réalisation d'études

ancillaires concernant l'analyse des formes graves de leptospirose et les facteurs pronostiques à l'admission aux urgences, ainsi qu'une étude comparant la présentation clinico-biologique de la leptospirose à l'une des causes de fièvre nue les plus fréquentes en Guyane, la dengue.

Étude épidémiologique prospective

Le caractère incomplet des études rétrospectives incite à mettre en place des études prospectives de plus grande ampleur. Elles permettront de déterminer de façon plus précise l'incidence de la maladie sur le département, en s'inspirant de l'étude d'incidence réalisée en 2011 aux Antilles françaises [6], qui a permis de démontrer une nette sous-estimation de l'incidence en Guadeloupe et en Martinique, mais aussi de déterminer avec plus de précisions les facteurs d'exposition de la maladie en Guyane, de façon à pouvoir *in fine* proposer des actions préventives en fonction de situations et professions spécifiques. L'analyse exhaustive au niveau biologique rendra possible également la détermination de la répartition des sérogroupes dans la région, ce qui permettra en outre d'évaluer l'intérêt de la vaccination ciblant spécifiquement actuellement le séro groupe Icterohaemorrhagiae chez les personnes les plus exposées.

Mise en place d'outils biologiques adaptés

Une étape essentielle pour une estimation satisfaisante de l'incidence de la maladie, et pour un diagnostic rapide et optimal des patients est la disponibilité immédiate d'outils microbiologiques appropriés. Ainsi la mise en place de la PCR leptospirose en routine et disponible en urgence (ciblant l'ARNr16S et/ou LipL32) [46,53], ainsi que le test IgM Elisa, soit traditionnel, soit par test de diagnostic rapide, permettrait probablement d'identifier un plus grand nombre de cas, et d'obtenir une estimation plus correcte de l'impact de la maladie sur notre territoire. La mise en place de la culture des souches bien que longue et fastidieuse, et éventuellement le séquençage complet de génomes, ainsi que des liens directs et privilégiés avec le CNRL permettraient l'identification de potentiels nouveaux sérogroupes et/ou sérogroupes amazoniens ou de nouvelles espèces ou sous-espèces pas encore détectées.

Études faunistiques et environnementales

La recherche dans l'environnement, notamment dans les milieux aquatiques urbains où prolifèrent habituellement les leptospires, ainsi qu'au sein de la faune sauvage sauvage (mammifères non volants et chiroptères) et urbaine (rongeurs des villes, opossums, chiens) et dans le cheptel, permettra de connaître avec plus de précision les réservoirs de la maladie, et de prendre éventuellement les mesures

appropriées. Elle permettra aussi de répondre à des questions de recherche telles que l'hypothèse d'un lien entre décroissance de certaines espèces et leptospirose, comme évoqué plus haut [68]. Il pourrait également être intéressant d'étudier la saisonnalité de la maladie en Guyane, pour voir si le lien avec la pluviométrie est retrouvé comme à La Réunion [17] ou en Guadeloupe [71]. La recherche dans la faune et l'environnement périurbains pourra être guidée par la géolocalisation à partir des cas humains, entraînant des actions de dératisation, et permettant aux municipalités de prioriser leurs actions d'assainissement.

Liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Berlioz-Arthaud A, Merien F, Baranton G (2007) Bilan de cinq années de surveillance biologique de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005). Bull Soc Pathol Exot 100 (2):133-8 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T100-2-2971-6p.pdf]
- Bourhy P, Herrmann Storck C, Theodose R, et al (2013) Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies. PLoS neglected tropical diseases (3):e2114
- Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M (2012) Leptospirose. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Maladies Infectieuses. Elsevier Masson 8-039-Q-10:13
- Bourhy P, Vray M, Picardeau M (2013) Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. J Med Microbiol 62(Pt 6):822-7
- Carles G, Montoya E, Joly F, Peneau C (1995) Leptospires et grossesse. Etude de 11 cas en Guyane française. J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris) 24(4):418-21
- Cassadou S, Rosine J, Flamand C, et al (2016) Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. PLoS Negl Trop Dis 10(4):e0004668
- Centre National de Référence de la Leptospirose (2014) Rapport annuel d'activité - Année d'exercice 2013. 26 p
- Centre National de Référence de la Leptospirose (2015) Rapport annuel d'activité - Année d'exercice 2014. 26 p
- Cermeno-Vivas JR, Sandoval-De Mora M, Bognanno JF, Carballo A (2005) Aspectos epidemiológicos y clínicos de la leptospirosis en el estado Bolívar, Venezuela, 1999-2000. Compañación de LEPTO-Dipstick y antígeno termorresistente de *Leptospira* (TR). Invest Clin 46(4):317-28
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al (2015) Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 9(9):e0003898
- Coudert C, Beau F, Berlioz-Arthaud A, et al (2007) La leptospirose humaine en Polynésie Française : aspects épidémiologiques, cliniques et bactériologiques. Méd Trop (Mars) 67(2):137-44
- da Silva RC, Zetun CB, Bosco Sde M, et al (2008) *Toxoplasma gondii* and *Leptospira* spp. infection in free-ranging armadillos. Vet Parasitol 157(3-4):291-3
- de Freitas TP, Keuroghlian A, Eaton DP, et al (2010) Prevalence of *Leptospira interrogans* antibodies in free-ranging Tayassu pecari of the Southern Pantanal, Brazil, an ecosystem where wild-life and cattle interact. Trop Anim Health Prod 42(8):1695-703

14. De Thoisy B, Renoux F, Julliot C (2005) Hunting in northern French Guiana and its impact on primate communities. *Oryx* 39(2):149–57
15. De Thoisy B, Richard-Hansen C, Goguillon B, et al (2010) Rapid evaluation of threats to biodiversity: human footprint score and large vertebrate species responses in French Guiana. *Biodivers Conserv* 19:1567–84
16. Dechet AM, Parsons M, Rambaran M, et al (2012) Leptospirosis outbreak following severe flooding: a rapid assessment and mass prophylaxis campaign; Guyana, January-February 2005. *PLoS One* 7(7):e39672
17. Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, et al (2011) Seasonality of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS One* 6(5):e20377
18. Desvars A, Michault A, Bourhy P (2013) Leptospirosis in the western Indian Ocean islands; what is known so far? *Vet Res* 44:80
19. Duchassin M, Lataste-Dorolle C, Silverie CR (1965) Indice d'infection par *L. icterohaemorrhagiae* du rat de Cayenne. Quelques aspects épidémiologiques des leptospiroses en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 58(2):170–6 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/BullSocPatholExot-1965-58-2-170-177.pdf]
20. Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S, et al (2013) Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS neglected tropical diseases* 7(9)
21. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, et al (2012) Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score. *Clin Infect Dis* 55(1):67–74
22. Epelboin L, Chroboczek T, Mosnier E, et al (2016) L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française. *La Lettre de l'Infectiologie* 4(sept. 2016):136–68
23. Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, et al (2016) Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis* 10(5):e0004598
24. Floch H, Goerger P, Tasque P (1940) La spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot* 33(1):42–9 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/BullSocPatholExot-1940-33-1-042-049.pdf]
25. Floch H, Raba A (1954) Les leptospiroses en Guyane Française et dans la région Caraïbe. *Rev Pathol Gen Physiol Clin* 54(659):834–43
26. Floch H, Taillefer-Grimaldi J (1946) Cinq autres observations de leptospirose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini*, 141 p
27. Floch H, Taillefer-Grimaldi J, de Lajudie P (1946) Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini*, 139 p
28. Fontan R (1961) Enquête sur la leptospirose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini*, 466 p
29. Furtado MM, Gennari SM, Ikuta CY, et al (2015) Serosurvey of Smooth Brucella, *Leptospira* spp. and *Toxoplasma gondii* in Free-Ranging Jaguars (*Panthera onca*) and Domestic Animals from Brazil. *PLoS One* 10(11):e0143816
30. Goarant C, Bourhy P, D'Ortenzio E, et al (2013) Sensitivity and Specificity of a New Vertical Flow Rapid Diagnostic Test for the Serodiagnosis of Human Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 7(6):e2289
31. Gobierno Bolivariano de Venezuela (2011) Resumen de la Situación Epidemiológica Nacional. *Boletín Epidemiológico. Semana Epidemiológica* 6:1–25
32. Golterman LK, de Jong GM (1990) [A patient with fever and pain in the extremities]. (article en néerlandais) *Tijdschrift voor kindergeneeskunde* 58(3):92–4
33. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK (2006) Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 19(6):533–7
34. Griffith ME, Moon JE, Johnson EN, et al (2007) Efficacy of fluoroquinolones against *Leptospira interrogans* in a hamster model. *Antimicrob Agents Chemother* 51(7):2615–7
35. Hagan JE, Moraga P, Costa F, et al (2016) Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 10(1):e0004275
36. Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, et al (2007) Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio* 36(8):661–70
37. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA (2011) Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect* 17(4):494–501
38. Heraud JM, Hommel D, Hulin A, et al (1999) First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis* 5(3):429–32
39. Hidiroglou M (1959) Les leptospiroses canines, en Guyane française. *Revue de Médecine Vétérinaire* 22:401–2
40. Jesus MS, Silva LA, Lima KM, Fernandes OC (2012) Cases distribution of leptospirosis in City of Manaus, State of Amazonas, Brazil, 2000–2010. *Rev Soc Bras Med Trop* 45(6):713–6
41. Jiménez-Nicholls L, Pérez J, Loaiza J, et al (2009) Determinación de la frecuencia de leptospirosis en felinos y primates del parque zoológico Santa Fe, Medellín, Colombia. *Ces Med Vet Zootec* 4:39–47
42. Joly F, Ryner P, Carles G (1986). Les leptospiroses en Guyane Française : aspect épidémiologique et diagnostique, à propos de 22 cas en pathologie humaine. XXe congrès international des médecins de langue française de l'hémisphère américain. Pointe-à-Pitre, Guadeloupe. Galliena Promotion (éditeur), 1986/04/14-19, pp 240-243,
43. Jorge RS, Ferreira F, Ferreira Neto JS, et al (2011) Exposure of free-ranging wild carnivores, horses and domestic dogs to *Leptospira* spp in the northern Pantanal, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 106(4):441–4
44. Jori F, Galvez H, Mendoza P, et al (2009) Monitoring of leptospirosis seroprevalence in a colony of captive collared peccaries (*Tayassu tajacu*) from the Peruvian Amazon. *Research in veterinary science* 86(3):383–7
45. Karesh WB, Wallace RB, Painter RL, et al (1998) Immobilization and health assessment of free-ranging black spider monkeys (*Ateles paniscus chamek*). *Am J Primatol* 44(2):107–23
46. Levett PN, Morey RE, Galloway RL, et al (2005) Detection of pathogenic leptospires by real-time quantitative PCR. *J Med Microbiol* 54(Pt 1):45–9
47. Lilienbaum W, Martins G (2014) Leptospirosis in cattle: a challenging scenario for the understanding of the epidemiology. *Transbound Emerg Dis* 61(Suppl 1):63–8
48. Liverpool J, Francis S, Liverpool CE, et al (2008) Leptospirosis: case reports of an outbreak in Guyana. *Ann Trop Med Parasitol* 102(3):239–45
49. Mailloux A (1980) Les leptospiroses humaines dans les D.O.M. - T.O.M. 10 années de bilans immunologiques (1970-1979). *Bull Soc Pathol Exot* 73(3):229–38
50. Mailloux M (1973) Sur un cas de leptospirose humaine a Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane Française). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 66(2):269–72
51. Matheus S, Djossou F, Moua D, et al (2010) Hantavirus pulmonary syndrome, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 16(4):739–41
52. Medici EP, Mangini PR, Fernandes-Santos RC (2014) Health assessment of wild lowland tapir (*Tapirus terrestris*) populations

- in the Atlantic Forest and Pantanal biomes, Brazil (1996-2012). *J Wildl Dis* 50(4):817-28
53. Mendoza P, Mayor P, Galvez HA, et al (2007) Antibodies against *Leptospira* spp. in captive collared peccaries, Peru. *Emerg Infect Dis* 13(5):793-4
 54. Merien F, Amcuriaux P, Perolat P, et al (1992) Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *J Clin Microbiol* 30(9):2219-24
 55. Ministério da Saúde do Brasil - Secretária de Vigilância em Saúde (2011) Sistema nacional de Vigilância em Saúde - Relatório de Situação - Amapá; Série C. Projetos, Programas et Relatórios 39 p
 56. Miyazato KE, Fonseca A, Caputto LZ, et al (2013) Incidence of Leptospirosis infection in the East Zone of Sao Paulo City, Brazil. *Int Arch Méd* 6(1):23
 57. Moreno LZ, Miraglia F, Marvulo MF, et al (2016) Characterization of *Leptospira santarosai* Serogroup Grippotyphosa Serovar Bananal Isolated from Capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) in Brazil. *J Wildl Dis* 52(3):688-93
 58. Motie A, Myers DM (1986) Leptospirosis in sheep and goats in Guyana. *Trop Anim Health Prod* 18(2):113-4
 59. Nutricy R, Epelboin L, Martinez-Lorenzi E, et al (2016) Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. 17^e Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), Lille, France. 2 p
 60. Nutricy R, Epelboin L, Mosnier E, et al (2016) Caractéristiques clinico-biologiques d'une arbovirose méconnue en Guyane française : le virus Mayaro. 17^e Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), Lille, France. 2 p
 61. Myers DM, Ruiz A, Applewhaite L (1985) Leptospiral agglutinins among cattle in the Republic of Guyana. *Trop Anim Health Prod* 17(4):239-43
 62. Onuma SS, Kantek DL, Crawshaw Junior PG, et al (2015) Detection of *Leptospira* spp. and *Brucella abortus* antibodies in free-living jaguars (*Panthera onca*) in two protected areas of northern Pantanal, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 57(2):177-80
 63. Pages F, Polycarpe D, Dehecq JS, et al (2014) Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health* 11(1):968-82
 64. Perolat P, Poingt JP, Vie JC, et al (1992) Occurrence of severe leptospirosis in a breeding colony of squirrel monkeys. *Am J Trop Med Hyg* 46(5):538-45
 65. Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, et al (2014) Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: reported outbreaks and literature review (2002-2014). *Int J Environ Res Public Health* 11(10):10770-89
 66. Picardeau M (2013) Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect* 43(1):1-9
 67. Ressler RA, Griffith ME, Beckius ML, et al (2008) Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother* 52(8):2750-4
 68. Richard-Hansen C, Surugue N, Khazraie K, et al (2014) Long-term fluctuations of white-lipped peccary populations in French Guiana. *Mammalia* 78(3):291-301
 69. Ryner P (1986) La leptospirose dans la région de Saint Laurent du Maroni (Guyane Française). Etude des 18 cas relevés entre 1979 et 1984 [Diplôme d'état de docteur en médecine]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux II.
 70. Silverman MS, Aronson L, Eccles M, et al (2004) Leptospirosis in febrile men ingesting *Agouti paca* in South America. *Ann Trop Med Parasitol* 98(8):851-9
 71. Storck CH, Postic D, Lamaury I, Perez JM (2008) Changes in epidemiology of leptospirosis in 2003-2004, a two El Nino Southern Oscillation period, Guadeloupe archipelago, French West Indies. *Epidemiol Infect* 136(10):1407-15
 72. Szonyi B, Agudelo-Florez P, Ramirez M, et al (2011) An outbreak of severe leptospirosis in capuchin (*Cebus*) monkeys. *Vet J* 188(2):237-9
 73. Tisseuil J (1941) Contribution à l'étude de la spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot* 34(2):164-7 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/Bull-SocPatholExot-1941-34-2-164-167.pdf]
 74. van Heukelem HA, de Geus A, Thijs LG (1979) Leptospirosis acquired in Surinam. *Trop Geogr Med* 31(2):301-4
 75. Vieira AS, Narduche L, Martins G, et al (2016) Detection of wild animals as carriers of *Leptospira* by PCR in the Pantanal biome, Brazil. *Acta Trop* 163:87-9
 76. Wolff JW, Bohlander HJ (1969) A survey for leptospiral antibodies in sera from the Bushland population of Surinam. *Trop Geogr Med* 21(2):199-202
 77. Wolff JW, Collier WA, Bool PH, Bohlander H (1958) Investigations on the occurrence of leptospirosis in Surinam. *Trop Geogr Med* 10(4):341-6

LA LEPTOSPIROSE HUMAINE EN GUYANE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES

// HUMAN LEPTOSPIROSIS IN FRENCH GUIANA: CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES

Loïc Epelboin^{1,2} (epelboincrh@hotmail.fr), Paul Le Turnier¹, Mathieu Picardeau³, Roxane Schaub^{2,4}, Marion Petit-Sinturel⁶, Nicolas Villemant⁶, Sabine Trombert-Paolanton⁷, Alain Berlioz-Arthaud⁸, Sylvie Bisser⁹, Emilie Mosnier^{1,2,9}, Vanessa Ardillon⁴, Anne Jolivet¹⁰, Magalie Demar^{2,11}, Mathieu Nacher^{2,4}, Pascale Bourhy³, Felix Djossou^{1,2}

¹ Unité des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

² Équipe EA 3593, Écosystèmes amazoniens et pathologie tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

³ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ Centre d'investigation clinique (CIC Inserm 1424), Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane française

⁵ Cellule d'intervention en région Guyane, Santé publique France, Cayenne, Guyane, France

⁶ Institut de géographie (UFR08), Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, Paris, France

⁷ Laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise, France

⁸ Laboratoire de biologie médicale, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

⁹ Centres délocalisés de prévention et de soins, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

¹⁰ Département de santé publique, Centre hospitalier de l'Ouest guyanais Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, Guyane, France

¹¹ Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

Soumis le 06.01.2017 // Date of submission: 01.06.2017

Résumé // Abstract

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Le climat chaud et humide de la zone intertropicale est particulièrement propice à son expansion. En Guyane, département français situé au nord-est du continent sud-américain, en région amazonienne, elle semble rare. L'objectif de cet article est de récapituler l'état des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de leptospirose humaine en Guyane et de discuter les perspectives pour en améliorer la surveillance.

Les publications sur la leptospirose en Guyane sont rares et anciennes, datant des années 1940-1995. Les rapports annuels du Centre national de référence de la leptospirose (CNR, Institut Pasteur de Paris) montrent un nombre annuel de cas assez stable entre 1996 et 2012, variant de 6 à 18 selon les années, avec une augmentation importante de 2013 à 2015 : respectivement 36, 92 et 67 cas par an. Une étude rétrospective menée récemment sur les cas survenus entre 2007 et 2014, identifiés avec des critères diagnostiques très stricts, a comptabilisé 72 cas sur le département, parmi lesquels 12 (16,7%) cas graves et 3 (4,2%) décès. La maladie touchait principalement des hommes (86,1%) âgés de 20 à 49 ans (63,9%).

Il est probable que la leptospirose soit une maladie négligée dans la région, du fait de l'absence d'outils diagnostiques rapidement disponibles, de la méconnaissance des cliniciens de cette pathologie et de la présence de nombreuses autres pathologies à symptômes cliniques similaires en phase aiguë (paludismes, arboviroses, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne). La mise en place d'études de plus grande ampleur est nécessaire pour connaître le véritable impact de cette maladie en Guyane.

Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by the bacteria of the genus Leptospira. The warm and wet climate of the intertropical zone is particularly favorable with its expansion. In French Guiana, a French territory located at the North-East of the South American continent in Amazonian area, it seems to be rare. The objective of this article is to make the inventory of current knowledge on the epidemiology of human leptospirosis in French Guiana, and to discuss the prospects concerning this disease and improve its surveillance. Publications on leptospirosis in French Guiana are rare and old, and date from 1940 to 1995. The annual reports of the National Reference Centre of Leptospirosis (NRC, Pasteur Institute) show a quite stable annual number of cases, varying from 6 to 18 between 1996 and 2012, depending on the year, with a significant increase from 2013 to 2015, respectively 36, 92 and 67 cases a year. A retrospective study conducted recently on the cases which occurred between 2007 and 2014 with very strict inclusion criteria, identified 72 cases on the territory, among whom 12 (16.7%) severe cases and 3 (4.2%) deaths. The disease affects mainly men (86.1%) aged between 20 and 49 years (63.9%). It is probable that leptospirosis is a neglected disease in the region, due to the absence of quickly available diagnostic tools, the lack of awareness of clinicians on this pathology, and the existence of many other infectious agents with similar clinical presentations during acute episodes (such as malarial, arboviruses, Q fever and Amazonian toxoplasmosis). The implementation of larger studies is necessary to know the true burden of this disease in French Guiana.

Mots-clés : Leptospirose, *Leptospira*, Zoonose, Maladie tropicale négligée, Épidémiologie, Guyane française
// **Keywords:** Leptospirosis, *Leptospira*, Zoonosis, Neglected tropical disease, Epidemiology, French Guiana

Introduction

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries de l'ordre des spirochètes et du genre *Leptospira*. Vingt-deux espèces sont décrites, une trentaine de sérogroupes et plus de 300 sérovars¹. Cette zoonose est particulièrement fréquente en zone intertropicale².

La leptospirose est considérée comme un problème de santé publique en Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna et Polynésie française^{3,4}, à La Réunion et Mayotte^{5,6} et aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique)⁷.

En Guyane, département français d'Amérique situé sur la côte nord-est du continent sud-américain, en région amazonienne, la leptospirose a longtemps été considérée comme anecdotique, bien que des données récentes semblent montrer qu'elle y est probablement plus fréquente qu'admis jusqu'alors⁸. L'objectif de cet article est de faire un état des lieux des connaissances sur la leptospirose en Guyane, sur la base de différents travaux menés par un groupe de travail incluant des chercheurs des Centres hospitaliers (CH) de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, de l'Institut Pasteur de la Guyane et du Centre national de référence de la leptospirose (CNR) à l'Institut Pasteur de Paris. Sont récapitulés ici une revue exhaustive de la littérature ancienne, une analyse des rapports annuels du CNR et une étude rétrospective menée dans les CH de Cayenne et de l'Ouest guyanais.

Données épidémiologiques connues sur la leptospirose humaine en Guyane

Données historiques

La première publication sur un cas de leptospirose en Guyane date de 1940⁹. Les publications ultérieures, entre 1940 et 1980, rapportaient des petites séries de cas, principalement à Cayenne¹⁰⁻¹⁵, puis deux séries de 22 et 11 patients à Saint-Laurent du Maroni, respectivement en 1986 et 1995, dont la dernière concernait exclusivement des femmes enceintes¹⁶⁻¹⁸. Ainsi, entre 1940 et 1995, 72 cas de leptospirose humaine biologiquement confirmés et hospitalisés ont été répertoriés en Guyane⁹. Les femmes y étaient plus fréquemment représentées qu'habituellement retrouvé dans la littérature, avec un sex-ratio homme/femme de 1,8 (30 hommes pour 17 femmes), probablement en raison de la série spécifique de femmes enceintes¹⁶. L'âge médian des patients était de 29 ans (Q25-Q75: 24-39 ; min-max : 3-63 ans). Le sérotype a pu être identifié pour 54 cas, parmi lesquels *Icterohaemorrhagiae* était le plus fréquemment retrouvé (43/54 cas). Cependant, de nombreux autres sérogroupes étaient également rapportés. La létalité était de 14%, avec 7 décès parmi les 50 patients pour lesquels l'information était disponible. L'étude portant sur 11 cas de leptospirose pendant la grossesse relevait plus de 50% de décès fœtaux¹⁶.

Données du CNR

Le CNR de la leptospirose publie chaque année, depuis 1996, un rapport sur le nombre de cas et

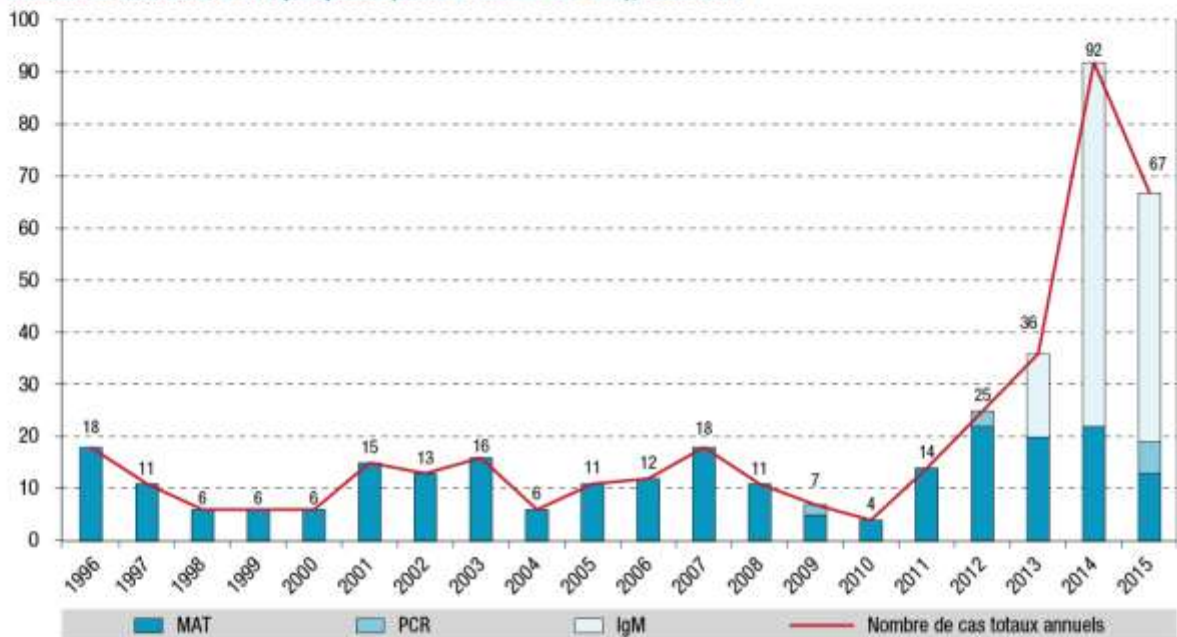
la répartition des espèces et sérogroupes pour chaque département français, outre-mer compris. Les données guyanaises ont été colligées et rapportées au nombre d'habitants fourni par les chiffres du recensement de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Elles indiquent une incidence annuelle relativement stable entre 1996 et 2011, avec un nombre de cas variant, selon les années, de 6 à 18, soit des taux d'incidence de 4 à 10 pour 100 000 habitants par an (figure 1)^{6,19}. Une nette augmentation des cas est observée à partir de 2012, leur nombre annuel passant de 25 en 2012 à 36 en 2013, puis 92 en 2014, soit une incidence annuelle de, respectivement, 11, 15 et 39 pour 100 000 habitants par an. Avec de tels chiffres, la Guyane devient l'un des territoires où l'incidence de la leptospirose est parmi les plus élevées au monde². Cette augmentation de l'incidence est à interpréter à l'aune d'une plus grande disponibilité des techniques diagnostiques, notamment l'envoi plus fréquent pour diagnostic précoce par *Polymerase Chain Reaction* (PCR), réalisée en laboratoire privé en France métropolitaine, et l'utilisation de la technique Elisa IgM, disponible depuis 2012 à l'Institut Pasteur de Guyane. L'augmentation du nombre des cas à partir de 2013 est principalement due à un plus grand nombre de tests positifs en Elisa IgM, non confirmés par MAT (test de micro-agglutination) au CNR. Cette discordance peut être interprétée sous deux angles différents : excès de sensibilité du test IgM ou défaut de sensibilité du test MAT. Ainsi, un titre d'IgM positif ne signe pas le diagnostic de leptospirose car ce test, très sensible, a une spécificité variant de 60% à 82% selon le kit utilisé²⁰. Il existe probablement des phénomènes d'immunité croisée, et une augmentation du titre d'IgM anti-leptospire est observée au cours d'infections telles que la dengue ou la fièvre Q. À l'inverse, le MAT est une technique qui peut être mise en défaut, notamment à la phase précoce, où une augmentation des IgM précède la positivation du MAT. Enfin, cette discordance entre IgM et MAT suggère l'existence de sérogroupes inconnus en Guyane, non détectés par le MAT. Si *Icterohaemorrhagiae* est le sérotype le plus représenté avec 34% des identifications en MAT, 17 autres sérogroupes ont été identifiés depuis 1996, traduisant une grande diversité (figure 2).

Étude rétrospective 2007-2014

Une étude rétrospective transversale multicentrique a été menée sur la période 2007-2014 dans les CH de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, afin de déterminer les particularités épidémiologiques et clinico-biologiques des patients atteints de leptospirose en Guyane²¹. Les patients ont été identifiés à partir des résultats positifs au CNR et au laboratoire Cerba sur la période d'étude, puis les données épidémiologiques et cliniques ont été obtenues en consultant les dossiers médicaux des deux hôpitaux. Les critères d'inclusion ont été très stricts. Les cas potentiels de leptospirose ont été identifiés en combinant les résultats sérologiques (Elisa IgM et MAT) et de biologie moléculaire (PCR) positifs.

Figure 1

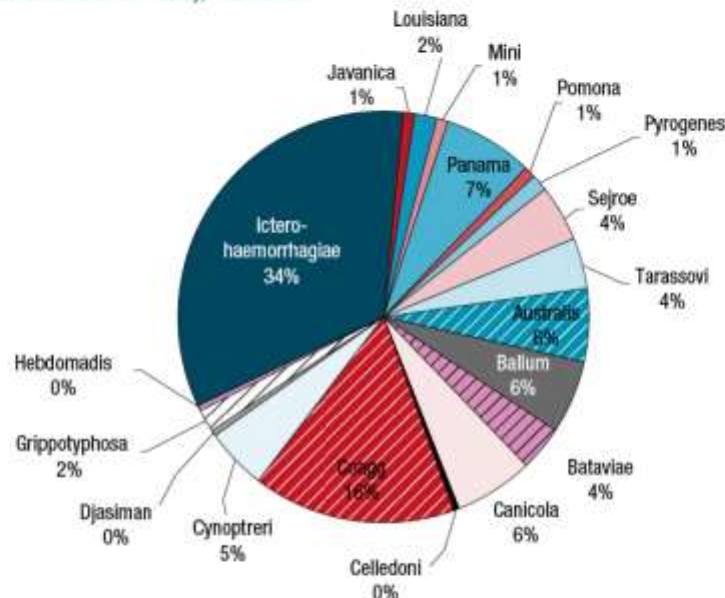
Évolution du nombre de cas annuels de leptospirose en Guyane selon les techniques diagnostiques utilisées par le Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur de Paris), 1996-2015



MAT : Test de microagglutination ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; IgM : diagnostic par sérologie Elisa IgM.
Source : réf [8].

Figure 2

Répartition des sérogroupes et sérovars de *Leptospira* en Guyane, données du Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur de Paris), 1996-2015



Coagg : coagglutinines.
Source : réf [8].

Une sélection de chaque dossier a été réalisée et les cas ont été classés en trois groupes :

- cas certains : PCR positive dans un échantillon biologique, ou séroconversion MAT ≥ 200 , ou séroascension MAT avec multiplication du titre par 4, ou titre MAT ≥ 400 sur au moins un prélèvement ;

- cas probable : Elisa IgM > 800 et titre MAT ≥ 100 sur au moins une sérologie, ou séroconversion IgM avec MAT ≥ 100 sur au moins une sérologie, ou séroconversion MAT avec titre maximal à 100 ;
- ont été exclus les cas peu probables : séroconversion MAT ≤ 100 sans Elisa IgM Pasteur

significatif au CNR et/ou avec un autre diagnostic prouvé, ainsi que les patients pour lesquels aucun dossier médical n'était disponible.

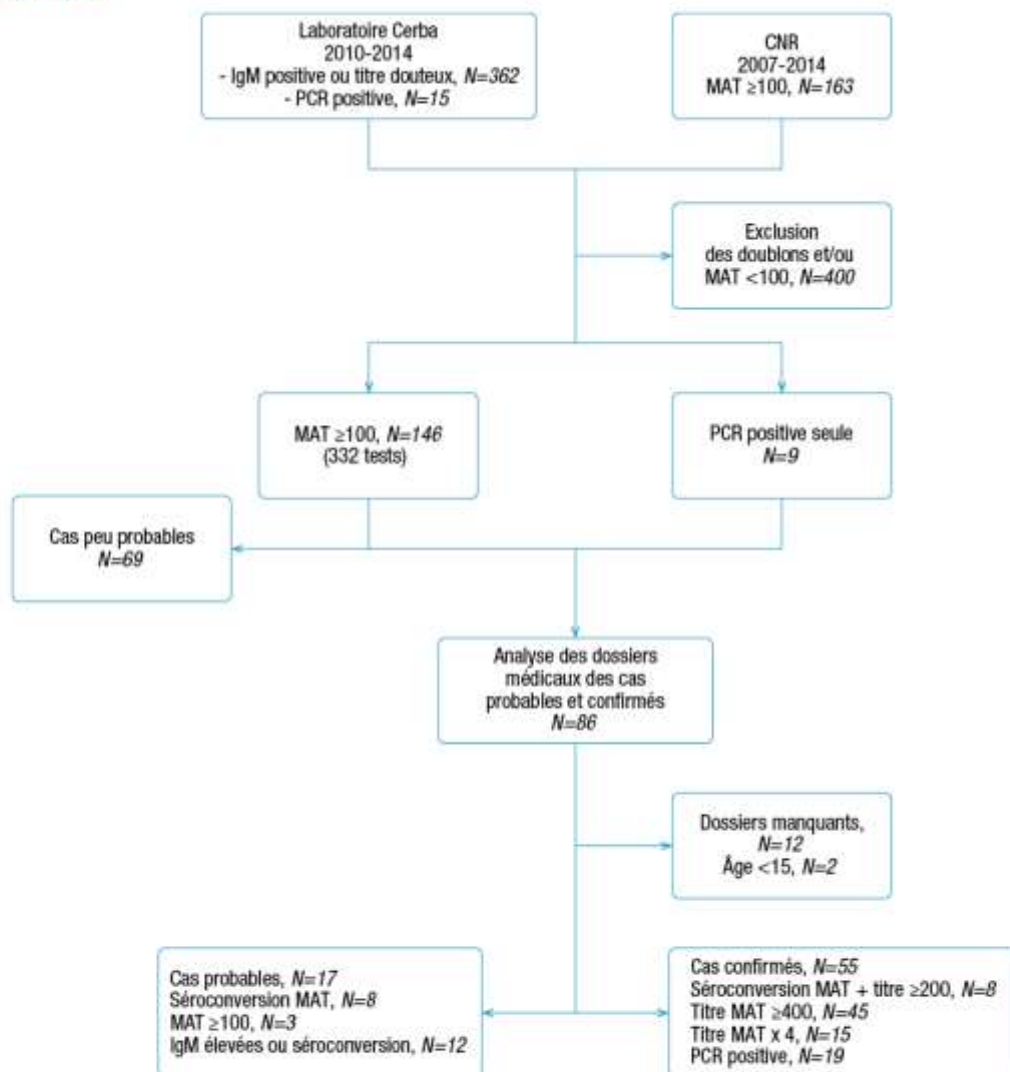
Soixante-douze patients ont été retenus, dont 17 cas probables et 55 cas certains, répartis en 70 patients du CH de Cayenne et 2 du CH de l'Ouest guyanais (figure 3). Le nombre annuel de cas de leptospirose retenus dans cette étude rétrospective est inférieur aux chiffres fournis par le CNR, qui retrouvait pour les années 2012, 2013 et 2014, respectivement 25, 36 et 92 cas, alors que l'étude n'en a retenu, respectivement, que 14, 16 et 12. Cette discordance entre les résultats de l'étude rétrospective et les données publiées par le CNR résulte des critères d'exclusion, très stricts. Cette étude retrouve néanmoins la tendance à l'augmentation du nombre de cas de leptospirose en Guyane, qui peut s'expliquer par une recherche plus systématique de la maladie et par les nouvelles techniques diagnostiques, comme cela

a été observé dans les autres DOM-TOM. Cependant, pour prouver cette augmentation il faut utiliser un titre MAT >400 en zone de forte incidence, un titre test Elisa IgM supérieur à 400 suivi d'un test MAT de confirmation ou mieux la PCR. Or le titre MAT >100 utilisé ici était celui d'une zone de faible incidence.

Parmi ces patients, 62 (86,1%) étaient des hommes (sex-ratio H/F=6,2), d'âge médian 39 ans (Q25-Q75: 29-50,3 ; min-max 16-82) et les patients âgés de 20 à 49 ans représentaient 63,9% des cas (figure 4). Pour les patients pour lesquels les données étaient disponibles, 40/66 (61%) étaient nés à l'étranger et, parmi les 26 nés en France, 9 (14%) étaient nés en métropole et 17 en Guyane ou aux Antilles françaises. Les patients nés au Brésil étaient fortement représentés, avec presque 25% des cas. La majorité des patients résidait à Cayenne et ses environs, soit 45/72 (63%), suivie de Maripasoula (8/72, 11%) et de Saint-Laurent du Maroni (4/72, 6%) (figure 5).

Figure 3

Diagramme de flux de l'étude rétrospective 2007-2014 de cas de leptospirose, hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane



IgM : sérologie Elisa IgM ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; MAT : Test de micro-agglutination ; CNR : Centre national de référence de la leptospirose.

Particularités épidémiologiques de la leptospirose en Guyane

En Guyane française, territoire recouvert à 98% par de la forêt équatoriale²², toutes les conditions sont réunies pour le développement de la leptospirose, notamment un climat caractérisé par des pluies abondantes et des températures élevées toute l'année, la présence de nombreux cours d'eau et des contacts étroits avec les animaux domestiques et la faune sauvage, notamment lors d'activités en pleine nature telles que l'extraction d'or (orpaillage) et les activités scientifiques ou sportives^{23,24}. L'abondance des rongeurs réservoirs de la leptospirose en zone urbaine et la forte croissance démographique urbaine sont des facteurs favorisants supplémentaires²⁴.

Comme justement souligné dès 1940 par Floch et coll., la connaissance de cette infection est directement liée à l'intérêt qu'y porte la communauté médicale ainsi qu'aux moyens diagnostiques disponibles, et la leptospirose est probablement plus fréquente qu'il n'y paraît en Guyane⁹⁻¹¹. Aujourd'hui, la leptospirose est reconnue comme un problème de santé publique majeur aux Antilles françaises, où elle a fait l'objet d'études et de développements techniques locaux, alors qu'elle est toujours considérée comme anecdotique en Guyane, où peu de moyens lui sont dédiés.

Il existe probablement une sous-estimation de l'incidence réelle de la leptospirose en Guyane. Les explications de ce phénomène sont multiples, d'ordre à la fois clinique et microbiologique. En effet, la leptospirose, dans sa forme non sévère, a une présentation clinique souvent aspécifique, associant de la fièvre à des douleurs multiples et, en biologie, un syndrome inflammatoire avec une atteinte rénale et hépatique inconstante et modérée. Les diagnostics différentiels apparaissent particulièrement nombreux en Guyane : paludismes à *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne, arboviroses épidémiques et/ou endémiques (dengue, chikungunya, Zika et arboviroses plus rares telles que les infections par les virus Tonate et Mayaro)²⁵⁻³⁰. La fièvre Q, infection bactérienne due à *Coxiella burnetii*, est le principal diagnostic différentiel de la leptospirose, de par son incidence très élevée en Guyane, probablement la plus élevée au monde, sa présentation pulmonaire dans plus de 90% des cas et ses caractéristiques cliniques et biologiques proches : fièvre, syndrome algique, frissons, absence de point d'appel évident à l'examen clinique et présence fréquente au bilan biologique d'une thrombopénie et d'une élévation de la CRP et des transaminases. Le diagnostic de leptospirose n'est que rarement évoqué par les soignants en première intention du fait d'un possible manque de sensibilisation à cette pathologie, contrairement aux diagnostics cités précédemment et recherchés en routine face à une fièvre. En outre, il est probable que des cas de leptospirose soient traités efficacement par l'antibiothérapie probabiliste devant un tableau infectieux non spécifique d'allure bactérienne.

Si le diagnostic microbiologique du paludisme et de la dengue peut être fait rapidement (frottis sanguin,

antigénémie NS1, tests diagnostiques rapides), il n'en est pas de même pour la leptospirose. La méthode diagnostique de référence à la phase aiguë (<7 jours) est la PCR, qui ne peut être réalisée actuellement dans le département, retardant la réception des résultats. À la phase plus tardive, le diagnostic repose sur un test commercial Elisa IgM, peu spécifique, mais dont le seuil peut être réajusté par les biologistes en fonction de l'épidémiologie locale, et confirmé jusqu'à récemment par MAT. Ce dernier test nécessite souvent d'être répété afin d'évaluer la cinétique du titre des anticorps avant d'affirmer ou non le diagnostic et d'identifier le séro-groupe responsable de l'infection.

Modalités de surveillance et perspectives

La leptospirose n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, les données fournies annuellement par le CNR représentent jusqu'à aujourd'hui l'unique dispositif de surveillance spécifique. Mais avec la multiplication des laboratoires réalisant les examens diagnostiques, notamment la PCR sur le sang et les IgM, passés récemment à la nomenclature (c'est-à-dire remboursés par l'Assurance maladie), et l'exclusion du MAT de la nomenclature, le rendant désormais à la charge du patient, les prélèvements seront envoyés de façon beaucoup moins systématique au CNR dont les données annuelles seront de moins en moins représentatives de la véritable incidence de la maladie.

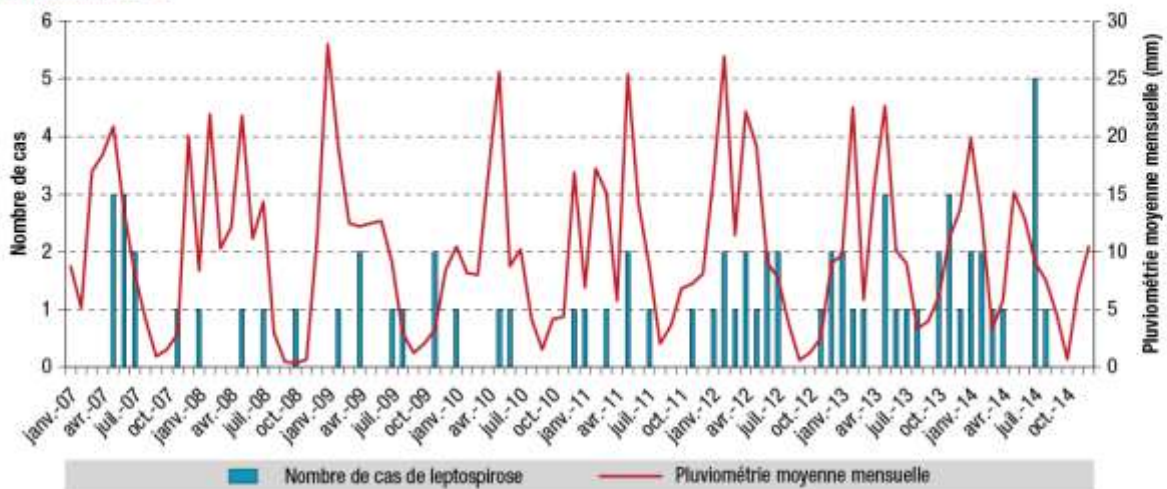
Une étape essentielle pour bien estimer l'incidence de la maladie et pour un diagnostic rapide et optimal des patients est la disponibilité immédiate d'outils diagnostiques, notamment de la PCR, sur le département. Des acteurs de santé locaux et nationaux sont désormais impliqués dans plusieurs projets visant à améliorer la connaissance de la leptospirose et de son incidence en Guyane. Ils permettront de mettre en place un système de surveillance actif et pérenne. ■

Références

- [1] Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. EMC – Maladies infectieuses. 2012;9(1):1-12 [Article 8-039-Q-10].
- [2] Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003898.
- [3] Berlioz-Arthaud A, Merien F, Baranton G. Bilan de cinq années de surveillance biologique de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005). Bull Soc Pathol Exot. 2007;100(2):133-8.
- [4] Coudert C, Beau F, Berlioz-Arthaud A, Melix G, Devaud F, Boyeau E, et al. La leptospirose humaine en Polynésie française : aspects épidémiologiques, cliniques et bactériologiques. Med Trop. 2007;67(2):137-44.
- [5] Pages F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillere N, Jaffar-Bandjee MC, et al. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(1):968-82.
- [6] Desvars A, Michault A, Bourhy P. Leptospirosis in the western Indian Ocean islands: what is known so far? Vet Res. 2013;44:80.

Figure 6

Courbe de survenue des cas au cours de l'étude rétrospective et pluviométrie mensuelle moyenne entre janvier 2007 et décembre 2014



Source : Station météo, aéroport Félix Éboué de Cayenne, Météo-France.

Figure 7

Répartition annuelle des cas de leptospirose et moyenne de la pluviométrie mensuelle entre 2007 et 2014



Source : Station météo, aéroport Félix Éboué de Cayenne, Météo-France.

rapportée dans 79% des cas (23/29), notamment la baignade en rivière forestière (13/16), la proximité de rongeurs avec le domicile (13/20), le jardinage (7/9) et les travaux d'entretien extérieurs (7/9).

Parmi les 72 cas identifiés, 62 (86%) avaient été pris en charge en hospitalisation, dont 12 (17%) en réanimation, avec des critères de gravité habituellement reconnus dans la littérature (utilisation d'amines vasopressives et/ou ventilation mécanique et/ou nécessité d'une épuration extra-rénale). Parmi les autres atteintes sévères, on notait une hépatite fulminante dans 2 cas (3%) et un syndrome

hémorragique majeur dans 2 cas (3%). L'atteinte pulmonaire était fréquente : les patients rapportaient de la toux dans 47% (32/70) des cas, une anomalie à l'auscultation était retrouvée dans 27% (19/71) des cas et une anomalie parenchymateuse était retrouvée chez 23 (36%) des 64 patients ayant bénéficié d'une radiographie thoracique. Trois personnes (4%) étaient décédées. Le diagnostic de leptospirose n'était évoqué à la prise en charge initiale que chez 14 patients, soit 20% des cas, mais 56 patients (78%) avaient reçu une antibiothérapie initiale, dont 85% par β -lactamines.

Figure 4

Répartition selon la catégorie d'âge et le genre des 72 cas issus de l'étude rétrospective des hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane, 2007-2014

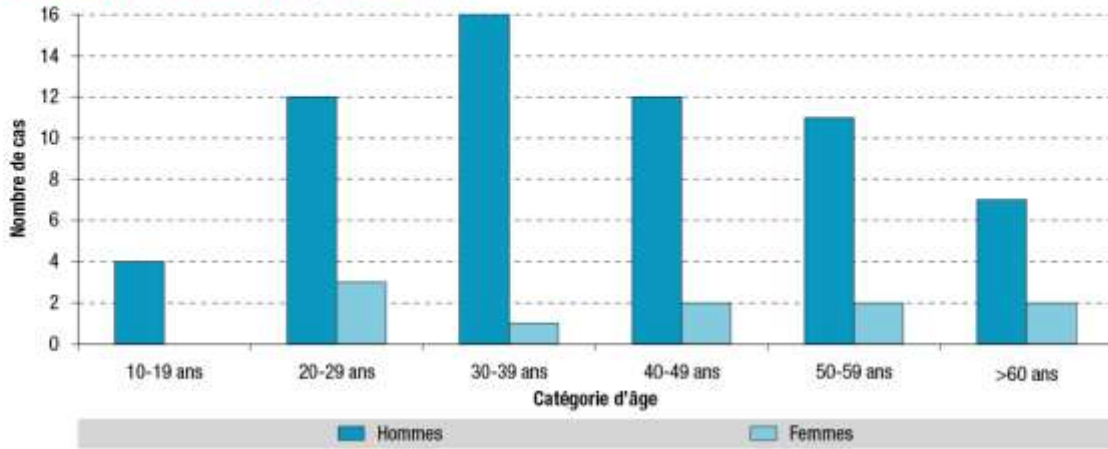


Figure 5

Lieu de domicile déclaré des 72 patients pris en charge dans les hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane, sur la période de l'étude rétrospective 2007-2014



La répartition annuelle des cas était fortement et positivement corrélée à la pluviométrie (coefficient de corrélation de Spearman $\rho=0,287$, $p=0,0046$) (figures 6 et 7). Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les facteurs d'exposition étaient rarement disponibles. Cependant, une activité professionnelle à risque était retrouvée dans 64% (31/48) des cas,

notamment l'orpaillage⁽¹⁾ (12/31) et les travaux publics (7/31). Une activité extraprofessionnelle à risque était

⁽¹⁾ L'exploitation de l'or en Guyane est principalement celle de l'or alluvial, c'est-à-dire provenant des sédiments issus de l'érosion de la roche contenant originellement ce métal précieux, qui expose les orpailleurs à un contact permanent avec l'eau des rivières amazoniennes.

- [7] Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, *et al.* Underestimation of leptospirosis incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(4):e0004668.
- [8] Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, *et al.* La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes : état des connaissances en 2016. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017; (sous presse).
- [9] Floch H, Goerger P, Tasque P. La spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 1940;33(1):42-9.
- [10] Tisseuil J. Contribution à l'étude de la spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 1941;34(2):164-7.
- [11] Duchassin M, Lataste-Dorolle C, Silverie CR. Indice d'infection par *L. icterohaemorrhagiae* du rat de Cayenne. Quelques aspects épidémiologiques des leptospiroses en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1965;58(2):170-6.
- [12] Floch H, Taillefer-Grimaldi J, de Lajudie P. Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini.* 1946;(129):1-9.
- [13] Floch H, Taillefer-Grimaldi J. Cinq autres observations de leptospirose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini.* 1946;(141):1-4.
- [14] Mailloux A. Les leptospiroses humaines dans les D.O.M. – T.O.M. 10 années de bilans immunologiques (1970-1979). *Bull Soc Pathol Exot.* 1980;73(3):229-38.
- [15] Mailloux M. Sur un cas de leptospirose humaine à Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane Française). *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1973;66(2):269-72.
- [16] Carles G, Montoya E, Joly F, Peneau C. Leptospiroses et grossesse : étude de 11 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1995;24(4):418-21.
- [17] Joly F, Ryner P, Carles G, editors. Les leptospiroses en Guyane Française : aspect épidémiologique et diagnostique, à propos de 22 cas en pathologie humaine. XX^e congrès international des médecins de langue française de l'hémisphère américain; 1986; Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.
- [18] Ryner P. La leptospirose dans la région de Saint-Laurent du Maroni (Guyane Française). Étude des 18 cas relevés entre 1979 et 1984 [Diplôme d'état de docteur en médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux II; 1986.
- [19] Centre national de référence de la leptospirose. Rapport annuel d'activité. Année d'exercice 2013. Paris: Institut Pasteur; 2014. 79 p. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [20] Trombert-Paolantoni S, Thomas P, Hermet F, Clairet V, Litou N, Maury L. Dépistage de la Leptospirose : performance de la trousse Sérion Elisa classic Leptospira IgM[®]. *Pathol Biol.* 2010;58(1):95-9.
- [21] Le Turnier P, Epelboin L, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, *et al.* 0368. Human leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014). 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 9-12 April 2016, Amsterdam, Netherlands.
- [22] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Global Forest Resources Assessment. Main Report. Rome: FAO Forestry Paper 163; 2010. 376 p. <http://www.fao.org/docrep/013/i1757e/i1757e.pdf>.
- [23] Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, Forget PM, DeDijn BP. Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio.* 2007;36(8):661-70.
- [24] De Thoisy B, Richard-Hansen C, Gogouillon B, Joubert P, Obstancias J, Winterton P, *et al.* Rapid evaluation of threats to biodiversity: human footprint score and large vertebrate species responses in French Guiana. *Biodivers Conserv.* 2010;19(6):1567-84.
- [25] Epelboin L, Chroboczek T, Mosnier E, Abboud P, Adenis A, Blanchet D, *et al.* L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2016;31(4):136-68. <https://hal-univ-guyane.archives-ouvertes.fr/inserm-01407150/document>
- [26] Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, *et al.* Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):67-74.
- [27] Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, *et al.* Q fever in French Guiana: Tip of the iceberg or epidemiological exception? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004598.
- [28] Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, *et al.* Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9): e2420.
- [29] Mutricy R, Epelboin L, Martinez-Lorenzi E, Calciatti E, Matheus S, Blanchet D, *et al.* Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. *Med Mal Infect.* 2016;46(4 Suppl 1):107.
- [30] Mutricy R, Epelboin L, Mosnier E, Matheus S, Djossou F, Rousset D. Caractéristiques clinico-biologiques d'une arbovirose méconnue en Guyane française : le virus Mayaro. *Med Mal Infect.* 2016;46(4 Suppl 1):106

Citer cet article

Epelboin L, Le Turnier P, Picardeau M, Schaub R, Petit-Sinturel M, Villemant N, *et al.* La leptospirose humaine en Guyane : état des connaissances et perspectives. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(8-9):168-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_6.html

9.3. Epidemiology of human leptospirosis in French Guiana (2007-2014), a cross-sectional study

Cet article, soumis au premier semestre 2017 à Eurosurveillance, est co-écrit en premier auteur par Paul Le Turnier, interne de médecine interne et maladies infectieuses du CHU de Nantes venu faire un semestre dans le service. Il s'agit d'une étude rétrospective à la fois épidémiologique et écologique transversale sur les cas de leptospirose humaine diagnostiqués entre 2007 et 2014 dans les centres hospitaliers Andrée Rosemon de Cayenne et Franck Joly de Saint Laurent du Maroni. Le nombre de cas identifié y est beaucoup plus faible que celui rapporté par le CNR sur la même période, quoi que les cas soient identifiés à partir de cette même base de données, car les critères d'inclusion microbiologiques sont très stricts. Cet article fournit également des données climatiques avec établissement d'une corrélation entre pluviométrie, humidité et survenue des cas de leptospirose, et montre une répartition diffuse des cas sur tout le territoire guyanais, tant le littoral que l'intérieur. Cette étude a fait l'objet de communications orales et affichées dans plusieurs réunions scientifiques, régionales, nationales et internationales (cf annexe) : 4èmes Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles Guyane, novembre 2015, Fort-de-France, Martinique; 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) juin 2016, Lille, France et 26ème European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), avril 2016, Amsterdam, Pays-Bas (Le Turnier, Epelboin et al. 2015, Le Turnier, Epelboin et al. 2016, Le Turnier, Epelboin et al. 2016).

Eurosurveillance

Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana, 2007-2014 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	eurosurveillance-D-17-00437
Full Title:	Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana, 2007-2014
Article Type:	Research
Keywords:	French Guiana; Zoonosis; leptospirosis; epidemiology; waterborne infections; serogroup
Corresponding Author:	Paul Le Turnier Centre Hospitalier Universitaire de Nantes FRANCE
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Universitaire de Nantes
First Author:	Paul Le Turnier
Order of Authors:	Paul Le Turnier Emilie Mosnier Roxane Schaub Pascale Bourhy Anne Jolivet Claire Cropet Nicolas Villemant Sabine Trombert-Paolantoni Alain Berlioz-Arthaud Mathieu Nacher Magalie Demar Mathieu Picardeau Félix Djossou Loic Epelboin
Abstract:	<p>Leptospirosis has been barely studied in the Guiana shield region, South America. This study aimed to describe epidemiologic features of human leptospirosis in French Guiana (FG). A cross sectional study was conducted in the two main hospitals of FG, 2007-2014. Cases were retrospectively identified with Microscopic Agglutination Test (MAT) and/or ELISA IgM serodiagnosis and PCR. Among 72 included patients, twelve were severe. Median age was 39 years, M/F sex ratio 6.2, and lethality rate 4.2 %. The monthly distribution of cases was positively correlated with rainfall and moisture. A professional exposure factor was frequently identified (gold mining and construction as the most frequent). Among 16 different serogroups identified by MAT, Icterohaemorrhagiae was the most frequent (38.0%). The diversity of serogroups suggests a complex environmental reservoir that requires field investigations. Only 20% of patients were suspected as leptospirosis on hospital admission, supporting a need for information to local physicians.</p>
Suggested Reviewers:	Walter Lilienbaum, PhD Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brazil mipwalt@vm.uff.br Dr Lilienbaum is an expert in leptospirosis field in Brazil. Patrice Hochedez, MD Centre Hospitalier Universitaire Fort-de-France, Fort-de-France, Martinique, France patrick.hochedez@chu-fortdefrance.fr

	Dr Hochedez is a specialist on leptospirosis especially in french ultramarine regions.
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Word count of the text	3174
Has informed consent has been obtained from persons whose details are described in your manuscript (or from the persons' guardians) that this information may be published?	Not relevant
If the answer to the above question is no, explain here why informed consent was not obtained.	
Do you have any conflicts of interest regarding your manuscript? If yes, please specify. If no, enter 'None'.	none
Please copy/paste your covering letter here.	<p>Dear Editor,</p> <p>Leptospirosis is an infectious disease associated to a potentially high morbidity and mortality. It has been considered as a major health problem in several world regions particularly in tropical areas. However, it has been barely studied in the Guiana shield region, South America and especially in French Guiana despite a potentially favourable environment (Amazonian forest, rainy tropical climate). This study aimed to describe for the first time the epidemiologic features of human leptospirosis in French Guiana (FG).</p> <p>We conducted a 7 years retrospective study in the two main hospitals of French Guiana to determine epidemiological features of human leptospirosis. Seventy-two cases were included with serodiagnostic and PCR results. The epidemiological results and the analysis of associated climatic factors are presented here. We identified a potential role for professional exposure to <i>Leptospira</i>. Rainfall and moisture positively correlated to the occurrence of cases. We also identified an important diversity of <i>Leptospira</i> serogroups which could suggest a complex animal reservoir in the context of tropical forest (covering more than 95% of the country surface). A low degree of clinical suspicion was also demonstrated suggesting a potential underestimation of the disease and a need for local actions and surveillance implantation.</p> <p>In behalf of the co-authors, we state that this manuscript is not currently submitted elsewhere for publication and has not been previously published. No previous publication was done from the results of this study, nor in electronic form. Preliminary results were orally presented in ECCMID (Amsterdam – 2016).</p> <p>For the preparation of the manuscript, we have paid attention to the instructions to authors, as well as the "uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" from ICMJE. All the named authors have contributed to, have seen, and have approved the definitive version of the manuscript. We propose this article for "research" category but were are disposed to make its format evolve in response to editors or reviewers comments.</p> <p>Thank you in advance for your attention to this paper</p> <p>Yours sincerely,</p> <p>Paul Le Turnier Dr Loic Epelboin</p>
Please copy/paste here the authors' names and affiliations, in the format for	Paul Le Turnier ¹ , Emilie Mosnier ^{1,2,3} , Roxane Schaub ^{2,4} , Pascale Bourhy ⁵ , Anne Jolivet ⁶ , Claire Cropet ⁴ , Nicolas Villemant ⁷ , Sabine Trombert-Paolantoni ⁸ , Alain

<p>publication. The first name of each author should be given in full (i.e. an initial should not be given). Where a collective author is included (e.g. a working group or disease-specific network) and if the persons comprising the group are to be included at the end of the article, please list each person here. The contribution of the collective author should be stated in the relevant section.</p>	<p>Berlioz-Arthaud⁹, Mathieu Nacher^{2,4}, Magalie Demar^{1,2,10}, Mathieu Picardeau⁵, Félix Djossou^{1,2}, Loïc Epelboin^{1,2} 1. Infectious and Tropical Diseases Department, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, F-97300 Cayenne, French Guiana 2. Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, French Guiana 3. Centres Délocalisés de Prévention et de Soins; Centre hospitalier Andrée Rosemon, F-97300 Cayenne, French Guiana 4. Centre d'Investigation Clinique, CIC INSERM 1424, Centre hospitalier Andrée Rosemon, F-97300 Cayenne, French Guiana 5. Institut Pasteur, French National Reference Center for Leptospirosis, Paris, France 6. Public Health Department, Centre Hospitalier Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, French Guiana 7. La Sorbonne, Paris I University, Paris, France 8. Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise, France 9. Parasitology Department, Centre hospitalier Andrée Rosemon, F-97300 Cayenne, French Guiana 10. Institut Pasteur of Cayenne, Cayenne, French Guiana</p>
<p>Authors' contributions: the contribution of each author to the article, including collective author if applicable, should be described here. This information will appear at the end of the published article.</p>	<p>All authors contributed to the research article and approved the final version. Contributions of authors: PLT, LE, contributed to study design, analysed the data and drafted the manuscript. FD, EM, RS contributed to study design and reviewed the manuscript. MP, PB, STP, ABA and AJ contributed to provide diagnostic data and manuscript review. MD, MN, MP provided expert review of the manuscript. CC, RS contributed to analyse the climatic data and reviewed the manuscript. NV provided the map.</p>
<p>Please include any acknowledgements here. You may acknowledge anyone who has helped you with any aspect of the report, but it is always the corresponding author's responsibility to obtain permission from anyone being acknowledged. A statement on funding for the work described in the manuscript should be included.</p>	<p>We thank Anne Terraz at the Département d'Information Médicale of the Cayenne Hospital and Rachida Boukhari at the Service de Bactériologie of the Centre hospitalier Franck Joly, for their help in the data collecting.</p>
<p>Manuscript Classifications:</p>	<p>French Guiana; waterborne infections; emerging or re-emerging diseases; leptospirosis; zoonoses; epidemiology</p>
<p>Author Comments:</p>	



La leptospirose en Guyane française : 1^{ère} étude transversale multicentrique 2007-2014



Le Turnier P¹, Epelboin L¹, Mosnier E¹, Schaub R¹, Jolivet A², Berlioz-Arthaud A³, Bourhy P⁴, Picardeau M⁴, Demar M¹, Djossou F¹

(1) Centre Hospitalier Cayenne ; (2) Centre Hospitalier Ouest Guyanais St Laurent du Maroni; (3) Institut Pasteur de Guyane Cayenne Guyane Française; (4) Institut Pasteur CNR Leptospirose Paris

Introduction

La leptospirose est une zoonose cosmopolite avec une présentation clinique parfois aspécifique et une mortalité variable entre 1 et 20%. Son incidence mondiale augmente. Les travaux sur la leptospirose en Guyane Française (GF) sont anciens et parcellaires.

Objectif : Faire un état des lieux de la leptospirose en GF en décrivant sa présentation au niveau clinique, biologique, radiologique et évolutif.

Matériels et méthodes

Etude **transversale** Période d'étude: **2007 à 2014**
Multicentrique: CH Cayenne et St Laurent du Maroni
Screening des patients avec demande de diagnostic biologique de leptospirose (sérologie, PCR)
Analyse rétrospective des dossiers médicaux et appel par téléphone pour compléter les données manquantes
Recueil standardisé puis anonymisé.
Validation par comité d'éthique local.

Classification des cas

- confirmés:** PCR positive (sang, urine, LCR), séroconversion en Microscopic Agglutination Test (MAT) ≥ 200 , séroascension MAT ≥ 4 fois sur 2 échantillons ou MAT ≥ 400 .
- probables:** MAT = 200, MAT = 100 avec séroconversion, MAT = 100 avec séroconversion en IgM ou titre IgM ≥ 800 .
- exclus:** MAT = 100 (positif) sans ascension entre 2 échantillons ou sans IgM significatif ou avec autre diagnostic prouvé (possible cicatrice sérologique)

Résultats

- 72 patients inclus sur période d'étude (7 ans) (cf flow chart)
- Age médian = 39 ans extrêmes : 16-82
- Sex ratio H/F=6,2.
- Taux d'incidence = 4,1/10⁵ habitants/an (rapportée / pop GF)
- A l'admission** (fig 2):
 - Clinique (fig. 2): **syndrome algo fébrile fréquent**, fréquence des signes respiratoires (35%) ou digestifs aspécifiques
 - Biologie (fig. 3) : marqueurs inflammatoires, thrombopénie, cytolysse modérée (40%), peu d'ictère, Insuff rénale aigue (43%)
 - Radiologie: Cliché thoracique anormal dans 48% des cas

- Suspicion de leptospirose initialement dans seulement 20 % des cas**
- 62 (81%) hospitalisations, **12 (17%) en réanimation**
- Antibiothérapie dans 56 (78%) cas; β -lactamines dans > 85% des cas
- Mortalité hospitalière = 4% (3 cas)**
- Exposition professionnelle potentielle dans 65% (31/48)** : orpillage en forêt (12/48) ; Bâtiment et Travaux Publics (7/48)
- Séjour en forêt , contact avec des rongeurs et baignade en rivière retrouvés dans respectivement 23, 13 et 13 cas
- Sérogroupe présumés infectants variés**, Icterohaemorrhagie le + fréquent (cf fig 4)

Figure 1. Flow Chart de l'étude

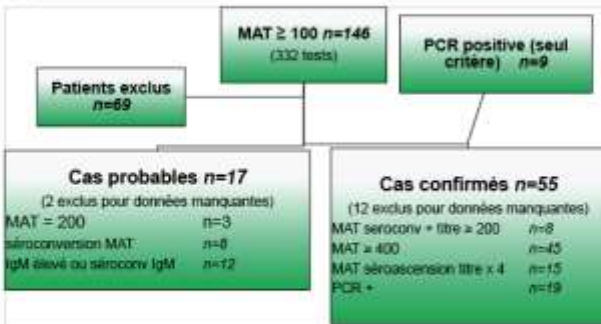


Figure 4. Sérogroupe identifiés en MAT (n=50)

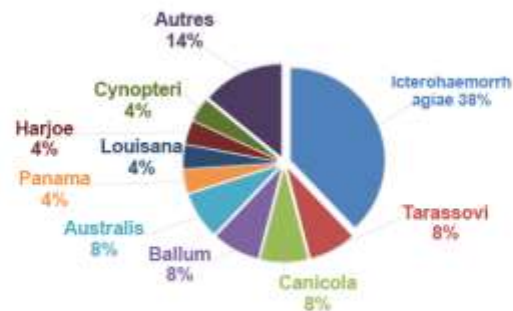


Figure 2. Signes cliniques des cas de leptospirose à l'admission

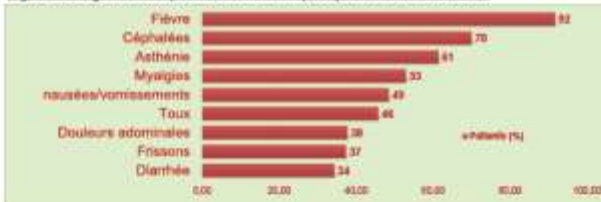


Figure 3. Biologie des cas de leptospirose à l'admission



Discussion/Conclusion

- 1^{ère} étude multicentrique sur la leptospirose en GF : présentation initiale aspécifique (diagnostic différentiel vs arbovirose difficile)
- Sévérité certaine avec > 15 % d'hospitalisations en réanimation
- Incidence relativement faible vs Antilles (> 60/10⁵ hab/an, Cassadou *et al.* Plos NTD 2016) mais critères de définition des cas stricts, sous-estimation des cliniciens, manque de moyens diagnostiques (absence de PCR sur place)
- Diversité des sérogroupe → réservoir animal à définir (rôle du biotope tropical sauvage?)
- Autres études nécessaires pour évaluer l'incidence, les facteurs pronostics et prédictifs de la leptospirose.



9.4. Predictors of severe leptospirosis: a cross-sectional study in French Guiana, 2007-2014

Cet article est une étude ancillaire de l'étude épidémiologique présentée au chapitre précédent. Elle s'intéresse plus précisément aux formes graves de leptospirose ainsi qu'à ses facteurs prédictifs à l'arrivée aux urgences. Cette étude a été présentée aux 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) juin 2016 sous forme d'une communication affichée. Initialement rédigée sous la forme d'un article original de 3000 mots, elle a finalement été soumise sous la forme d'une correspondance dans le journal *Intensive Care Medicine* (impact factor = Impact factor 2017 = 12.015), soit 500 mots, 5 références et 1 tableau. Des modifications substantielles ont été demandées, transformant complètement l'étude initiale. La version initiale est présentée ici ainsi que le poster présenté en 2016 aux Journées nationales d'Infectiologie de Lille.

Title: Epidemiology of Human leptospirosis in French Guiana (2007-2014), a retrospective study.

Authors:

Paul Le Turnier¹, Emilie Mosnier, Roxane Schaub, Pascale Bourhy, Anne Jolivet, Claire Cropet, Nicolas Villemant, Sabine Trombert-Paolantoni, Alain Berlioz-Arthaud, Mathieu Nacher, Magalie Demar, Mathieu Picardeau, Félix Djossou, and Loïc Epelboin

Author affiliations :

Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana (P. Le Turnier, E. Mosnier, R. Schaub, C. Cropet, M. Nacher, M. Demar, F. Djossou, L. Epelboin) ; Centre hospitalier Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, French Guiana (A. Jolivet) ; Institut Pasteur, Cayenne, French Guiana (A. Berlioz-Arthaud) ; Institut Pasteur, Paris, France (P. Bourhy, M. Picardeau) ; Université des Antilles et de la Guyane, Cayenne, French Guiana (E. Mosnier, M. Nacher, M. Demar, F. Djossou, L. Epelboin) ; Laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise, France (S. Trombert-Paolantoni) ; Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, Paris, France (N. Villemant)

Background

Leptospirosis is a worldwide zoonotic disease caused by bacteria of the order of spirochetes genus *Leptospira* spp. Humans may be contaminated by direct or indirect contact with infected rodent-urine, generally in close relation with aquatic environment. Whether the infection is reported worldwide, the burden of leptospirosis is particularly high in tropical areas, where warm temperature and humidity are favorable for its development in the ambient environment, and where endemic cases are common. Its incidence has been recently reevaluated and it is estimated that there are 1.03 million cases (95% CI 434,000–1,750,000) and 58,900 deaths (95% CI 23,800–95,900) due to leptospirosis worldwide each year (Costa, Hagan et al. 2015). The highest estimates of disease morbidity and mortality were observed in tropical areas such as regions of South and Southeast Asia, Oceania, Caribbean, Andean, Central, and Tropical Latin America, and East Sub-Saharan Africa. Thus, it is admitted as the most widespread zoonosis worldwide and an emerging and neglected infectious tropical disease in many developing countries (Tubiana, Mikulski et al. 2013).

French Guiana is a French territory located on the North-Eastern coast of the South American continent where than 95% of the surface is covered by the Amazonian rain forest and where about 230,000 inhabitants live (Food and Agriculture Organization of the United Nations 2010). The animal and vegetal biodiversity is considered as one of the highest in the world. Unlike the French Caribbean, leptospirosis was considered as rare in French Guiana, but recent data indicate that it is probably misdiagnosed and it is more frequent than suspected before (Epelboin, Bourhy et al. 2017). The average number of cases was quite stable between 1996 and 2012 with a number of cases between 4 and 18 per year, but since then it has progressively increased to 90 cases per year (Epelboin, Bourhy et al. 2017).

Leptospirosis has a broad spectrum of clinical presentations sometimes limited to mild fever with diffuse pains, difficult to differentiate from other acute febrile diseases present here, such as Q fever, influenza, arboviruses or malaria (Epelboin, Chesnais et al. 2012, Epelboin, Boullé et al. 2013). Severe manifestations occur in 5–15% of human infections and are: i) Weil's syndrome (a triad of jaundice, hemorrhage and acute renal failure) and severe pulmonary hemorrhage syndrome (SPHS) (Tubiana, Mikulski et al. 2013). Prompt triage of high-risk patients is critical because complications require intensive care, specific treatment and monitoring.

The objective of our study was to determine, on admission, the factors associated with the evolution towards a severe form.

Material and Methods

Study design

An ancillary study was performed after cross-sectional retrospective study conducted in the two main hospitals of French Guiana from 1st January of 2007 to 30th September 2014 to describe the main aspects the local epidemiology of leptospirosis.

Study population

Patients supported in the two main hospitals of French Guiana, Centre Hospitalier André Rosemon of Cayenne and Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais of Saint Laurent du Maroni with a suspected case of leptospirosis were closely screened (Figure 1). The suspicion of *Leptospira* infection relied on a compatible clinical presentation and a request for leptospirosis biological diagnosis. Patients were identified according to different sources. Positive biological diagnosis of leptospirosis were obtained from the private laboratory Laboratoire Cerba (Cergy, France), for *Leptospira* Polymerase Chain Reaction and anti-*Leptospira* IgM, and from the French National Reference Center for Leptospirosis (FNRCL) database (Pasteur Institute, Paris, France) for IgM and Microscopic agglutination test (MAT). FNRCL database started from 2007 whereas Cerba laboratory database only started from 2010.

Inclusion criteria

A confirmed leptospirosis case was defined as

- a positive PCR in blood, urine, cerebrospinal fluid or biopsy
- and/or MAT seroconversion with a MAT titer superior or equal to 200
- and/or a fourfold increase of the MAT titer for paired sera
- and/or a MAT titer superior or equal to 400.

Probable leptospirosis cases didn't match the previous criteria but had at least one serology with a MAT titer equal to 200 and/or a positive MAT titer (=100) with or without MAT seroconversion with IgM seroconversion in screening test before 2009 or a significant positive IgM titer (≥ 80) at the FNRCL after 2009.

Leptospirosis initial suspicion was considered if it was clearly written in the medical chart on patient admission.

The presumptive infecting serogroup was defined by the highest MAT titer detectable in the latest serum sample. If MAT titers were equal for different serogroups, the presumptive infecting serogroup was undetermined.

Exclusion criteria

Exclusion criteria were: cases with no available clinical information, age < 15 years, MAT titers equal to 100 with no increasing titer between two paired sera, or no significant positive IgM in the FNRCL database.

Data collection and definition of severity

A standardized form was completed retrospectively collect medical data from medical files including demographic, clinical, biological, radiological, bacteriological data at admission?, and outcome data.

Cases were then separated into two groups: severe cases and non severe cases. Severe leptospirosis was defined by the presence of at least one of the following criteria: acute renal failure requiring dialysis, shock treated with vasopressor agents and respiratory distress needing mechanical ventilation, or death during hospitalization, after the simplification of the various criteria used in the medical literature (table 1)(Dupont, Dupont-Perdrizet et al. 1997, Daher, Zanetta et al. 1999, Doudier, Garcia et al. 2006, Spichler, Vilaca et al. 2008, Tubiana, Mikulski et al. 2013, Hochedez, Theodose et al. 2015, Daher, Soares et al. 2016)

Non severe cases were defined as outpatients or patients hospitalized for milder forms of leptospirosis that presented none of the complications listed above.

Statistical analysis

The continuous variables were described using median and interquartile range, and compared using the Mann-Whitney test. The continuous variables of interest were categorized following the laboratory cut-off values, or published values. Some variables were obtained: the variable birth abroad was defined for a person born in a foreign country and a job at risk was constituted by jobs with regular contact with animals, or water such as gold lining, building, veterinary, forest commando soldiers, gardening.

They generally were dichotomized because of the small sample size. Oliguria was defined as a urine output less than 400 mL daily. The severe forms were compared to non-severe forms in bivariate analysis by bivariate logistic regression to identify the variables significantly associated with severe forms. Variables with >10% missing data were excluded a priori from multivariate analysis. All variables with a p value of <0.20 in the bivariate analysis were entered into a multivariate logistic regression with a backward approach; the significance level was set at p< .05. Adjusted odds ratios (ORa) are presented with 95% confidence intervals (CIs).

An analysis of the performance (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values) of the biological variables obtained in multivariate analysis and the association of these criteria was conducted in order to argue their interest in the early diagnosis of severity. The area under the curve (AUC) was calculated for each one to evaluate the more accurate association.

Statistical analyses were performed by using Stata software version 12 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Ethics

Phone calls were made, when possible, to complete the missing data and obtain the oral consent of the patients. Patients' medical records were then retrospectively reviewed, and all data collected were anonymized in standardized forms according to procedures of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL the French information protection commission). Medical files of

both hospitals were declared to the CNIL, number of authorization 2068308. The study was approved by the ethical comity of the hospital of Cayenne.

Results

During the almost eight-year study period, 72 patients were included, among whom, 55 (76.4%) were confirmed cases and 17 (23.6%) were probable. Twelve patients met the criteria for severe cases (2 probable and 10 confirmed cases) : requiring dialysis (n=7), mechanical ventilation (n=9), and/or vasoactive drugs (n=10). Two severe complications were also described in patients but not included in the severe forms because they didn't meet the ICU inclusion criteria: fulminant hepatic failure (n=2 ; 2.7%) and major hemorrhage (n=2 ; 2.7%). Three deaths were reported during the study period, representing a lethality rate of $3/72 = 4.2\%$ (CI95% : -0.6-8.9%).

Anamnestic and clinical variables	Not severe (n=60) N (%)	Severe (n=12) N (%)	OR	IC 95%	p
Male gender	51/60 (85)	11/12 (91.7)	-	-	0.54
Age (median/IQ)	36.5 (29-50)	41.5 (36.0-57.5)	-	-	0.15
Age ≥ 60 yo	6/60 (10.0)	3/12 (25.0)	-	-	0.15
Time between first symptoms and biological diagnosis >5 days	14/55 (25.5)	3/10 (30.0)	-	-	0.76
Birth abroad*	43/54 (79.6)	10/12 (83.3)	-	-	0.77
At risk job**	23/39 (58.9)	8/9 (88.9)	-	-	0.09
Diagnosis of leptospirosis initially suspected by physician	12/54 (22.2)	2/12 (16.7)	-	-	0.67
Antibiotherapy prior to first emergency room admission	7/54 (13.0)	1/12 (8.3)	-	-	0.66
Antibiotic regimen in the emergency room	44/57 (82.6)	12/12 (100.0)	-	-	0.07
Underlying comorbidities [§]	11/58 (19.0)	3/11 (27.3)	-	-	0.53
Headache	44/58 (75.9)	5/12 (41.7)	0.23	0.50-1.00	0.019
Diarrhea	16/58 (27.6)	8/12 (66.7)	5.3	1.2-26.5	0.009
Jaundice	8/56 (14.3)	3/12 (25.0)	-	-	0.36
Muscle pains	29/58 (50.0)	8/12 (66.7)	-	-	0.29
Nausea or vomiting	28/56 (50.0)	5/12 (41.7)	-	-	0.6
Oliguria	1/10 (10.0)	5/8 (62.5)	15	0.9-785.6	0.019
Bleeding signs	2/53 (3.8)	2/12 (16.7)	5.1	0.32-75.4	0.093
SBP < 90 mmHg	1/52 (1.9)	3/12 (25)	17	1.1-908.9	0.003
T° ≥ 38.5°C	34/55 (61.8)	6/12 (50.0)	-	-	0.45
Pulse > 90 /min	35/52 (67.3)	11/12 (91.7)	5.3	0.65-243.2	0.091
Pulmonary auscultation abnormalities	16/59 (27.1)	3/12 (25.0)	-	-	0.88
Alveolar syndrome on chest X-ray	11/53 (20.8)	6/12 (50.0)	3.81	0.82-17.2	0.037

Table 3. Comparison of anamnestic and clinical variables in bivariate analysis of severe vs. non severe forms of leptospirosis

*Birth abroad : born in a foreign country; **at risk job : jobs with regular contact with animals, or water such as gold lining, building, veterinary, forest commando soldiers, gardening. [§]Underlying comorbidities reported by the patients were epilepsy (n=2); high blood pressure (n=2); immunosuppressive therapy (n=2), chronic alcohol intake (n=7) and HIV infection (n=1). p : p-value; OR : Odds Ratio; ORa : adjusted Odds Ratio

Biological variables	Not severe (n=60) N (%)	severe (n=12) N (%)	Bivariate analysis			Multivariate analysis		
			OR	IC 95%	p	ORa	IC 95%	p
PMN count > 7.5 G/L	18/57 (31.6)	7/12 (58.3)	3	0.70- 13.7	0.08	-	-	-
Lymphocyte count ≤ 0.5 G/L	14/51 (27.5)	6/11 (54.5)	3.17	0.67- 15.18	0.08	-	-	-
Platelet count <100 G/L	13/59 (22.0)	7/12 (58.3)	4.9	1.11- 22.8	0.11	-	-	-
Haemoglobin < 12 g/dl	10/58 (17.2)	6/12 (50.0)	4.8	1.02- 21.8	0.014	9.8	1.6-60.2	0.014
Creatinine (µmol/L) (median & IQ)	98 (81-130)	210.5 (160- 587.5)			0.004	-	-	-
Creatinine > 110 µM	23/59 (38.9)	11/12 (91.7)	17.1	2.16- 760.9	0.001	19.5	1.8-211	0.015
ASAT and/or ALAT > 10N	2/59 (3.4)	2/12 (16.7)	5.7	0.36- 84.0	0.069	-	-	-
Total bilirubin > 50 µM	6/57 (40.5)	6/12 (50.0)	8.5	1.6- 43.3	0.001	6.7	1.2-37.4	0.029
LDH > 500 UI/L	1/19 (5.3)	3/7 (42.9)	13.5	0.7- 746	0.018	-	-	-
CRP (mg/L) (med IQ)	152 (82.5- 218)	298 (138- 329)			0.014	-	-	-
CRP > 150 mg/L	30/60 (50.0)	9/12 (75.0)	3	0.62- 18.6	0.11	-	-	-
Microscopic hematuria	24/47 (51.1)	6/9 (66.7)			0.39	-	-	-
Leukocytes in Urine	25/54 (46.3)	6/9 (66.7)			0.26	-	-	-
MAT > 800	15/52 (28.8)	3/11 (27.8)			0.92	-	-	-
Icterohaemorrhagiae vs. other serogroups	14/41 (34.2)	5/9 (55.6)			0.23	-	-	-
Confirmed vs. probable case	45/60 (75.0)	10/12 (83.3)			0.54	-	-	-

Table 4. Comparison of biological variables in bivariate and multivariate analysis of severe vs. non severe forms of leptospirosis

CRP : C-reactive protein, MAT Microscopic agglutination test; ASAT Aspartate Amino transferase; ALAT : Alanine Amino transferase; LDH : lacticodeshydrogenase; PMN : polymorphonuclear; p : p-value; OR : Odds Ratio; ORa : adjusted Odds Ratio

In bivariate analysis, no demographic nor anamnestic data were associated to the severe forms, although “a job at risk” variable was close to the significance (Table1). Among clinical signs and symptoms, those associated with severe forms were: absence of headaches, diarrhea, oliguria, hemorrhagic signs, systolic blood pressure below 90 mmHg on admission and alveolar syndrome on chest X-rays.

Biological variables significantly associated with severity in bivariate analysis were anemia (hemoglobin < 12 g/dl), acute renal failure (creatinine level > 110 µmol/L), total bilirubin > 50 µmol/L, and lacticodeshydrogenase (LDH) > 500 IU/L (Table 2). CRP was significantly higher in patients with severe forms (median 298 mg/L (IQ 138-329)), compared to mild forms (median 152 mg/L (IQ 83-218)), p = 0.014).

In multivariate analysis, the variables independently associated with the evolution to a severe form were hemoglobin < 12 g/dl; creatinine > 110 µmol/L ; and total bilirubin > 50 µmol/L (Table 2). Performances of the variables to predict, at the time of the admission, the evolution to a severe form was calculated (Table 3). The predictive positive value and sensitivity were globally low when using separate variables or used by couples, but with a relatively good negative predictive value. The association of the 3 variables obtained by multivariate analysis offered good specificity PPV and NPV but with low sensitivity.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Area under the curve
creat>110	91.7	61.0	47.9	97.3	0.7634
Hb<12	50	82.8	37.5	88.9	0.6638
bili>50	50	89.5	50	89.5	0.6974
creat + bili	50	93.0	60	89.8	0.8282
creat + Hb	41.7	94.8	32.5	88.7	0.8448
bili + Hb	16.7	98.2	66.7	84.6	0.8095
3 variables	41.7	94.6	62.5	88.3	0.8817

Table 5. Evaluation of the score performances

Discussion

Severity and lethality in Latino-Caribbean regions with European resources

This is the first study conducted in the Amazonian region of the Guiana shield that aimed to describe the prognostic factors associated with leptospirosis. This retrospective study revealed a high proportion of severe forms associated to leptospirosis in French Guiana with 16.6% of the patients requiring ICU admission, but a limited lethality rate (4.2%). However, it is likely that severe forms are artificially inflated in the present study. Indeed, until recently, leptospirosis was considered as scarce in the area and was not included in the systematic etiologic investigations of isolated fever cases, dengue-like syndromes, i.e. fever accompanied with diffuse muscle and/or joint pain and/or headaches, or febrile respiratory presentations (Epelboin, Bourhy et al. 2017). Thus, mild forms of leptospirosis were probably frequently misdiagnosed. Recent publications showed a much higher incidence of leptospirosis than previously believed in French Guiana with an incidence between 11 and 39 cases per 100,000 persons per year (Centre National de Référence de la Leptospirose 2015). On the contrary, it is likely that severe forms are more frequently diagnosed, because more systematic tests are performed for patients with septic shock, acute kidney failure, febrile jaundice and febrile impairment of the central nervous system in the ICU. Thus, whether severe forms are better diagnosed (numerator) than mild forms (denominator), the true proportion of severe leptospirosis is probably lower than our results suggest. On the other hand, the contrast between the elevated frequency of severe forms and the low level of lethality may be partly explained by European means and resources in Cayenne Hospital, especially for the intensive care. Indeed as French Guiana is a French overseas territory and an Ultraperipheral Region of European Union, human and material resources are closer to European norms than those of the neighboring low income countries. There are few variations in the proportion of severe cases in two recent publications in the French Caribbean. Thus, in a 3 year-period study in Martinique, 11.2% of 102 included confirmed cases had severe forms (i.e. vasoactive drugs, dialysis, bleeding requiring blood transfusion, mechanical ventilation, death) (Table 4) (Hochedez, Theodose et al. 2015). No death was reported. In a 2 year period study performed in Guadeloupe including 168 inpatients, severe forms, defined with the same crite-

ria than in our study, represented 16.2% of the cases (Herrmann-Storck, Saint-Louis et al. 2010). A study performed in New Caledonia, a French Overseas territory located in the Pacific Ocean area, the proportion of severe cases was much higher with 40.3% of the cases, but with broader severity definition criteria, including alveolar hemorrhage, bleeding requiring blood transfusion, in addition to the criteria used in our study (Tubiana, Mikulski et al. 2013).

The lethality rate appears to be higher in developing countries such as Brazil, Puerto Rico or India, ranging from 13 to 26% (Goswami, Goswami et al. 2014, Daher, Soares et al. 2016, Sharp, Rivera Garcia et al. 2016). Severe cases of leptospirosis need expensive intensive care facilities for patients support such as hemodiafiltration, mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome management, which, in contrast with the French Overseas territories, are not as easily available in many resource limited countries. Again we must emphasize that lethality results are quite delicate to compare, because of the great heterogeneity between study criteria, methods, and settings.

Predictors of severe forms

In the present study, none of the demographic and anamnestic data significantly differed between severe and simple cases. Thus, gender, age, presence of underlying comorbidities, and being born abroad were comparable in both groups. A recent study revealed that fatal cases of leptospirosis were more often sent home after their first medical visit, thus suggesting that an inappropriate referral could be associated with a poor outcome in leptospirosis (Sharp, Rivera Garcia et al. 2016). Nevertheless, in our study, the initial suspicion of the diagnosis of leptospirosis by the physician, and the absence of antibiotic initiation in the emergency room were not associated with a poorer prognosis.

The severity of the clinical picture may thus be due more to the bacterium virulence and/or to bacterial load in the bloodstream than the underlying conditions, as previously found in Martinique (Hochedez, Theodose et al. 2015). In our study, the Icterohaemorrhagiae serogroup represented 34% of non severe cases versus 55.6% in severe cases. This tendency was not significant but the analysis is difficult considering that only 9 severe cases had an identification of their presumptive infective serogroup. In other studies the serogroup Icterohaemorrhagiae has not been linked to more severe forms (Dupont, Dupont-Perdrizet et al. 1997, Daher, Zanetta et al. 1999, Abgueguen, Delbos et al. 2008, Spichler, Vilaca et al. 2008, Tubiana, Mikulski et al. 2013, Daher, Soares et al. 2016), but in Martinique and Guadeloupe, it was associated with severity (Herrmann-Storck, Saint-Louis et al. 2010, Hochedez, Theodose et al. 2015). In two studies performed in French Overseas territories, leptospiremia level, determined by quantitative PCR was associated with severe forms (Tubiana, Mikulski et al. 2013, Hochedez, Theodose et al. 2015). This promising diagnosis and prognostic tool is not yet available in French Guiana and was not tested in the present study.

We reviewed papers studying prognostic factors of severe leptospirosis in the medical literature in the past 20 years in Latin America, France, French territory, excluding Asian studies (Table 4) (Dupont, Dupont-Perdrizet et al. 1997, Daher, Zanetta et al. 1999, Doudier, Garcia et al. 2006, Abgueguen, Delbos et al. 2008, Spichler, Vilaca et al. 2008, Herrmann-Storck, Saint-Louis et al. 2010, Tubiana, Mikulski et al. 2013, Hochedez, Theodose et al. 2015, Daher, Soares et al. 2016). The prognostic factors associated to severe forms widely varies from a study to another. Indeed, inclusion criteria, study population, severity criteria definition are very different (table 3). Some hypothesis may be stated. Medical practice and resources differ from a region to another as well as antibiotic use, which may impact the evolution of the patients. Differences between populations and health care systems may lead to different triage of high-risk patients and ICU admission which may bring different results.

Clinical relevance and implications

The factors independently associated with severity in French Guiana were hemoglobin <12 g/dl, creatinine > 110 µmol/l, and total bilirubinemia > 50µmol/l. Acute kidney failure and hyperbilirubinemia are obvious predictive factors of severe forms, are they are part of the definition of the historical form of the infection, Weill's diseases (Bharti, Nally et al. 2003, Haake and Levett 2015). Low

hemoglobin level is less easy to understand, but may reflect occult bleeding and inflammatory anemia. On another hand it is interesting to note that low platelet count was not identified as an early predictor of evolution to severe disease. It is quite surprising as this variable has been found to be predictive of severe cases in most of other studies (Abgueguen, Delbos et al. 2008, Spichler, Vilaca et al. 2008, Herrmann-Storck, Saint-Louis et al. 2010, Tubiana, Mikulski et al. 2013, Hochedez, Theodose et al. 2015, Daher, Soares et al. 2016, Sharp, Rivera Garcia et al. 2016).

Renal damage may reflect either the impact of circulatory failure or the beginning of the late phase of the disease, even though the comparison of the delay between onset of disease and admission revealed no significant difference between the two groups in our study. Furthermore, diarrhea was significantly associated with severe forms in bivariate analysis, which may have fostered the functional kidney failure. This variable was not entered into the multivariate model because of its lack of fiability, linked to the retrospective nature of the study. Despite this, it may be taken into account by the physician at the admission to the emergency room, insomuch as diarrhea is a quite frequent symptoms of this disease, as reported in previous studies (Echeverri-Toro, Penagos et al. 2017). The absence of association between delay before antibiotherapy and severe and/or fatal outcome has already been described (Abgueguen, Delbos et al. 2008, Hochedez, Theodose et al. 2015, Weeratunga, Fernando et al. 2015). A significant role played by host susceptibility and not only the natural course of infection could therefore be suspected for those patients with severe early forms (McBride, Athanazio et al. 2005).

Because in a febrile context, the biological criteria identified here suggest signs of unspecific sepsis physicians should therefore start a wide spectrum antibiotherapy covering leptospirosis such as ceftriaxone (Panaphut, Domrongkitchaiporn et al. 2003, Faucher, Chirouze et al. 2014). The combination of the three variables simple and easily available parameters, hemoglobin, creatinine and bilirubin, may help to guide the decision of hospitalization, initiation of antibiotic regimen, and discuss ICU admission for close monitoring of patients suspected of leptospirosis. Nevertheless, the score needs to be more sensitive than specific at the admission to the emergency room, so isolated variables such as anemia, renal insufficiency and jaundice may be warning signs for physicians and may lead to a particular attention and prohibit an early discharge from the hospital.

Limitations of the study

The results of this study must be interpreted in terms of its biases. Thus, the limited sample size, the retrospective form of the study, the probable better diagnosis of the severe forms than mild forms may lead to a cautious interpretation. This may encourage the implementation of more systematic research of leptospirosis in front of a clinical picture of isolated fever or febrile respiratory signs in order to obtain more accurate tools to identify severe forms of the infection.

Conclusion

This is the first study of the factors of severity of leptospirosis in the Amazon region. Leptospirosis is far more frequent in French Guiana than previously thought and leads to severe forms and deaths. Clinicians must be aware of this epidemiology and must identify incoming patients at risk of severe complications and death. Despite its retrospective and small sample size, the present study shows that the combination of 3 simple parameters hemoglobin, creatinine and bilirubin, may help to guide the decision in patients presenting with a possible case of leptospirosis. In the future, a larger sample size and additional explanatory variables such as quantitative PCR may help to refine our ability to identify patients most at risk of severe complications of leptospirosis.

Publication	Epelboin 2017	Daher 2016 (Daher, Soares et al. 2016)	Hochez 2015 (Hochez, Theodose et al. 2015)	Tubiana 2013 (Tubiana, Mikulski et al. 2013)	Herrmann-Stock 2010 (Herrmann-Storck, Saint-Louis et al. 2010)	Sharp 2016 (Sharp, Rivera Garcia et al. 2016)	Spichler 2008 (Spichler, Vilaca et al. 2008)	Abgueguen 2008 (Abgueguen, Delbos et al. 2008)	Doudier 2006 (Doudier, Garcia et al. 2006)	Daher 1999 (Daher, Zanetta et al. 1999)	Dupont 1997 (Dupont, Dupont-Perdriz et al. 1997)
Place	French Guiana	Fortaleza, Brazil	Martinique Island	New Caledonia	Guadeloupe Island	Puerto Rico	São Paulo, Brazil	Angers, France	French Polynesia	Fortaleza, Brazil	Guadeloupe Island
Study period	2007-2014	2000-2013	2010-2013	2008-2011	2003-2004	2010	2004-2006	1995-2005	NA (2 years)	1985-1996	1989-1993
Biological techniques	MAT and PCR	MAT>800	qPCR	MAT and PCR	Blood culture, MAT EIA IgM	MAT, PCR, immunohistochemistry, IgM dot blot	ELISA IgM, MAT (>1/800 or seroconversion or ascension x4) or culture	Direct examination/culture or PCR or MAT	NA	NA	ELISA IgM + MAT confirmation
Study design	Retrospective	Cross-sectional study Ward vs ICU in hospitalized patients	Cohort	Observational retrospective case-control study	Prospective	Retrospective. fatal vs. non-fatal Hospitalized patients Lethality rate 15% (26/173)	Retrospective. Death vs survivors in hospitalized patients	Retrospective. Hospitalized patients	Retrospective	Retrospective. Death vs survivors in hospitalized patients	Retrospective
Sample size/total cases/severe cases	72 60 vs. 12	83 ICU vs 123 wards	102 90 vs. 12	176 hospitalized patients 105 vs. 71	168 hospitalized patients 144 vs. 24	175 hospitalized patient 26 death vs. 52 age-matched non fatal control cases	89 lethal cases and 281 survivor	62 case 15 severe vs. 47 not severe	71 severe cases admitted in ICU Compared groups	110 with AKI (creat>=177µM) 86 vs. 24	68 patients 56 survivors vs. 12 non survivors

									:NA (death vs alive??)		
Pro- portion of se- vere cases	16.7%	40.3%	11.8%	40.3%	16.2%	-	24.1%	24.2%	-	-	17.6%
Lethal- ity	4.1%	13.1%	-	-	-	26%	-	-	7%	21.8%	
Severe cases defini- tion	dialysis, vasoac- tive drugs, mechani- cal venti- lation death	ICU ad- mission	vasoac- tive drugs, dialysis, bleeding requir- ing blood transfu- sion, mechan- ical ven- tilation, death.	dialysis, vasoactive drugs, alveolar hemorrhage, bleeding requiring blood trans- fusion, mechanical ventilation death	Dialysis mechanical ventilation death	Death	Death	ICU or renal dialysis	NA	Death	Death
Signif- icant varia- bles in bivari- ate analy- sis (p<0.05)	Diarrhea Oliguria BP < 90 mmHg Syndrom e alveolarX ray Hb< 12 g/dl	Choluria Crackles Fever Myalgia Tachyp- nea SBP (mmHg) HR (/min) RR (/min) Creati- nine (mg/dl)	Expo- sure to rats, hypoten- sion, chest auscul- tation abnor- malities, icterus, oli- go/anuri	Jaundice Conjunctival suffusion Oliguria Current cigarette smoking serogroup Icterohaem- orrhagiae Duration of symptoms before ad-	Age (only for women) hypotension conscious- ness disor- ders Hemorrhage Hepatosple- nomegaly Abdominal pain abnormali- ties at chest	Old age, male gender Illness onset during rainy season earlier diagnosis at the first med- ical visit, no fever, jaun- dice, edema, leg pain, hemoptysis,	Age > 40 years Oliguria Mean age in years Days of symp- toms to ad- mission Mean biliru- bin mg/dL Bilirubin > 6 mg/dL Creatinine >	Abdominal pain Clinical jaundice Meningoen- cephalitis Hemoptysis Dyspnea Radiograph- ic lung dis- ease Cardiac damage	NA	Age (years) Myalgia Cardiac arythmia Pulmo- nary rales Mean arterial blood pressure (mm of	Age Oliguria Dyspnea Potassiu m Total protein Urea Creati- nine Total bilirubin ASAT

	<p>Creatinine > 110 μM</p> <p>tot bili> 50 μM</p> <p>LDH > 500 UI/L</p>	<p>Urea (mg/dl)</p> <p>Total bilirubin (mg/dl)</p> <p>Direct bilirubin (mg/dl)</p> <p>Indirect bilirubin (mg/dl)</p> <p>Hematocrit (%)</p> <p>Hemoglobin (g/dl)</p> <p>Platelets (10³/mm³)</p> <p>AKI</p> <p>Dialysis</p> <p>Vasoconstrictors</p> <p>Ceftriaxone</p> <p>Diuretics</p>	<p>a, bilirubin >49 μmol/L,</p> <p>creatinine>15 4 μmol/L,</p> <p>CPK >443 U/L,</p> <p>CRP >282 mg/L,</p> <p>Hb<12.2 g/dL,</p> <p>lymphocytes <0.49 × 10⁹ cells/L,</p> <p>platelets <92 × 10⁹/L,</p> <p>PT <68%</p> <p><i>L. interrogans</i> species</p> <p>High-level of leptospiremia</p>	<p>mission to hospital (>3days)</p> <p>Delay between onset of symptoms and initiation of antibacterial therapy (>2days)</p> <p>Plq ≤50 G/L</p> <p>Créat> 200 μM</p> <p>Lactates > 2,5 mM</p> <p>ASAT > 150</p> <p>Bili tot > 50</p> <p>Hb ≤ 8 g/dl</p> <p>Leucos> 15 G/L</p> <p>TP ≤ 70%</p> <p>Amylase > 250 UI/L</p> <p>> 1000>leptopires/ml</p>	<p>auscultation</p> <p>Chest radiologic anomalies</p> <p>Alveolar infiltrate</p> <p>oligoanuria</p> <p>late initiation (>10 days after onset of symptoms)</p> <p>of antibacterial therapy</p> <p>TP<70%</p> <p>Platelet<50</p> <p>PMN>12</p> <p>AST>102</p> <p>Amylase > 285</p> <p>Hb<10</p> <p>Bili>7 mg/dl</p> <p>Creatinine level</p>	<p>seizure</p> <p>3.0 mg/dL</p> <p>Mean serum creatinine</p> <p>Platelet count < 70 G/L</p> <p>Mean platelet count</p> <p>Pulmonaryinvolvement</p>	<p>(clinical and electrocardiographic)</p> <p>Platelet count < 140 G/L</p> <p>Uremia > 9 mmol/L</p> <p>Bilirubinemia> 19 mmol/L</p>	<p>Hg)</p>	<p>LDH</p> <p>Prothrombin time</p> <p>WBC count</p> <p>Alveolar infiltrates</p> <p>Mean radiological score</p>		
Significant variables in multivariate analysis	<p>Hemoglobin<12 g/dl</p> <p>Creatinine >117 μM</p>	<p>Tachypnea</p> <p>Hypotension</p> <p>AKI</p> <p>Ceftriaxone</p>	<p>NA</p>	<p>current cigarette smoking</p> <p>Serogroup</p> <p>Icterohaemorrhagiae serogroup</p>	<p>history of chronic hypertension</p> <p>hyperamylasemia</p> <p>chronic alcoholism</p>	<p>Increased WBC, increased creatinine, decreased bicarbonate, decreased plate-</p>	<p>Age > 40 years</p> <p>Pulmonary involvement</p> <p>Oliguria</p> <p>Platelets < 70,000</p>	<p>Clinical jaundice</p> <p>Cardiac damage (clinical and electrocardiographic)</p>	<p>Oliguria</p> <p>Hypotension</p> <p>abnormal</p>	<p>Oliguria</p>	<p>Dyspnea</p> <p>Oliguria</p> <p>Alveolar infiltrates</p> <p>Repolarization</p>

sis (p<0.05)	Total bilirubin > 50 μM			delay of 2 days between the onset of symptoms and the initiation of antibiotherapy Platelet count =<50 (G/L) Creatinine >200 (mM) Lactate >2.5 (mM) Amylase >250 (UI/L) Leptospiremia>1000 (leptospire/mL)	abnormalities at chest auscultation oligoanuria late initiation (>10 days after onset of symptoms) of antibacterial therapy elevated ASAT, levels consciousness disorders icterus serovar Icterohemorrhagiae	let count	Creatinine> 3.0 mg/dL		chest auscultation (the presence of crackles or rhonchi).		abnormalities WBC count>12.9
-----------------	-------------------------	--	--	---	--	-----------	-----------------------	--	---	--	------------------------------

Table 6. Summary table of papers studying prognostic factor in leptospirosis

AKI: Acute kidney insufficiency; MAT: Microscopic agglutination test; EIA IgM: Enzyme immunoassay for detection of immunoglobulin M; PCR : Polymerase Chain Reaction; NA : not available

9.5. Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area

A la demande de l'éditeur en chef d' Intensive Care Medicine, le Pr. Elie Azoulay, l'étude présentée précédemment a été modifiée après soumission, et des nouvelles statistiques ont été réalisées de façon à orienter l'article sur la comparaison entre les formes sévères de Guyane (n=12) et celles de 100 patients hospitalisés en réanimation au Maroc pour leptospirose sévère. Les résultats sont intéressants, puisqu'ils montrent, entre autre, des formes ictéro-hémorragiques plus fréquentes en Afrique du Nord qu'en Amazonie, mais avec plus d'atteinte respiratoire sévère en Guyane. En outre, malgré des moyens financiers et technologiques plus avancés ici qu'au maroc, on constatait un taux de mortalité en réanimation équivalent (Epelboin, Le Turnier et al. 2017).

CORRESPONDENCE



Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area

Loïc Epelboin^{1,2*}, Paul Le Turnier¹, Emilie Mosnier^{1,2,3}, Roxane Schaub^{2,4}, Erwann Fontaine⁵, Stéphanie Houcke⁶, Anne Jolivet⁷, Magalie Demar^{1,2,8}, Mathieu Nacher^{2,4} and Félix Djossou^{1,2}

© 2017 Springer-Verlag GmbH Germany and ESICM

Dear Editor,

We read with interest the article by Abidi and colleagues on severe leptospirosis in Morocco that was recently published in *Intensive Care Medicine* [1]. Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by *Leptospira* sp. and is associated with significant mortality in tropical regions [2]. It has rarely been studied in the Amazonian area and was considered to be anecdotic until recently in French Guiana, a French overseas department in South America [3]. The aim of our study was to determine the variables associated with the evolution of the disease towards a severe form at admission and to compare severe cases from both countries.

A retrospective study was conducted which involved patients admitted to either of the two main hospitals of French Guiana between 1 January 2007 to 30 September 2014. Leptospirosis was confirmed based on: (1) positive PCR assay result in the blood, urine or cerebrospinal fluid, or positive biopsy findings; and/or (2) seroconversion based on the microscopic agglutination test (MAT), with a MAT titer of ≥ 200 ; and/or (3) a fourfold increase of the MAT titer in paired sera; and/or (4) a MAT titer of ≥ 400 . Patients with probable leptospirosis had at least one serology test with a MAT = 200 and/or a positive MAT titer (=100) with or without MAT seroconversion, with immunoglobulin M (IgM) seroconversion in a screening test or a significant positive IgM titer (≥ 80).

Patients for whom no clinical information was available, < 15 years of age, MAT of ≤ 100 or no significant IgM were excluded. Confirmed and probable cases were included in the analysis. Patients were then separated into two groups: those with non-severe disease and those with severe disease; the latter were defined by the presence of acute renal failure requiring dialysis, shock treated with vasopressor agents, respiratory distress requiring mechanical ventilation and/or death during hospitalization. We first compared patients with severe disease to those with non-severe disease. In a second analysis we compared severe patients hospitalized in ICUs in French Guiana and Morocco, respectively.

A total of 72 patients were included in the analysis, among whom 12 (16.6%) presented severe forms of the disease. Mortality was 4.2% (three cases). Results of the bivariate analysis are presented in Table 1. Acute respiratory failure was more frequent among patients admitted to the intensive care units (ICUs) in French Guiana, while jaundice and hemorrhage were more frequent among admitted to ICUs in Morocco. Surprisingly, irrespective of ICU mortality, vasopressor, mechanical ventilation and renal replacement therapy were applied more systematically in French Guiana than in Morocco.

This is the first description of patients with severe Leptospirosis from the Amazonian area. The results vary widely from previous studies because of the heterogeneity of the inclusion criteria, study populations and severity criteria [4]. Patient fatality rate was globally lower than that in other Latin American countries [5]. One partial explanation for this difference may be associated with French Guiana being a French territory with human and material resources that are closer to European norms than those of neighboring countries with far fewer resources, especially in terms of intensive care procedures, such as dialysis, mechanical ventilation and

*Correspondence: epelboinchr@hotmail.fr

¹ Infectious and Tropical Diseases Department, Centre Hospitalier André Rosemon, Avenue des Flamboyants, 97300 Cayenne, French Guiana
Full author information is available at the end of the article

Take-home message: Leptospirosis is a potentially life-threatening bacterial disease associated with a high frequency of severe cases and death despite modern intensive care procedures as found in French Guiana. Acute respiratory failure is more frequent in French Guiana while jaundice and hemorrhage are more frequent in Morocco.

Table 1 continued

Variables	Severe (n = 12)	Not severe (n = 60)	Bivariate analysis (not severe vs. severe in French Guiana)			ICU patients in Morocco (n = 100)	Bivariate analysis (severe cases French Guiana vs. Morocco)		
			Odds ratio ^a	95% Confidence interval	P		Odds ratio ^a	95% Confidence interval	P
CRP > 150 mg/L	9/12 (75.0%)	30/60 (50.0%)	3	0.62–18.6	0.11	–	–	–	–
Microscopic hematuria	6/9 (66.7%)	24/47 (51.1%)			0.39	–	–	–	–
MAT > 800	3/11 (27.8%)	15/52 (28.8%)			0.92	–	–	–	–
Icterohaemorrhagiae vs. other serogroups	5/9 (55.6%)	14/41 (34.2%)			0.23	–	–	–	–
Confirmed vs. probable case	10/12 (83.3%)	45/60 (75.0%)			0.54	–	–	–	–
Vasopressors	10/12 (83.3%)	0/60 (0%)			<0.001	11/100 (11%)	38.0	6.9–399.2	< 0.001
Dialysis	7/12 (58.3%)	0/60 (0%)			<0.001	4/100 (4%)	31.0	5.8–202.1	< 0.001
Mechanical ventilation	9/12 (75.0%)	0/60 (0%)			<0.001	11/100 (11%)	23.0	4.9–152.3	< 0.001
ICU mortality	3/12 (25%)	0/60 (0%)			<0.001	23/100 (23%)	–	–	1

Data in table are presented as the number with the percentage in parenthesis, as the mean ± standard deviation or as the median with the interquartile range in square brackets, as appropriate

SBP Systolic blood pressure, PMN polymorphonuclear leukocytes, ASAT aspartate aminotransferase, ALAT alanine aminotransferase, LDH lacticodehydrogenase, CRP C-reactive protein, MAT microscopic agglutination test, NA not available

^a Odds ratio was calculated with Fischer's exact test for qualitative variables

^b Professional exposure in Morocco: vegetables, poultry or fish merchants, dustmen or plumbers, laborers, or farmers. Professional exposure in French Guiana: jobs with regular contact with animals or with water, such as gold lining, building, veterinary, forest commando soldiers, gardening

^c Underlying comorbidities reported by the patients were epilepsy (n = 2); high blood pressure (n = 2); immunosuppressive therapy (n = 2); chronic alcohol intake (n = 7) and human immunodeficiency virus infection (n = 1)

^d Neurological signs in French Guiana: mental confusion and/or stroke; in Morocco: stupor

^e Cough or dyspnea or crackles on pulmonary auscultation or hemoptysis and lung infiltrates on chest X-ray

vasopressor management. To the contrary, ICU mortality was comparable to that in Morocco. Despite its retrospective design and small sample size, with subsequent wide confidence intervals, the study shows that emergency department physicians need to recognize patients that require a critical care environment early in the disease course due to the risk of these patients developing "severe" disease. The clinical presentation of severe leptospirosis differs between North Africa and the Amazonian area, possibly due to different strains of infectious agent. The large contrast in intensive care procedures between both ICUs raises a number of questions.

Author details

¹ Infectious and Tropical Diseases Department, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Avenue des Flamboyants, 97300 Cayenne, French Guiana. ² Equipe EA 3593, Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, French Guiana. ³ Centres Délocalisés de Prévention et de Soins, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana. ⁴ Centre d'Investigation Clinique, CIC INSERM 1424, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana. ⁵ Emergency Department, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, 97300 Cayenne, French Guiana. ⁶ Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana. ⁷ Public Health Department, Centre Hospitalier Franck Joly, Saint-Laurent Du Maroni, French Guiana. ⁸ Laboratoire Hospitalo-universitaire de Parasitologie Mycologie, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana.

Acknowledgements

The authors thank Matthieu Picardeau and Pascale Bourhy, from the French National Reference Center of Leptospirosis, for kindly providing leptospirosis biological results of our facilities.

Author contribution

All the authors have contributed substantially to the conception and design of the study, the acquisition of data or the analysis and interpretation of the data, have drafted or provided critical revision of the article and have provided final approval of the version submitted for publication.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

All authors declare that they have no conflict of interest.

Accepted: 19 August 2017

Published online: 05 September 2017

References

- Abidi K, Dendane T, Madani N, Belayachi J, Abouqal R, Zeggwagh AA (2017) The clinical picture of severe leptospirosis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. doi:10.1007/s00134-017-4870-5
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martínez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI (2015) Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 9:e0003898

-
3. Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, Reynaud Y, Nacher M, De Thoisy B, Carles G, Richard-Hansen C, Demar M, Picardeau M, Djossou F (2017) La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes, Etat des connaissances en 2016. *Bull Soc Pathol Exot* 110:165–179
 4. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, Mehdaoui H, Valentino R, Martinez R, Delord JM, Herrmann C, Lamaury I, Cesaire R, Picardeau M, Cable A (2015) Factors associated with severe Leptospirosis, Martinique, 2010–2013. *Emerg Infect Dis* 21:2221–2224
 5. Daher EF, Soares DS, de Menezes Fernandes AT, Girao MM, Sidrim PR, Pereira ED, Rocha NA, da Silva GB Jr (2016) Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infect Dis* 16:40

9.6. Projets d'études et études en cours sur la leptospirose en Guyane

Forts de l'émulsion scientifique suscitée par de nouvelles données concernant la leptospirose en Guyane, un séminaire a été organisé conjointement par la CIRE Antilles Guyane, le CHAR et Santé Publique France qui s'est tenu en septembre 2016. L'état des lieux des connaissances a été fait, et différents projets ont été évoqués (Annexe 1)

9.6.1. Identification de critères cliniques et biologiques permettant de différencier la leptospirose de la dengue

La leptospirose, dans sa forme non grave a une présentation clinique difficilement distinguable d'autres maladies infectieuses, notamment à transmission vectorielle, telle que le paludisme ou les arbovirus comme la dengue. Si le diagnostic de paludisme est rapidement disponible soit par frottis goutte épaisse, soit par un test de diagnostic rapide, ce n'est pas toujours le cas pour la dengue dont le TDR n'est pas toujours disponible, sans compter d'autres arbovirus présents de façon endémique ou épidémique en Guyane (Epelboin, Douine et al. 2016, Mutricy, Epelboin et al. 2017, Mutricy, Epelboin et al. 2017). Le projet de mener une étude comparant la présentation clinico-biologique de la leptospirose à celle de la dengue, comme cela a été fait antérieurement pour comparer d'autres pathologies, dengue et paludisme, chikungunya et dengue, virus tonate et dengue a été projetée (Epelboin, Boullé et al. 2013, Bonifay, Vesin et al. 2017). Cette comparaison a déjà été faite mais jamais publiée par une équipe néo-calédonienne (Lacassin, Blanchon et al. 2003). Pour notre étude, un groupe témoin de patients ayant été pris en charge pour une dengue lors de l'épidémie de 2013 et diagnostiqués par dosage de l'antigène NS1 a été constitué (2 témoins pour 1 cas) de façon à procéder à une comparaison en analyse bi- et multivariée pour identifier les variables significativement associées à la leptospirose.

9.6.2. Recherche de *Leptospira* dans l'environnement

Une étude a été menée de concert avec l'Institut de Recherche et de Développement (IRD) de Cayenne, équipe constituée de Rodolphe Gozlan, Marine Combe et Camilla Velvin et le CNR de la leptospirose avec Pascale Bourhy, et le CHAR. Cette équipe travaille actuellement, entre autre, sur la recherche d'une autre bactérie d'intérêt, *Mycobacterium ulcerans*, à l'origine de l'ulcère de Buruli (Combe, Velvin et al. 2017, Douine, Gozlan et al. 2017). Une partie de leur travail est consacré à la recherche de cette bactérie dans des sources aquatiques de l'environnement. Il a été

décidé d'associer les équipes et de s'intéresser à la présence de *Leptospira* sp. dans l'environnement. Pour ce faire, les adresses des patients ayant été diagnostiqués pour une leptospirose au CH de Cayenne de 2014 à 2017 ont été récupérées puis anonymisées, et des prélèvements d'eau et de sédiments ont été réalisés autour de ces adresses et une PCR *Leptospira* sp. réalisée. Les premières données, non encore publiées, semblent montrer une large distribution des acides nucléiques de leptospires dans l'environnement aqueux de l'île de Cayenne, ce qui est une nouveauté pour la Guyane (Figure 14). Cela corrobore avec des études anciennes montrant un taux de portage de la leptospirose par les rats de Cayenne élevée (~30%) mais entre en contradiction avec les idées reçues qui laissaient penser que le sol alcalin guyanais n'était pas propice au développement de la bactérie (Duchassin, Lataste-Dorolle et al. 1965).

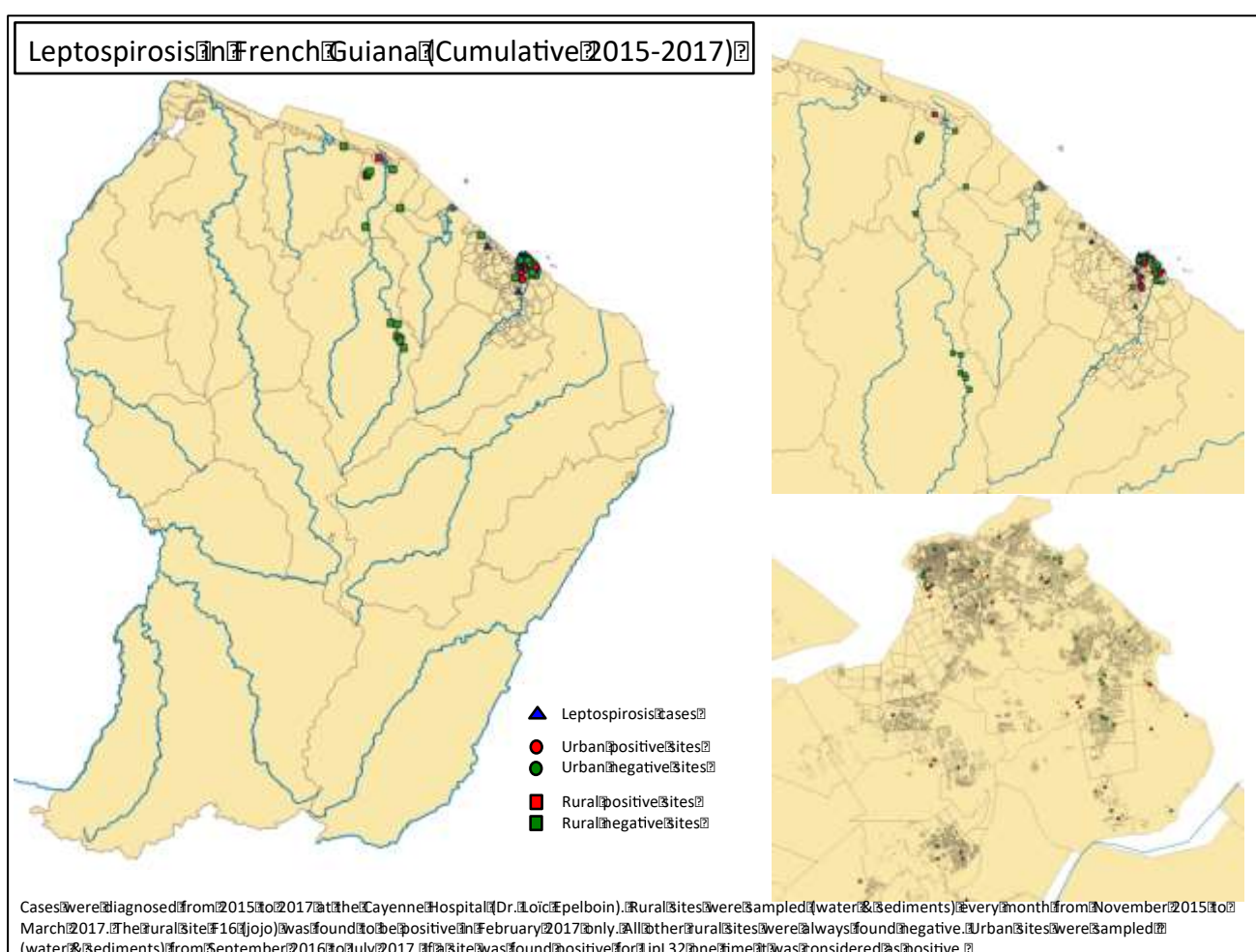


Figure 12. Prévalence et répartition de la Leptospirose en Guyane, à partir de données obtenues de 2015 à 2017 (source IRD).

Echantillonnage de sédiments et d'eau. *Carte de la Guyane* : localisation des sites aquatiques, en zone rurale et en zone urbaine, testés par qPCR pour la présence de l'ADN de leptospires (target LipL32). Tous les sites ruraux sont sortis négatifs, excepté le site JoJo positif en février 2017 uniquement (Figure 15). *Zoom sites ruraux et urbains* : en haut à droite. *Zoom sites urbains* : en bas à droite, Cayenne ; Rémire-Montjoly ; Matoury.

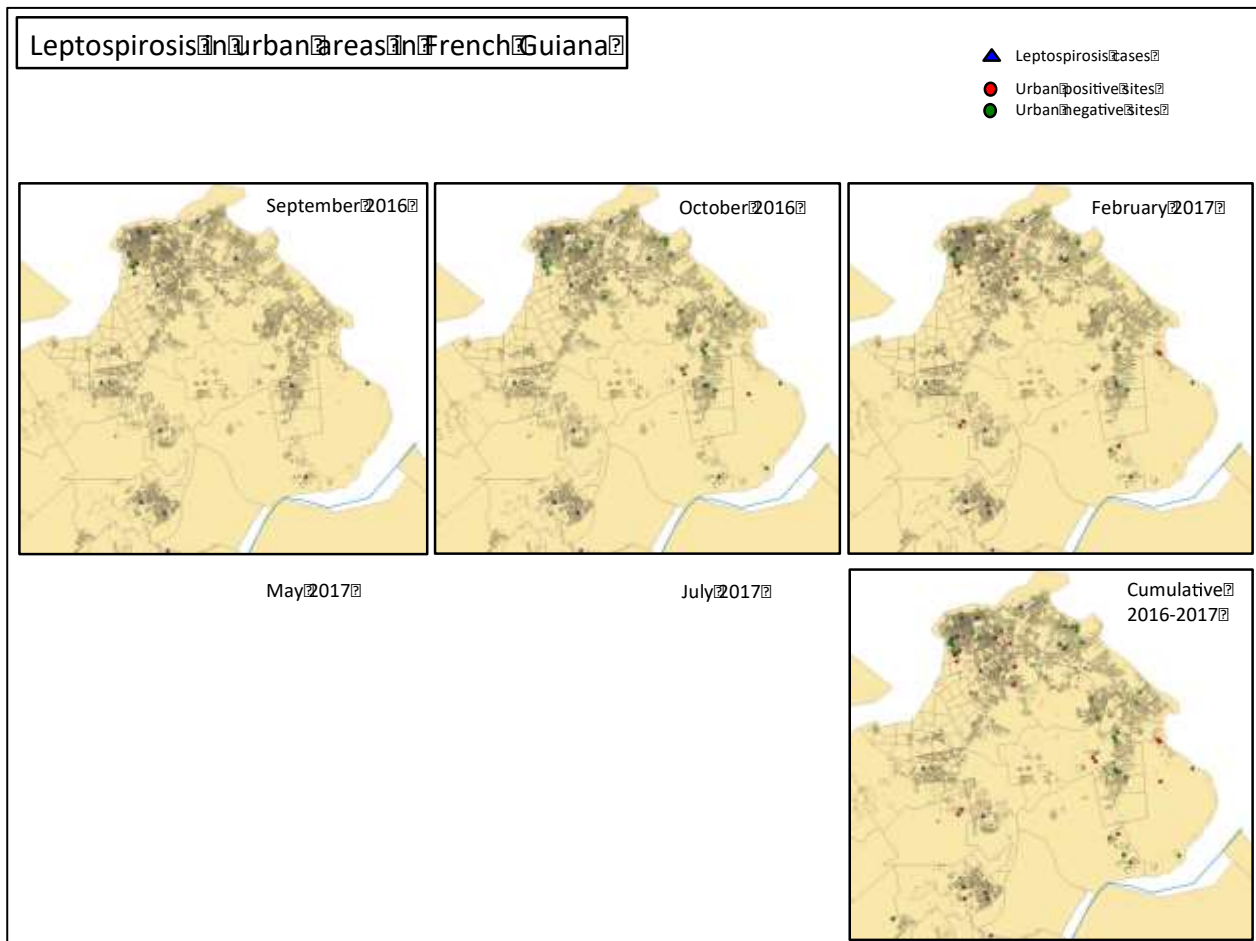


Figure 13. Prévalence et répartition des prélèvements positifs et négatifs pour la leptospirose en zone urbaine : septembre 2016-juillet 2017.

Résultats préliminaires :

- Au total, 50 échantillons urbains (eau et sédiments) ont été testés pour l'ADN de la leptospirose par qPCR ciblant le gène LipL32 (les leptospires pathogènes cibles uniquement), de septembre 2016 à juillet 2017 dans la région de Cayenne.
- Parmi ces 50 échantillons urbains, 20 échantillons ont été trouvés positifs pour *Leptospira* (40% de positivité ; IC95% 26-54%).
- En septembre 2016, 6 échantillons ont été testés et seulement 1 échantillon a été trouvé positif (16,6%).
- En octobre 2016, 34 échantillons ont été testés et 2 échantillons ont été trouvés positifs (5,9%).
- En février 2017, 36 échantillons ont été testés et 17 échantillons ont été trouvés positifs (47,2%).
- En mai et juillet 2017, les prélèvements doivent être testés
- Au total, 30 échantillons ruraux (eau et sédiments) ont été échantillonnés de novembre 2015 à mars 2017 le long du littoral.
- Un seul échantillon (eau provenant de Jojo, F16) a été trouvé positif pour *Leptospira* en février 2017.

Ces résultats suggèrent que:

1. *Leptospira* est un agent pathogène principalement trouvé dans les zones urbaines de la Guyane française, à proximité immédiate de l'endroit où vivent les gens
2. La bactérie a été trouvée dans l'eau stagnante et sale, où les rongeurs peuvent facilement accéder ou même résider
3. La leptospirose se trouve presque «partout» dans les zones urbaines, ce qui suggère que la maladie pourrait être largement transmise, éventuellement par le réservoir de rongeurs
4. Des sites environnementaux positifs ont été trouvés à proximité de cas humains
5. La leptospirose semble se concentrer de manière préférentielle pendant la saison des pluies (c'est-à-dire que les sites échantillonnés en février présentent les taux de positivité les plus élevés)

9.6.3. Recherche d'un réservoir animal en Guyane

Plusieurs projets sont envisagés pour la recherche d'un réservoir animal tant dans la faune sauvage que dans le cheptel, sans réelle avancée à ce jour, depuis le séminaire leptospirose qui s'est tenu en septembre 2016 au CHAR (Annexe 1).

Néanmoins, une collaboration entre l'IPG et le CNRL a permis d'analyser en PCR 52 prélèvements de reins de souris et de rats (*Mus musculus* et *Rattus rattus*) capturés en Guyane (Cayenne, Rémire-Montjoly et Cacao) par l'équipe de Benoit de Thoisy. Malheureusement, tous les échantillons sont sortis négatifs avec une technique PCR en temps réel très sensible (16S). Les quelques « douteux » ont été séquencés mais ce ne sont pas des leptospiroses. Plusieurs hypothèses ont été évoquées face à ce résultat:

- les ADN étaient trop anciens (2010 à 2013), ils ont peut-être subi plusieurs états congélation/décongélation (par expérience l'ADN de *Leptospira* se dégrade même congelé si il est en faible quantité)
- un défaut de rendement de la méthode d'extraction des ADN a été évoqué
- la présence d'inhibiteur est un problème rencontré régulièrement sur les
- tissus, qu'il a été tenté de résoudre en diluant les ADN, sans amélioration.
- les rongeurs ne seraient pas réservoir de leptospirose en Guyane ! Mais peu probable, ce serait un scoop!

9.6.4. Etude d'incidence prospective

Un projet d'étude à vu le jour en collaboration avec la CIRE (Cellule Inter Régionale d'Epidémiologie) Guyane, notamment Marion Petit-Sinturel et Vanessa Ardillon. L'objectif était, en s'inspirant de l'étude réalisée en Martinique et en Guadeloupe, de rechercher de façon exhaustive la leptospirose aussi bien dans les 3 hôpitaux de Guyane, que dans les Centres Délocalisés de Prévention et de Soins et en

cabinets de ville devant tout syndrome fébrile, afin d'établir la « véritable » incidence de cette zoonose en Guyane. Si plusieurs réunions d'initiation du projet ont bien eu lieu, ce projet est actuellement en stand-by, depuis que la principale interlocutrice à la CIRE Guyane a quitté définitivement le département. Le projet doit normalement être relancé d'ici la fin de l'année 2017.

9.6.5. Projet « Traitement court de la leptospirose non compliquée dans les territoires d'outre-mer »

Il s'agit d'un projet monté par le Pr. André Cabié, du CHU de Martinique, dans le cadre d'un PHRC régional voire national, visant à comparer un traitement court (3 jours) vs. un traitement standard (7 jours) dans le traitement de la leptospirose dans les territoires d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Réunion, Mayotte) compliquée. Une première réunion scientifique pour formaliser la participation de la Guyane a eu lieu en juin 2017 à Saint Malo.

9.7. Vulgarisation scientifique

Si la recherche scientifique est essentielle, ses résultats restent trop souvent réservés à une élite scientifique et médicale. Une saison en Guyane est un magazine sur la Guyane, et toutes les Guyanes depuis l'Amazone jusqu'à l'Orénoque et aborde des sujets variés tels que biodiversité, conservation, culture, société... C'est un semestriel qui paraît depuis 2008 et qui est vendu en Guyane et en Métropole et lu par un très grand nombre de lecteurs. Depuis juin 2015, est publiée dans chaque numéro la « Chronique néotropicale de Doc Lucho », une chronique de vulgarisation scientifique et médicale traitant de différentes pathologies rencontrées en Guyane, et sur lesquelles beaucoup d'idées fausses et mauvaises informations circulent : arbovirus, zika, morsures de serpents, fièvre Q et leptospirose. Pour ces chroniques, j'utilise les talents d'une jeune mangaka (dessinateur de manga) pour les illustrations satiriques. Voici ici la chronique consacrée à la leptospirose (Epelboin and Sibille 2017).



Chronique néotropicale de **Doc Lucho**

Les tropiques en proie à la maladie du rat



La leptospirose. Jusqu'ici peu connue en Guyane, il s'agit d'une infection bactérienne faisant partie des zoonoses, ces maladies qui se transmettent des animaux vertébrés aux humains. En Amérique latine, de nombreuses espèces peuvent être infectées, mais surtout des mammifères comme des félins, primates et divers ruminants, sauvages et domestiques. Et, ce n'est pas constamment la faute des moustiques, les rongeurs jouent un rôle particulièrement important dans la transmission de la maladie puisqu'ils sont porteurs sans être malades et ils transmettent la bactérie à l'Homme et aux autres mammifères. La contamination se fait

Elle est alors peu discernable d'autres maladies infectieuses telles que la dengue, le paludisme ou la fièvre Q. Même suite à une prise de sang, le diagnostic de certitude est difficile. La recherche d'ADN de la bactérie n'est pas disponible facilement en Guyane. La présence d'anticorps spécifiques au-delà de 7 jours apporte cependant une aide précieuse, quoique souvent tardive.

La maladie peut aussi se présenter sous une forme plus grave, touchant alors intensément les reins, les poumons et le foie. L'enjeu est donc de savoir évoquer la maladie précocement et de débiter les antibiotiques même en l'absence de test diagnostique positif. Néanmoins, la décision de débiter des antibiotiques doit être réfléchie. Mettre des antibiotiques à un patient ayant en fait une dengue ou un paludisme peut être inutile, voire carrément délétère.

La leptospirose existe partout dans le monde. Elle prospère particulièrement dans les contrées tropicales, où elle se délecte du climat chaud et humide. Elle y est particulièrement redoutée en cas d'inondations ou cyclones. En dehors de ces cas extrêmes, on observe des cas sporadiques chez les amateurs de rafting, trail, et autres activités aquatiques, mais aussi chez les adeptes de jardinage nu-pied.

Cette infection bactérienne est de notoriété publique dans la France de l'Outre mer, que ce soit dans l'océan Pacifique, l'océan Indien et les Caraïbes. En Guyane, en revanche, elle est considérée comme rare. Des études récentes laissent pourtant à penser que cette assertion ne serait pas juste et qu'elle serait plus fréquente qu'on ne le croyait. Il est probable que dans les années à venir, la sensibilisation de la population guyanaise et la mise en place de techniques diagnostiques appropriées permettront d'évoquer plus systématiquement cette infection.

*Texte de Laïc Epelboin, médecin infectiologue
Centre hospitalier de Cayenne
Illustrations de Max Sibille*



la plupart du temps par contact avec l'urine de rat. Dans les jardins ou au bord des cours d'eau, il suffit de se faire un petit bobo sur des branchages ou des rochers utilisés par des rongeurs comme toilettes publiques.

L'infection par cette bactérie, qui survient environ une semaine après la contamination, peut donner une gamme très large de symptômes. Ainsi dans sa présentation la plus bénigne, qui est aussi la plus courante, elle peut se traduire par une fièvre accompagnée de maux de tête et de courbatures.

10. LA FIEVRE Q

10.1. Généralités sur la fièvre Q

10.1.1. Historique

La première description de la fièvre Q remonte à 1935, quand le Dr. Derrick investiga une épidémie de fièvre non documentée parmi les ouvriers des abattoirs du Queensland, en Australie (Derrick 1937). Face à ce mystère, il nomma alors cette maladie *Q fever* pour *query*, inconnue. Après l'inoculation à des cobayes de sang et d'urine de patients, l'agent responsable fut isolé et nommé *Rickettsia burnetii* (Burnet and Freeman 1937). À la même époque, l'agent fut également isolé dans des tiques des montagnes Rocheuses, qu'ils considérèrent initialement comme une rickettsie non pathogène (Davis and Cox 1938). C'est à l'occasion d'infections survenues parmi le personnel du laboratoire que le Dr Dyer l'identifia comme étant *R. burnetii*. En 1948, sur la base des différences cliniques (absence d'éruption, test de Weil-Felix négatif), épidémiologiques (absence de nécessité d'un vecteur arthropode) et bactériologiques (résistance du germe) de *R. burnetii* par rapport aux autres bactéries du genre *Rickettsia*, on proposa la création d'un nouveau genre bactérien, *Coxiella*, comportant une seule espèce : *Coxiella burnetii* (*Cb*). (Philip 1948)

10.1.2. Bactériologie

10.1.2.1. Taxonomie de *Coxiella burnetii*

Cb partage plusieurs propriétés avec les rickettsies, telles que son caractère non cultivable sur milieu usuel, son isolement à partir de tiques, sa petite taille ou son caractère intracellulaire stricte et a donc pendant longtemps été classée dans la famille des *Rickettsiaceae*, ordre des *Rickettsiales* (cf. fig. 1). Elle s'en distingue cependant par de nombreuses caractéristiques biologiques, comme son contenu en guanine et cytosine de 43%, sa grande résistance dans le milieu extérieur avec une forme pseudo-sporulée, sa croissance dans le phagolysosome et des caractéristiques cliniques telles que le test sérologique de Weil-Félix négatif, l'absence d'éruption cutanée et une réponse thérapeutique différente. Les dernières études phylogénétiques, basées sur l'étude de la séquence de l'ARN ribosomal 16S, ont montré que le genre *Coxiella* (dont le seul représentant est *Cb*) appartient au groupe gamma des Proteobacteria, ordre des *Legionellales*, famille des *Coxiellaceae*. Elle se révèle ainsi plus proche des genres *Legionella*, *Rickettsiella* et *Francisella* que du genre *Rickettsia* (qui appartient au groupe alpha des Proteobacteria, famille des *Rickettsiaceae*), comme l'illustre la figure 16 (Maurin and Raoult 1999, Roux 1999).

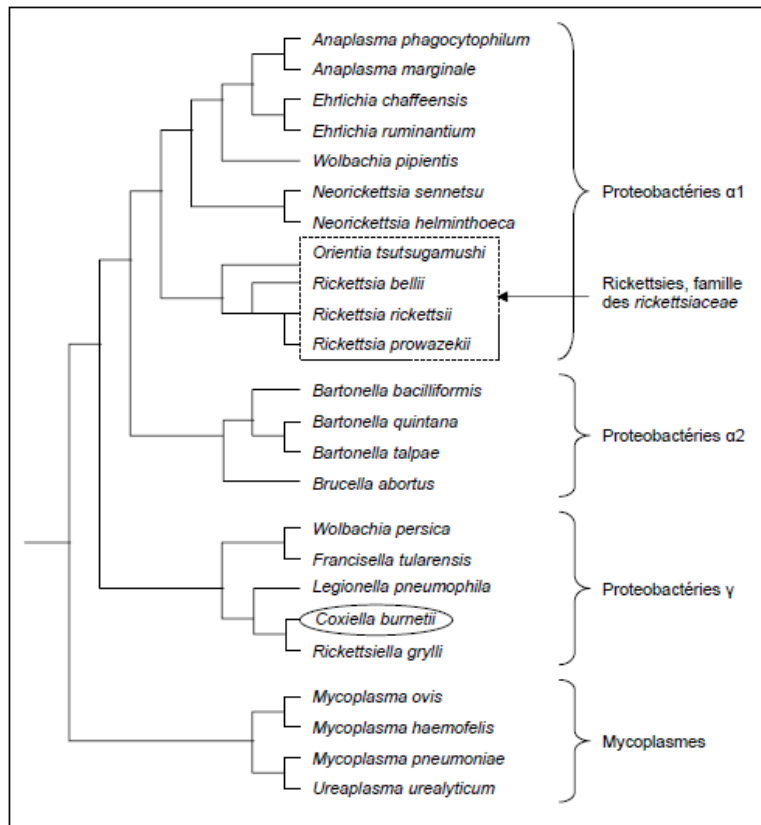


Figure 14. Arbre phylogénétique et situation de *C. burnetii* et des rickettsies. (Roux 1999).

10.1.2.2. Caractéristiques microbiologiques

Cb est une petite bactérie intracellulaire obligatoire de 0,3–1,0 µm de diamètre. Elle possède une paroi similaire à celle des bactéries à Gram négatif mais difficile à colorer par la technique de Gram, si bien que la coloration la plus utilisée est celle de Gimenez. La bactérie entre dans la cellule (monocytes et macrophages) de façon passive par phagocytose et se multiplie dans le phagolysosome en environnement acide (Dellacasagrande, Ghigo et al. 2002, Ghigo, Capo et al. 2002). La survie et la multiplication dans la vacuole acide protège la bactérie des antibiotiques (Hackstadt and Williams 1981). L'alcalinisation du lysosome par la chloroquine rétablit l'activité bactéricide de la doxycycline. *C. burnetii* présente un cycle de développement comportant une forme intracellulaire et une forme extracellulaire plus petite produite par pseudosporulation. Ces pseudospores métaboliquement inactives sont extrêmement résistantes dans le milieu extérieur.

À l'état naturel, lorsque la bactérie est isolée à partir de prélèvements animaux ou humains, *C. burnetii* exprime un antigène de phase I et a un potentiel d'infectiosité majeure. En laboratoire, après culture cellulaire ou sur des œufs embryonnés, la perte partielle du lipopolysaccharide secondaire à une délétion chromosomique permanente résulte en une variation antigénique vers la phase II non virulente (Raoult, Marrie et al. 2005). Cette variation antigénique analysée par sérologie est importante pour la différenciation entre fièvre Q aiguë et chronique (Raoult and Marrie 1995).

L'hétérogénéité génétique est minime entre les souches de *C. burnetii* (Stein, Saunders et al. 1993), cependant 30 génotypes différents ont été décrits. Les variations génétiques portent à la fois sur l'ADN chromosomique et sur l'ADN plasmidique. La taille du génome varie selon les souches de 1,5 à 2,4 Mb. Jusqu'à récemment il n'avait pas été identifié de corrélation entre génotype et les manifestations cliniques de l'infection aiguë chez l'humain (Beare, Samuel et al. 2006). Récemment l'identification du génotype MST17 guyanais a mis en évidence une probable virulence plus importante in vivo et in vitro de cette souche par rapport à la souche de référence (Mahamat, Edouard et al. 2013, Eldin, Melenotte et al. 2017).

10.1.2.3. Physiopathologie

Le contrôle immunitaire de *C. burnetii* dépend des lymphocytes T mais ne permet pas toujours l'éradication définitive de la bactérie. Chez les vertébrés, l'infection aiguë conduit à la formation de granulomes témoins d'une réponse immunitaire locale efficace, c'est pourquoi *C. burnetii* est indétectable par PCR ou immunohistochimie dans ces lésions. Dans la fièvre Q chronique, la réponse immunitaire étant inefficace, voire délétère, *C. burnetii* se multiplie dans les macrophages et est à l'origine d'une bactériémie prolongée malgré la forte concentration des trois classes d'anticorps (IgG, M et A de phase I et de phase II). À ce stade, les biopsies de foie, de valve cardiaque ou d'anévrisme ne présentent pas de granulome mais une grande vacuole contenant *C. burnetii* (Maurin and Raoult 1999).

L'immunodépression est corrélée avec la gravité de l'infection au cours de la fièvre Q aiguë et elle favorise la fièvre Q chronique (Million, Lepidi et al. 2009). Une immunodépression expérimentale est responsable d'une réactivation chez des animaux apparemment guéris. Les lésions valvulaires expérimentales étaient déterminantes pour le développement d'une endocardite dans un modèle animal, indépendamment de la souche de *C. burnetii* (Maurin and Raoult 1999, Million, Lepidi et al. 2009).

De par ses capacités de résistance et son infectiosité et sa contamination par aérosolisation, *Coxiella burnetii* est considérée comme un agent bioterroriste potentiel. Elle est classée dans la catégorie B de la classification du CDC d'Atlanta (Centres de Contrôle et Prévention des Maladies) aux États des agents à risque de bioterrorisme.

10.1.3. Cycle épidémiologique de *Coxiella burnetii*

10.1.3.1. Réservoir

La fièvre Q est une zoonose, dont les humains ne sont que les hôtes accidentels. Le réservoir est vaste et comprend des mammifères domestiques (bovins, ovins, buffles, caprins, porcs, chameaux, chiens, chats, lapins) et sauvages rongeurs, lapins, lièvres, marsupiaux, renards, ours, cervidés) mais également des oiseaux domestiques ou sauvages (poules, dindes, oies, canards, pigeons). *Cb* est également retrouvée chez de nombreuses espèces de tiques. Les mammifères infectés excrètent *Cb* dans l'urine, les selles, le lait et les produits de parturition. La réactivation de l'infection se produit pendant la gestation et peut provoquer des avortements chez les ovins et les caprins et des petits poids de naissance chez les bovins (Chaillon,

Bind et al. 2008). Les avortements et l'hypofertilité sont les signes les plus fréquents de l'infection chez les animaux domestiques. Des concentrations élevées de *C. burnetii* sont retrouvées dans le placenta des animaux infectés.

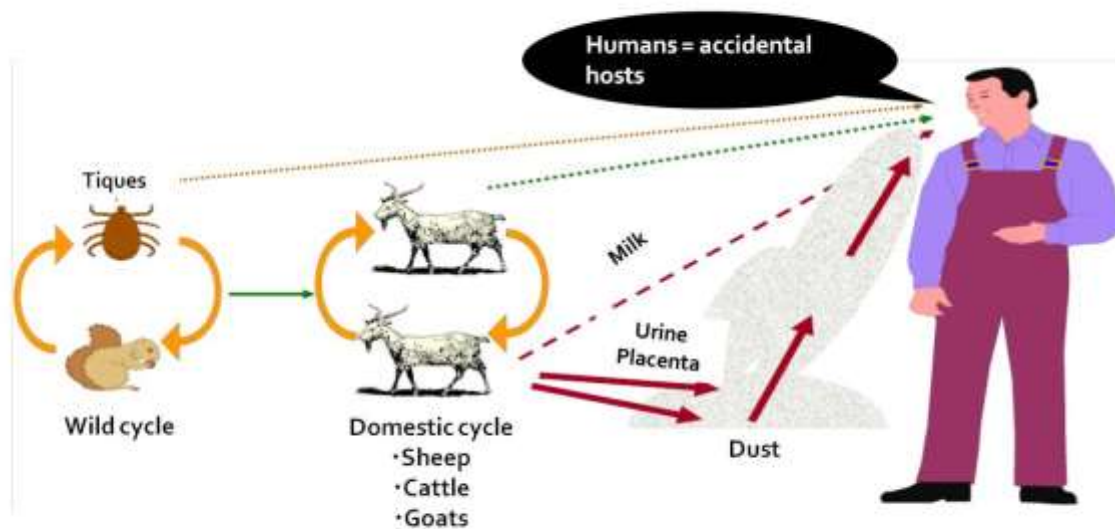


Figure 15. Cycle épidémiologique de *Coxiella burnetii*.

10.1.3.2. Cycle de transmission

10.1.3.2.1. Cycle sauvage

Les tiques semblent jouer un rôle important dans la transmission entre les vertébrés sauvages mammifères et oiseaux (Figure 17). Dans les premiers stades de l'infection, les animaux présentent souvent une bactériémie transitoire permettant une contamination des tiques. *Coxiella burnetii* se multiplie dans l'estomac et l'intestin puis est éliminée dans les déjections. Les tiques infectées contaminent les vertébrés soit par morsure soit par l'intermédiaire de leurs déjections qui contaminent la peau et le pelage des animaux. Chez les tiques, il existe une transmission transovarienne et transstadiale. Les tiques sont également capables de transmettre l'infection à des vertébrés domestiques, voire même à l'homme, mais ce mode de contamination de semble pas majeur pour la fièvre Q. Les animaux infectés excrètent le germe dans le milieu extérieur dans lequel la bactérie peut survivre durant plusieurs semaines. L'environnement constitue une source de contamination aussi bien pour les animaux sauvages que pour les animaux domestiques.

10.1.3.2.2. Cycle domestique

Les animaux domestiques s'infectent éventuellement par des morsures de tiques mais, le plus souvent, par l'inhalation d'aérosols infectés. Les individus infectés sont généralement asymptomatiques mais ils excrètent la bactérie dans les

selles, les urines et le lait. L'excrétion peut être intermittente et se prolonger durant des mois. Chez les femelles en gestation, la contamination du placenta et des annexes fœtales est massive et ils peuvent contenir jusqu'à 10^9 germes par gramme. Il en résulte une contamination très importante du milieu extérieur dans lequel les bactéries survivent plusieurs semaines.

10.1.3.2.3. Contamination de l'homme

Chez l'homme, l'exposition résulte le plus souvent d'inhalation d'aérosols contaminés à partir de la laine ou de produits de parturition (liquide amniotique, placenta) et présents dans l'environnement (Tissot Dupont, Raoult et al. 1992, Raoult and Marrie 1995, Maurin and Raoult 1999). Les autres voies de transmission sont l'ingestion de lait, les piqûres de tiques et l'exposition à des produits animaux, comme dans l'industrie cosmétique (Million, Lepidi et al. 2009). La transmission interhumaine est anecdotique et a été documentée chez un obstétricien lors de manœuvres chez une femme en cours d'accouchement (Raoult, Fenollar et al. 2002). Un autre cas de transmission humaine a été décrit dans notre service au CHAR, mais jamais publié faute de certitudes (voir encadré plus loin). La transmission verticale transplacentaire a aussi été démontrée ainsi que l'infection par inoculation intradermique ou par transfusion sanguine. La transmission par voie sexuelle est probable mais reste également anecdotique (Milazzo, Hall et al. 2001). Dans certaines conditions, la bactérie peut être disséminée par le vent, si bien que la maladie peut survenir chez des sujets qui n'ont aucun contact avec des animaux (Figure 18) (Tissot-Dupont, Amadei et al. 2004).

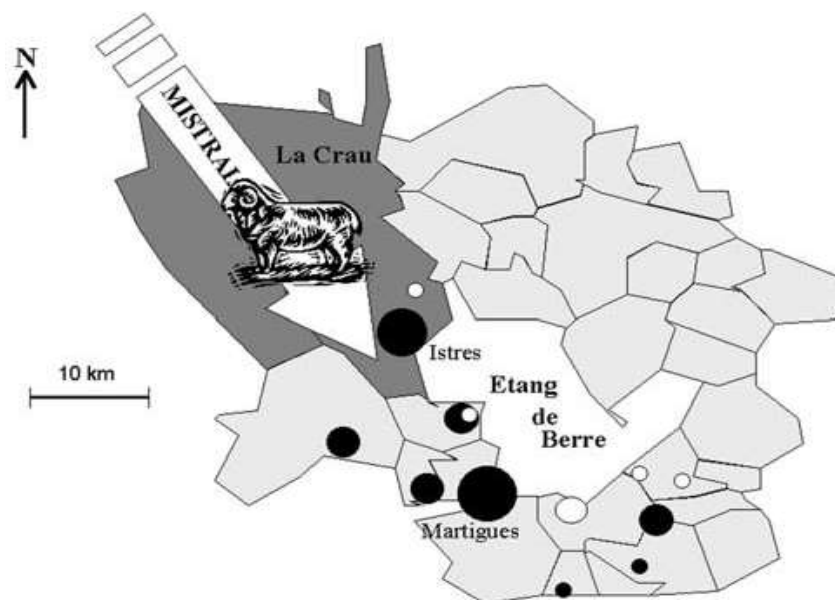


Figure 16. Etang de Berre, région de France, montrant l'emplacement de "La Crau" (zone de reproduction des moutons) et la direction du vent mistral (Tissot-Dupont, Amadei et al. 2004). Les points noirs représentent les cas de fièvre Q humaine (lieux de résidence). Les points blancs représentent les cas survenus en décembre 1998 à janvier 1999.

Dans un nombre important de cas, aucune exposition n'est retrouvée et c'est l'évocation systématique du diagnostic devant un cadre nosologique peu spécifique qui permet le diagnostic.

10.1.3.3. Transmission inter-humaine

La pneumopathie à *Cb* est considérée comme une maladie non transmissible, bien qu'un cas récent de transmission nosocomiale respiratoire ait été rapporté (Osorio, Sarria et al. 2003). Des cas anecdotiques de transmission d'homme à homme par des aérosols infectés ont été signalés après des autopsies. Les produits de naissance de parturientes infectées sont également une source d'infection dans les salles obstétriciennes. Un cas de pneumonie de *Cb* a été diagnostiqué chez un obstétricien 7 jours après avoir livré le nourrisson d'une femme infectée (Raoult and Stein 1994). En outre, la transmission nosocomiale entre deux femmes enceintes partageant la même pièce a été rapportée (Amit, Shinar et al. 2014). Dans ce cas, la voie d'infection la plus probable était les particules infectieuses aérosolisées excrétées par voie vaginale. L'infection à *Cb* par transfusion de sang recueillie chez des patients atteints de fièvre Q avec une bactériémie est plausible, car la bactérie peut survivre dans des échantillons de sang humain stockés (Kersh, Priestley et al. 2013).

Une histoire de très probable transmission inter-humaine de fièvre Q par voie aérienne. Deux patients vivant en Guyane, une femme et son compagnon, sont partis rejoindre le frère de celle-ci, vivant dans une grande ville canadienne, pour des vacances à New-York, en plein hiver. Sitôt arrivé, le compagnon développe une toux fébrile, qui sera diagnostiquée fièvre Q à son retour en Guyane. Ils passent une semaine enfermés dans la chambre d'hôtel avec le patient qui tousse énormément, et rentrent chacun dans leurs pays respectifs (Guyane et Canada). La femme qui vit en Guyane, développe une fièvre Q à son retour, ce qui ne permet pas de conclure, mais le Canadien, développe lui aussi une pneumopathie à son retour de NYC. Sur les conseils de ses amis guyanais, il demande aux médecins canadiens de chercher la fièvre Q qui revient positive. Si on ne peut pas conclure grand chose sur le mode de contamination de la femme, l'homme canadien n'a été exposé à aucun facteur de risque particulier si ce n'est celui d'avoir partagé une chambre d'hôtel new-yorkaise confinée pendant 1 semaine avec un « coxielleux ». Il a été demandé à la femme de donner des indications sur le lieu de prise en charge de son frère au Canada pour récupérer des infos, mais elle n'a pu obtenir ces informations, ce qui empêche la publication de ce cas exceptionnel.

10.1.3.4. Facteurs de risque de contamination

La fièvre Q peut se produire à tout âge mais elle serait plus fréquente entre 30 et 70 ans. Après exposition, les femmes et les enfants sont plus souvent asymptomatiques que les hommes et les adultes, respectivement (Raoult, Marrie et al. 2005, Tissot-Dupont, Vaillant et al. 2007). Le sex ratio varie d'une zone à l'autre et selon l'âge de la population considérée, il est de 2,45 en France chez l'adulte mais cette

différence n'est pas retrouvée chez les enfants en Grèce ou en France (Maltezou and Raoult 2002).

Les facteurs de risque pour l'acquisition de l'infection sont la vie en milieu rural, la consommation de lait cru ou de fromage fait à partir de lait cru, l'exposition professionnelle (animaux de ferme, fumier ou poussières contaminées provenant des fermes et personnel de laboratoire), et le contact avec des animaux infectés en cours de gestation, des animaux nouveau-nés ou lors de la mise bas (Raoult, Tissot-Dupont et al. 2000). C'est pourquoi la fièvre Q est une maladie professionnelle inscrite sur le tableau 53 du régime général et le tableau 49 du régime agricole. Les femmes enceintes sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent développer de la fièvre, des fausses-couches spontanées, ou des menaces d'accouchement prématuré (Raoult, Fenollar et al. 2002).

10.1.4. Répartition géographique

10.1.4.1. La fièvre Q dans le monde

Coxiella burnetii est une zoonose ubiquitaire et est supposée, comme cela est répété d'un article à l'autre, avoir été décrite partout dans le monde à l'exception de la Nouvelle Zélande (Greenslade, Beasley et al. 2003, Raoult, Marrie et al. 2005, Million, Lepidi et al. 2009). On verra cependant un peu plus loin qu'une recherche très approfondie de la littérature médicale n'a retrouvée aucune trace de cette infection tant chez l'homme que chez l'animal, dans plusieurs pays d'Amérique Latine (Epelboin, Nacher et al. 2016).

La prévalence de la fièvre Q est très variable d'un pays à l'autre, en raison des disparités épidémiologiques, de la fréquence des élevages, de la connaissance par les médecins de la maladie et selon que la maladie est ou non à déclaration obligatoire. Par exemple, la fièvre Q est devenue une maladie à déclaration obligatoire uniquement en 1999 aux États-Unis, ce qui a entraîné une augmentation de 250% du nombre de cas humains entre 2000 et 2004 en raison d'une meilleure reconnaissance des cas (McQuiston, Holman et al. 2006).

Selon la zone géographique, des situations endémiques ou épidémiques sont observées. Dans les zones d'endémicité, des cas sporadiques de fièvre Q surviennent, habituellement après des activités à risque identifiables (agriculture, travail d'abattoir ou tourisme rural). C'est la présentation prédominante en France, en Espagne, en Grèce, en Israël et aux États-Unis (Sobradillo, Ansola et al. 1989, Tsironi, Andriopoulos et al. 2005).

En Europe, la maladie a été particulièrement étudiée lors d'épidémies en Espagne, en Allemagne, en Grande Bretagne et en Suisse. La fièvre Q semble plus rare ou plus rarement diagnostiquée en Europe du Nord. La fréquence de la maladie varie alors en fonction de l'exposition aux ruminants. La répartition des cas de fièvre Q est principalement saisonnière, la plupart des cas étant diagnostiqués

au printemps et au début de l'été. Dans les régions où la mise-bas des animaux est saisonnière, les cas de fièvre Q sont rythmés par ces pratiques. Dans le sud de la France, l'incidence est maximale au décours de l'agnelage au printemps. Cette répartition saisonnière disparaît quand la mise-bas n'est plus elle-même saisonnière, comme c'est le cas en Californie.

Dans ces pays, certains foyers hyperendémiques peuvent également être identifiés, comme dans Martigues, une ville du sud-est de la France, où le taux d'incidence de la fièvre Q atteint 34,5 / 100 000 habitants en raison de la diffusion des spores par le vent de mistral local des troupeaux de moutons élevant dans les plaines locales (Tissot-Dupont, Torres et al. 1999). De petites épidémies (en particulier des épidémies familiales) peuvent se produire après l'exposition à une source commune par des animaux familiers infectés comme les chiens ou les chats (Buhariwalla, Cann et al. 1996, D'Amato, Million et al. 2014).

Enfin, des épidémies à grande échelle peuvent se produire au niveau des pays, ce qui s'est passé aux Pays-Bas entre 2007 et 2010. Ainsi, au cours de cette période, ce pays a été confronté à la plus grande épidémie de fièvre Q jamais signalée, avec plus de 4 000 cas rapportés et une estimation de probablement plus de 40 000 cas (Karagiannis, Morroy et al. 2007, Schimmer, Morroy et al. 2008). L'épidémie s'est produite dans une population présentant une séroprévalence précédemment basse de la fièvre Q (2,4%) (Schimmer, Notermans et al. 2012). Les régions où les taux d'infection étaient les plus élevés étaient la province de Noord-Brabant dans le sud du pays et les provinces de Gueldre et de Limbourg (Roest, Tilburg et al. 2011). La province de Noord-Brabant compte 2,4 millions d'habitants et 6,4 millions d'animaux de ferme, et l'élevage de chèvres est concentré dans cette région. L'épidémie est en corrélation avec le développement d'un élevage de chèvres laitières intenses à proximité des zones urbaines (Dijkstra, Hoek et al. 2011). L'importation d'un grand nombre d'animaux, avec une multiplication par 75 de la population de chèvres entre 1985 et 2009, aurait pu contribuer à l'introduction d'animaux infectés par *Cb* dans ce pays (Delsing, Kullberg et al. 2010). Grâce à une étude rétrospective, on sait maintenant que l'épizootie avait commencé en 2005, avec des taux d'avortement supérieurs à 60% dans certaines fermes (Roest, Ruuls et al. 2011). Ainsi, la combinaison d'un grand nombre d'animaux infectés, l'emplacement des fermes près des zones peuplées, un manque de surveillance et le faible niveau de protection immunitaire dans cette population expliquent probablement l'ampleur de l'épidémie de fièvre Q. Une stratégie de santé publique pour contrôler l'épidémie a été développée par les autorités néerlandaises et mise en œuvre au printemps 2008. La notification des cas d'avortement dans les troupeaux et la vaccination est devenue obligatoire en juin 2008 pour les élevages de chèvres ou de moutons avec plus de 50 animaux dans les zones touchées (Hogerwerf, van den Brom et al. 2011). En raison de l'inefficacité de ces mesures, et alors que des cas mortels étaient rapportés chez l'homme, on a décidé en décembre 2009 d'éliminer systématiquement les chèvres et les brebis en gestation, entraînant l'abattage de plus de 50 000 chèvres (Schneeberger, Wintenberger et al. 2014). En 2010, le nombre de cas déclarés chez l'homme a commencé à diminuer, probablement en

raison de ces mesures vétérinaires et à l'augmentation de la vaccination de la population.

La situation de la fièvre Q en Afrique est de type hyperendémique et l'infection est très répandue sur tout le continent (Kaplan and Bertagna 1955). En effet, diverses études de séroprévalence ont révélé des taux de séropositivité très élevés dans de nombreux pays depuis l'Afrique du Sud jusqu'au Maghreb: 18,3 % au Maroc, 26 % en Tunisie, 37 % au Zimbabwe, 44 % au Nigeria, de 10 à 37 % dans le Nord-est de l'Afrique, 26% en Namibie, 15% en Algérie avec des pics à 30% dans certains villages, 24,5% au Sénégal. Parce qu'il n'existe souvent pas d'outils de diagnostic facilement disponibles dans la plupart des pays africains, l'impact global de la fièvre Q sur la santé publique est probablement largement sous-estimé. Dans une étude récente, *Cb* a été trouvé comme agent étiologique dans 5% des 109 cas de pneumonie sévère en Tanzanie (Prabhu, Nicholson et al. 2011). Dans le même pays, une enquête menée dans une cohorte de malades fébriles sévères a révélé 26,2% de zoonoses, dont 30% de fièvre Q (Crump, Morrissey et al. 2013). En Tunisie et en Algérie, *Cb* représente 1 à 3% des endocardites infectieuses (Vanderburg, Rubach et al. 2014). Au Burkina Faso, la fièvre Q est responsable de 5% des maladies fébriles aiguës (Vanderburg, Rubach et al. 2014). Au Cameroun, 9% des pneumonies aiguës communautaires chez les personnes âgées de plus de 15 ans ont été testées positivement pour *Cb* (Vanderburg, Rubach et al. 2014). Dans ce pays, *Cb* était le troisième agent de pneumonie le plus fréquent après *Streptococcus pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* (60) (Koulla-Shiro, Kuaban et al. 1997). Ces études sont peut-être la pointe de l'iceberg, ce qui indique une circulation généralisée de la bactérie en Afrique rurale d'autant que dans la plupart des pays africains, les taux de séroprévalence sont élevés chez les ruminants domestiques. Les enquêtes sur les bovins ont montré des taux allant de 4% au Sénégal à 55% au Nigeria (Eldin, Melenotte et al. 2017).

La fièvre Q n'est généralement pas considérée comme une maladie tropicale. Les cliniciens devraient cependant penser à ce diagnostic chez des patients fébriles revenant de pays africains. Le fait qu'il a été rapporté dans les voyageurs revenant d'une tournée de safari illustre cet aspect (Potasman, Rzotkiewicz et al. 2000). On retrouve là encore le rôle de sentinelle de la médecine des voyages puisqu'ont été décrits des cas au retour de certains pays, qui eux-mêmes ne rapportent pas de cas de la maladie.

10.1.4.2. La fièvre Q en Amérique latine

Une revue exhaustive de la littérature en anglais, en français, en espagnol et en portugais a été publiée par notre équipe en 2016 et a montré que les publications sur la fièvre Q en Amérique latine sont rares malgré la supposée présence mondiale de la maladie (Tableau 7) (Epelboin, Nacher et al. 2016). Ainsi, 7 pays n'ont jamais rapporté de cas de fièvre Q selon la littérature disponible (Belize, Costa Rica, Guatemala, Guyana, Honduras, Paraguay, Suriname); 3 n'en ont pas rapporté depuis

1990, mais il existe des études antérieures (Bolivie, Panama, Venezuela); et enfin 7 pays ont signalé une ou deux publications depuis 1990 (Argentine, Chili, Équateur, El Salvador, Pérou, Trinité, Uruguay); et enfin la Colombie, le Mexique et le Brésil ont réalisé plusieurs publications, dont principalement des cas de fièvre Q chronique, un cas de fièvre Q aiguë, plusieurs études de séroprévalence dans des populations exposées et certaines études basées sur la recherche de la prévalence au sein de séries de pneumopathies.

Récemment, la fièvre Q a été confirmée chez les patients et les animaux dans certaines parties de la Forêt Atlantique brésilienne (Rozental, Ferreira et al. 2017). Ainsi, il n'y a pas de publications sur la fièvre Q dans la région amazonienne sauf en Guyane française et en Équateur. Si on recherche des cas de fièvre Q chez les voyageurs, comme sentinelles de la médecine tropicale, on retrouve quelques indices. La fièvre Q est une maladie rare chez les voyageurs, en particulier ceux qui reviennent d'Amérique latine. Bien que le Suriname n'ait signalé aucun cas, un cas de myocardite due à *C. burnetii* a été diagnostiqué aux Pays-Bas chez un enfant de 8 ans dont le père était revenu récemment du Suriname (Drexhage, Dumas et al. 1989). En outre, une étude de séroprévalence aux Pays-Bas a montré que la positivité des anticorps de *C. burnetii* était associée à des patients originaires du Suriname, de la Turquie et du Maroc (van der Hoek, Meekelenkamp et al. 2011). Un cas de fièvre Q a été signalé en Espagne dans un voyageur revenant de 15 jours de voyage en République dominicaine et au Venezuela (Ta, Jimenez et al. 2008). Plusieurs cas de pneumonie à *C. burnetii* ont été signalés chez des voyageurs revenant de la Guyane française (Baret, Klement et al. 2000, Ansart, Pajot et al. 2004, Imbert, Rapp et al. 2004).

Enfin, récemment, le CNR a décrit des géotypes de fièvre Q selon la zone d'infection présumée : aucun cas n'a été signalé chez les patients venant d'Amérique du Sud, à l'exception de la Guyane française (Eldin, Mahamat et al. 2014).

Country	Year of publication ^{1,2}	Type of study	Number of cases	Context
Argentina	(Luna, Famiglietti et al. 2000)	Retrospective descriptive study	1	One case among 408 hospitalized pneumonias in Buenos Aires
Brazil	(da Costa, Brigatte et al. 2006)	Cases series	16	Investigation among 726 febrile illness in Minas Gerais 2001–2004
Brazil	(Siciliano, Strabelli et al. 2006)	Retrospective descriptive study	1	Investigation among 61 blood culture–negative endocarditis, Cardiology Hospital, São Paulo
Brazil	(Lamas, Rozental et al. 2009)	Seroprevalence study	4/125 (3.2%)	Seroprevalence among HIV patients in Rio de Janeiro
Brazil	(Siciliano, Ribeiro et al. 2008, Lemos, Rozental et al. 2011, Rozental, Mascarenhas et al. 2012)	Case report	3	One endocarditis in São Paulo, one chronic fever PCR positive, and one pneumonia in Rio de Janeiro
Brazil	(Lamas Cda, Ramos et al. 2013)	One case into a large prospective study on infective endocarditis	1	One PCR positive on surgical endocarditis, Rio de Janeiro
Brazil	(Mares-Guia, Rozental et al. 2015)	Longitudinal observational study	4	Study among dengue-suspected cases in Rio de Janeiro state, four Q fever cases confirmed by PCR and sequencing
Chile	(Gonzalez and Moreira 2003)	Seroprevalence study	36/116 (31%)	Agricultural and Livestock personal
Colombia	(Mattar and Parra 2006)	Seroprevalence study	19/81 (23.6%)	Livestock farming individuals living in towns within Cordoba and Sucre departments
Colombia	(Betancur, Rubio et al. 2015)	Seroprevalence study	15/102 (14.7%)	Livestock farming workers in Antioquia
Colombia	(Betancur and Munera 2012, Mattar, Contreras et al. 2014)	Case report	2	One endocarditis and one asymptomatic case in a rural man
Ecuador	(Manock, Jacobsen et al. 2009)	Longitudinal observational study	15/304	Study among acute febrile illness in the Ecuadorian Amazon Basin
El Salvador	(Kovacova, Sixl et al. 1996)	Seroprevalence study	18/40 (45%)	International study on three continents in Humans and animals
Mexico	(Araujo-Melendez, Sifuentes-Osornio et al. 2012)	Cross-sectional pilot study	17	State of Hidalgo, rural area of central Mexico. Eight cases with clinical criteria
Mexico	(Gonzalez-Canudas, Vega et al. 1997, Golden and Fair 2012, Aguilar-Olivos, del Carmen Manzano-Robleda et al. 2013)	Case reports	3	Granulomatous hepatitis
Peru	(Blair, Schoeler et al. 2004)	Retrospective descriptive study	12/152 (9%)	Outbreak of febrile illness in 2002 in the district of Sapillica
Trinidad	(Adesiyun, Dookeran et al. 2011)	Seroprevalence study	20/455 (4.4%)	Livestock and abattoir workers
Uruguay	(Moreira Eglinger and Braselli 1994)	Case report	1	Endocarditis

Tableau 7. Revue de la littérature scientifique en français, anglais, espagnol et portugais en utilisant les termes “Q fever” and “Coxiella burnetii” sur Pubme, Science direct et Google, sur la fièvre Q humaine en Amérique Latine 1990-2016, à l’exception des Caraïbes et de la Guyane (Epelboin, Nacher et al. 2016)

1 Existing publications before 1990, but none since then: Bolivia, Panama, Uruguay, Venezuela; 2 No publication found at all: Belize, Chile, Guyana, Honduras, Suriname

La fièvre Q en France

La recherche et la production scientifique sur la fièvre Q en France est particulièrement active du fait du CNR des Rickettsies, *Coxiella* et *Bartonella*, créé en 1985, et de son responsable le Pr Raoult. A titre d'exemple, on obtient 319 résultats en rentrant dans Pubmed ("raoult d" AND coxiella) et 302 en rentrant ("raoult d" AND "q fever") entre novembre 1986 et août 2017.

Entre janvier 1985 et décembre 2009, 179 794 sérums ont été reçus au CNR, parmi lesquels 39 472 positifs, dont 3723 patients avec fièvre Q aiguë et 1675 avec fièvre Q chronique (Frankel, Richet et al. 2011). Le nombre total de sérums reçu ainsi que la proportion de prélèvements positifs pour la fièvre Q a augmenté de façon continue entre 1985 et 2009 (Figures 19 & 20).

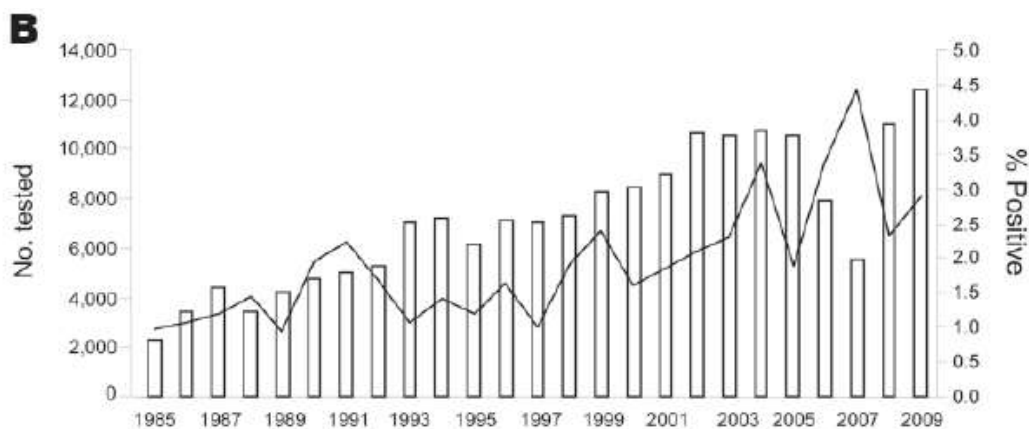


Figure 17. Nombre de sérums testés pour la fièvre Q au CNR, France 1985-2009 (la courbe indique le pourcentage de positifs pour la fièvre Q aiguë) (Frankel, Richet et al. 2011)

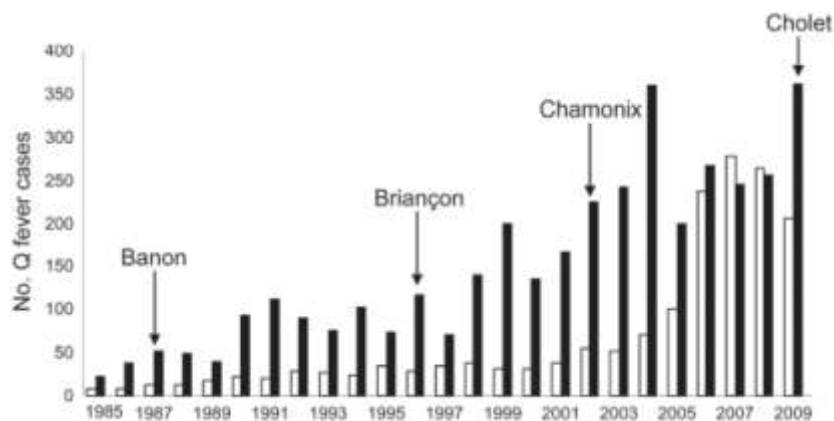


Figure 18. Nombre annuel de cas de fièvre Q aiguë (barres noires) et chroniques (barres blanches), France, 1985-2009 (Frankel, Richet et al. 2011)

Les lieux indiqués correspondent à des épidémies aux dates indiquées par des flèches

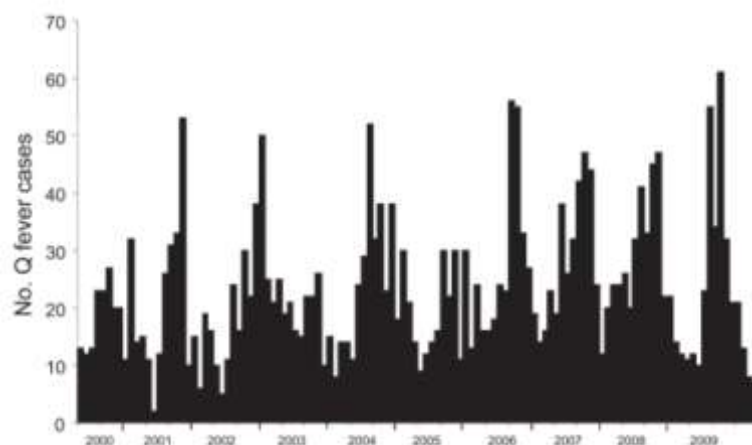


Figure 19. Saisonnalité es cas de fièvre Q aiguë, 2000-2009 (Frankel, Richet et al. 2011)

Il existait une variation saisonnière de l'incidence avec un pic d'avril à septembre, avec un maximum en 2009, en rapport avec une épidémie à Cholet et des nombreux cas dans les Bouches du Rhône (Figure 21) (Frankel, Richet et al. 2011). Les données géographiques obtenues de 200 à 2009, montrait qu'une majorité des patients vivaient en région PACA. L'incidence dans cette région était de 19 cas / 1 million d'habitants/an, plus élevée que dans le reste de la France où elle était de 3 cas pour 1 million d'habitants par an. Rhône-Alpes et Poitou-Charentes avait chacun 12.7% des cas (Figure 22).

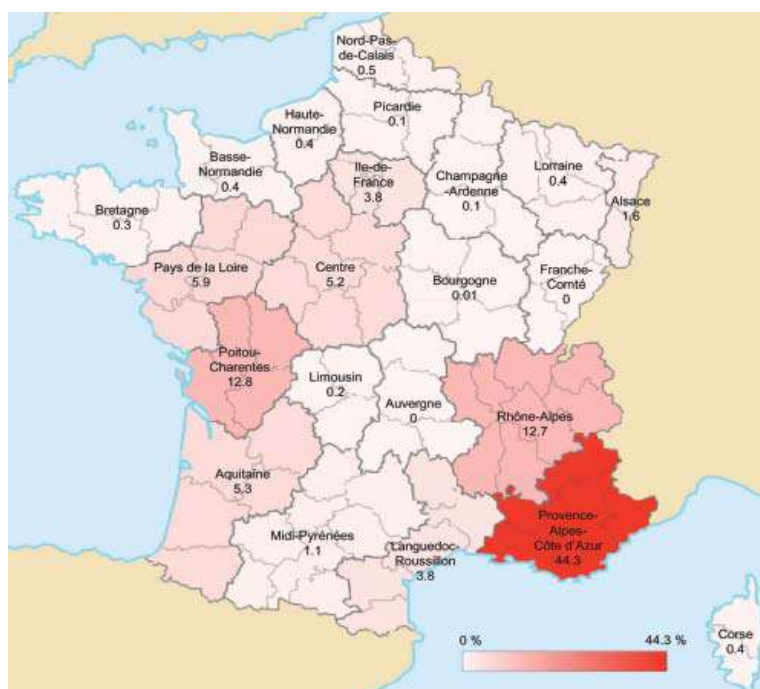


Figure 20. Distribution géographique de cas de fièvre Q en France 2000-2009 (Frankel, Richet et al. 2011).

Ainsi, en France, l'incidence de la fièvre Q aiguë est de 25 cas pour 100 000 habitants, alors que l'incidence de l'endocardite, est de 1 cas par million d'habitants par an, soit environ 5 % des cas d'endocardite infectieuse (Frankel, Richet et al. 2011).

Des études séro-épidémiologiques chez l'homme ont montré une séroprévalence de 30 % parmi les habitants d'un village des Alpes françaises, et de 5 % à Marseille. Dans les Alpes suisses, l'incidence varie de 7 à 23 %. Des études séro-épidémiologiques portant sur les bovins ont montré des incidences extrêmement variables, entre 15 à 70 %. Il ressort de l'ensemble de ces travaux que la fièvre Q est présente dans toute la France avec prévalence marquée dans les zones agricoles où l'élevage des moutons et des chèvres est pratiqué (Fournier and Raoult 1998).

La fièvre Q semble donc montrer un caractère émergent en France du fait de l'augmentation progressive du nombre de cas annuels sur les 30 dernières années avec une augmentation à la fois du nombre de demande, mais aussi du pourcentage de prélèvements positifs. Les épidémies successives de fièvre Q en 1987, 1996, 2002-2003 et 2009 ont contribué à l'augmentation de cette incidence. Même si la disponibilité et les capacités de diagnostic microbiologique ont augmenté, ceci n'explique que très partiellement cette ascension. En revanche, les résultats fournis par le CNR sont insuffisants pour déterminer l'incidence de la fièvre Q en France,

On peut également noter que, sur une période de 27 ans, 1985-2011, 4231 fièvre Q aiguës et 818 endocardites ont été diagnostiqués au CNR (Edouard, Million et al. 2014). Une modification de l'épidémiologie de la fièvre Q en France aurait été observée, avec une réduction de l'incidence de l'endocardite de 316 cas (18% des nouveaux cas) entre 1998 et 2004 à 225 cas (11% des nouveaux cas) entre 2005 et 2011, alors que celle de la fièvre Q aiguë avait augmenté entre les deux périodes (Centre National de Référence des Rickettsies 2014). Selon le rapport du CNR, cette réduction est possiblement secondaire à la prévention de l'endocardite par antibio-prophylaxie prolongée chez les patients porteurs de valvulopathies et développant une fièvre Q aiguë

10.1.5. Diagnostic clinique, biologique et microbiologique de la fièvre Q

10.1.5.1. Histoire naturelle de la maladie

La période d'incubation de la fièvre Q aiguë varie de 10 à 17 jours (Million, Lepidi et al. 2009). La primo-infection est asymptomatique dans 60 % des cas (cf. fig. 3). Le cas contraire, il s'agit de la fièvre Q aiguë. Seuls 5 % des patients symptomatiques présentent un tableau clinique suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation. Chez le sujet sain, l'évolution spontanée est une guérison complète. Chez 1 à 5% des patients, *Coxiella burnetii* est capable de se multiplier malgré la réponse déclenchée par la primo-infection, que celle-ci soit symptomatique ou non. Ces sujets à risque sont les femmes enceintes, les porteurs d'une anomalie des valves cardiaques ou des vaisseaux sanguins, les immunodéprimés (infection VIH, splénectomie, diabète, cancer, traitements immunosuppresseurs...) (Figure 23). Lorsque le système immunitaire est incapable de contrôler l'infection, une fièvre Q chronique peut se développer.

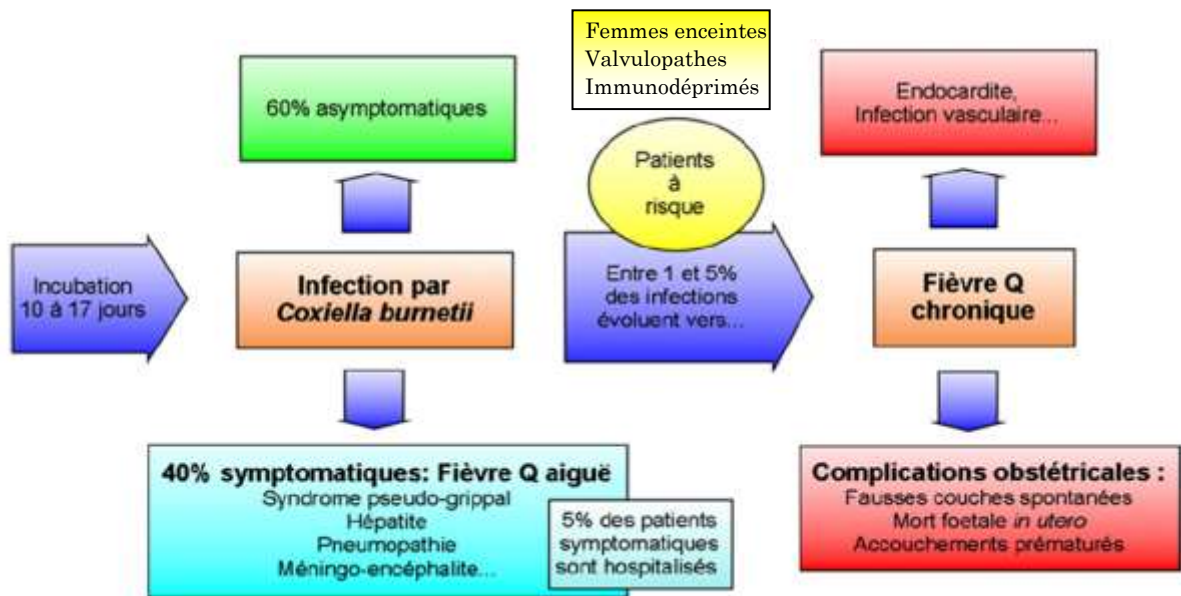


Figure 21. Histoire naturelle de la fièvre Q (Million, Lepidi et al. 2009)

Par conséquent, lorsqu'un diagnostic de fièvre Q aiguë est posé, que le patient soit symptomatique ou non, la recherche de circonstances pouvant favoriser la chronicité doit être systématique :

- Echographie cardiaque à la recherche de toute anomalie valvulaire, y compris minime (Prolapsus mitral, bicuspidie aortique, fuite mitrale)
- Recherche d'une cause d'immunodépression : infection VIH, cancer, lymphome, splénectomie, traitement immunosuppresseur.
- Test de grossesse

10.1.5.2. Diagnostic de la fièvre Q aiguë

10.1.5.2.1. Présentation clinique

Les signes cliniques de la primo-infection à *Cb* sont le plus souvent d'intensité modérée mais environ 60% des patients sont asymptomatiques (Maurin and Raoult 1999) et seulement 2 à 5% sont hospitalisés (Raoult and Marrie 1995, Million, Lepidi et al. 2009). Trois tableaux cliniques sont habituellement rencontrés : un syndrome pseudo-grippal, une pneumopathie ou une hépatite aiguë. Ces trois tableaux ne sont évidemment pas exclusifs et se recoupent entre eux (Figure 24).

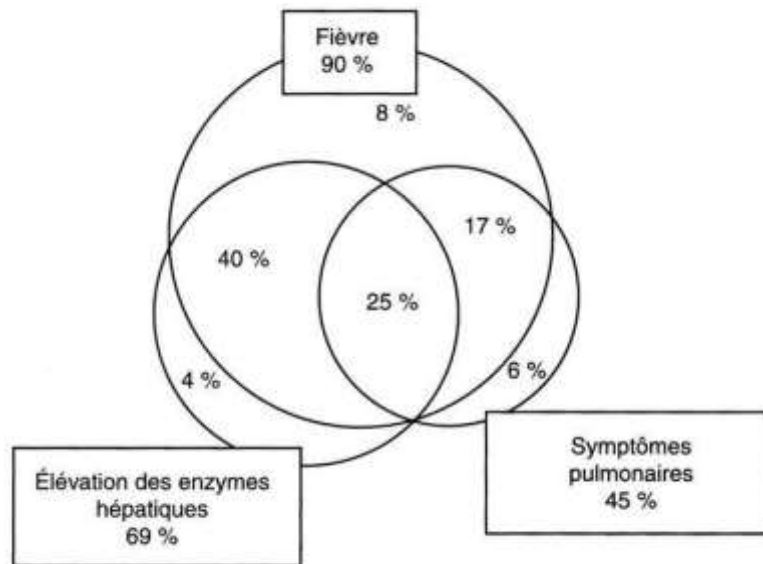


Figure 22. Répartition respective des trois formes cliniques principales de fièvre Q. (Fournier and Raoult 1998)

Dans la plus grande série de cas publiée par le CNR de Marseille, l'hépatite était diagnostiquée chez des patients plus jeunes et la pneumonie chez des patients plus âgés et/ou immunodéprimés (Raoult, Tissot-Dupont et al. 2000). Par ailleurs, la présentation clinique semble varier avec l'origine géographique : la pneumonie est plus fréquente que l'hépatite dans l'Est du Canada, au Pays-Basque espagnol et en Suisse tandis que la pneumopathie est rare dans le sud de l'Espagne où l'hépatite est très fréquente. En Israël, les hépatites représentent 67% des cas contre 32% pour les pneumopathies (Ergas, Keysari et al. 2006). Dans le sud de la France, la pneumopathie est fréquente et l'hépatite très fréquente (cf. tab. 4). Le syndrome pseudo-grippal comporte une fièvre très élevée (40 °C) d'apparition brutale pouvant être associée à une asthénie, des céphalées ou des myalgies. La fièvre peut durer suffisamment longtemps pour entrer dans les critères de fièvre prolongée d'origine indéterminée. La plupart des cas de pneumopathie sont modérés avec une toux non productive et des anomalies auscultatoires minimales, mais l'association à un épanchement pleural, voire à une détresse respiratoire aiguë est possible (Oddo, Jolidon et al. 2001). Les symptômes peuvent durer de 10 à 90 jours avec un taux de mortalité de 1% (Raoult and Marrie 1995).

L'hépatite peut se produire sous trois formes : une hépatite d'allure virale, avec une hépatomégalie parfois douloureuse mais rarement un ictère ; une augmentation isolée du taux de transaminases sériques dans un contexte fébrile ; une fièvre prolongée d'origine indéterminée avec un aspect caractéristique sur la biopsie hépatique. D'autres atteintes, plus rares, voire exceptionnelles, sont décrites dans la fièvre Q aiguë et sont résumées dans les tableaux 6 et 7.

L'atteinte neurologique n'est pas exceptionnelle (3,5% des patients) peut se présenter sous forme de méningite aseptique lymphocytaire normoglycorachique; encéphalite éventuellement dans le cadre d'une encéphalomyélite ou d'une méningo-encéphalite ; atteinte du système nerveux périphérique comprenant une polyra-

diculonévrite, une neuropathie périphérique et une atteinte des paires crâniennes ; ou des manifestations neuro-oculaires (paralysies oculomotrices, névrite optique).

L'atteinte cardiaque est une autre des formes notables de la fièvre Q aiguë. La péricardite correspond à 1% des fièvres Q aiguës. En France, *C. burnetii* est responsable d'environ 4% des péricardites. La myocardite survient exclusivement pendant l'infection aiguë (0,6% des cas). L'atteinte myocardique n'est pas corrélée au contexte épidémiologique ou clinique (Tableau 8) (Million, Lepidi et al. 2009).

<i>Manifestations cardiaques</i>	<i>Rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë</i>
Endocardite aiguë	<i>Manifestations hématologiques</i>
Péricardite	Hémophagocytose
Myocardite	Anémie hémolytique, purpura thrombopénique auto-immun, syndrome d'Evans
<i>Manifestations neurologiques centrales</i>	Anémie hypoplasique transitoire
Céphalées	Nécrose médullaire
Méningite	<i>Manifestations endocriniennes</i>
Encéphalite, méningo-encéphalite, encéphalomyélite	Thyroïdite
Coma, convulsions, état de mal épileptique	Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)
Atteinte du tronc cérébral (syndrome de Millard-Gubler), myélite aiguë transverse	<i>Manifestations digestives</i>
<i>Manifestations neurologiques périphériques</i>	Gastro-entérite
Polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Miller-Fisher)	Pancréatite
Neuropathie périphérique	Cholecystite aiguë alithiasique
Névrite optique et autres manifestations neuro-oculaires	Panniculite mésentérique
<i>Manifestations dermatologiques</i>	<i>Manifestations ganglionnaires et spléniques</i>
Éruption purpurique ou maculopapuleuse	Lymphadénopathie imitant un lymphome
Érythème noueux, panniculite nodulaire	Rupture splénique
<i>Manifestations rhumatologiques</i>	<i>Manifestations associées à des anticorps antiphospholipides</i>
Arthralgies	Glomérulonéphrite membranoproliférative
Arthrites des petites articulations (MCP, IPP)	Maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
Arthrite des grosses articulations (genoux, hanches)	<i>Orchite, épидидymite</i>
Ostéoarthritis	

Tableau 8. Manifestations cliniques rares I (< 5%) et exceptionnelles II (<1%), respectivement, rapportées dans la fièvre Q aiguë D'après Million et al. (Million, Lepidi et al. 2009).

10.1.5.2.2. Présentation biologique

Les anomalies biologiques au cours de la fièvre Q aiguë sont aspécifiques. Les plus fréquentes sont une thrombopénie, une élévation des enzymes hépatiques prédominant sur les transaminases et une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la CRP. Les leucocytes sont généralement paradoxalement normaux pour une infection bactérienne mais peuvent être élevés ou diminués. En Guyane, devant une fièvre nue ou un syndrome dit dengue-like, l'association leucocytes normaux, CRP élevée est très évocatrice de fièvre Q (Tableau 9) (Epelboin, Chesnais et al. 2012). Les CPK et les LDH sont augmentées chez 20% des patients. Une atteinte rénale est fréquente, traduite par une élévation de la créatinine et une hématurie microscopique. Ces caractéristiques sont retrouvées aussi bien dans la forme aiguë que dans la forme chronique. Dans l'infection chronique, l'hypergammaglobulinémie peut être utile pour le diagnostic, surtout si elle est supérieure à 50% de la fraction protéique. Elle est corrélée avec la durée d'évolution de la maladie jusqu'au diagnostic. Des auto-anticorps sont fréquemment retrouvés dans la fièvre Q sous la forme d'un facteur rhumatoïde, d'anticorps anti muscle lisse, d'anticorps anticardioline

ou d'anticoagulant lupique. D'autres anomalies immunologiques sont constatées surtout dans la forme chronique comme une immunoglobuline monoclonale transitoire, des complexes immuns circulants ou une cryoglobulinémie.

	All CAP (N = 131)	Q Fever CAP (n = 32)	Non-Q Fever CAP (n = 99)	P ^a
Hemoglobin level < 10 g/dL	16 (12.7)	1 (3.1)	15 (15.2)	NS
Leukocyte count < 10 × 10 ⁹ /L	78 (61.4)	27 (87.1)	51 (53.1)	.001
Neutrophil count < 10 × 10 ⁹ /L	96 (76.2)	29 (96.7)	67 (69.8)	.001
Lymphocyte count < 10 ⁹ /L	51 (41.1)	16 (53.3)	35 (37.2)	NS
Platelet count < 150 × 10 ⁹ /L	34 (27)	10 (33.3)	24 (25)	NS
Prothrombin time < 70%	18 (26.1)	2 (10.5)	16 (32)	NS
Creatinine >111 µmol/L	15 (12)	4 (13.3)	11 (11.6)	NS
ALT > 2N	36 (27.5)	9 (30)	17 (18.9)	NS
AST > 2N	32 (24.4)	8 (25.8)	19 (20)	NS
ALP > 2N	4 (3.4)	3 (10.7)	1 (1.1)	.04
GGT > 2N	37 (30.8)	11 (36.7)	26 (28.9)	NS
Bilirubin > 17 µmol/L	40 (30.5)	13 (46.4)	27 (29.7)	NS
CRP, mean ± SD, mg/L	146.7 ± 101	184.7 ± 121.9	134.6 ± 90.9	.033
CRP, median (IQR), mg/L	152 (63–185)	185 (79–210)	143 (61–185)	
CRP >185 mg/L	29 (22.5)	13 (41.9)	16 (16.3)	.006

Tableau 9. Comparaison des anomalies biologiques de 32 pneumopathies aiguës communautaires (PAC=CAP) à *C. burnetii* vs. 99 PAC non *Cb* (Epelboin, Chesnais et al. 2012)

L'analyse anatomopathologique des tissus osseux, myocardique ou ganglionnaire de l'infection aiguë montre un aspect granulomateux peu spécifique. En revanche, un aspect caractéristique en « beignet » est retrouvé dans l'hépatite de la fièvre Q aiguë formé par un granulome centré par une vacuole entourée d'un anneau fibroïde.

10.1.5.2.3. Diagnostic microbiologique de la fièvre Q aiguë

Sérologie

Le diagnostic de la fièvre Q aiguë est avant tout sérologique. La sérologie par immunofluorescence indirecte (IFA) est la méthode de référence. Les antigènes sont produits par culture sur lapin pour la phase I, infectieuse, ou sur tapis cellulaire pour la phase II.

Dans la fièvre Q aiguë, la séroconversion est observée 7 à 14 jours après l'apparition des symptômes cliniques et chez 90% des patients à J21 (Figure 25). Le diagnostic de fièvre Q aiguë repose sur des titres d'anticorps de phase II d'IgG de phase II ≥ 200 et d'IgM de phase II ≥ 50. Une augmentation isolée d'IgM ≥ 50 peut indiquer une infection débutante ou un faux positif et nécessite une confirmation. Une seconde sérologie est effectuée systématiquement à 14 jours d'intervalle.

Pour les kits commercialisés, comme par exemple le kit Q Fever (Phase I and II) IFA Substrate Slide (Focus Diagnostics), la valeur seuil à partir de laquelle le diagnostic de fièvre Q aiguë est évoqué est un titre d'IgG II de 128.

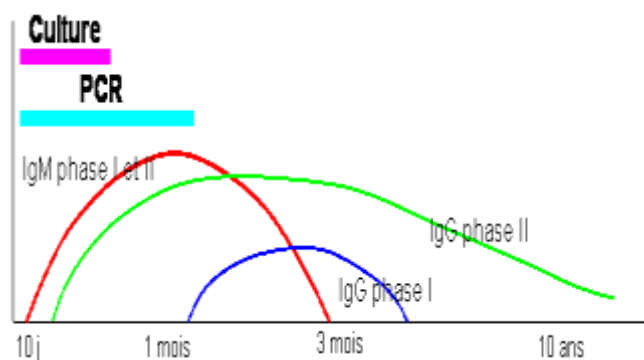


Figure 23. Cinétique des Anticorps contre la fièvre Q. (Dupont, Thirion et al. 1994)

Une sérologie positive n'est pas synonyme d'infection aiguë active nécessitant un traitement : 50 à 90 % des cas sont asymptomatiques ou présentent des signes cliniques mineurs (Maurin and Raoult 1999). Au cours de l'épidémie aux Pays-Bas, seuls 10 % des patients séropositifs ont été considérés comme porteurs de fièvre Q aiguë active (Hogema, Slot et al. 2012). Les IgG peuvent persister pendant des mois ou des années (Slot, Hogema et al. 2014).

Ainsi, le diagnostic de la fièvre Q aiguë dans le contexte endémique guyanais nécessite au moins 2 voire 3 prélèvements à visée diagnostique. Le 1^{er} prélèvement, réalisé au moment du syndrome infectieux souvent entre J0 et J4 doit être fait systématiquement pour connaître le statut sérologique du patient, et s'assurer qu'il n'existe pas une cicatrice sérologique d'un épisode antérieur de fièvre Q aiguë passé ou non inaperçu. En revanche, il est important de comprendre que la négativité de ce premier résultat n'élimine en rien le diagnostic, message important à faire passer aux urgentistes, généralistes et internes de passage en Guyane qui éliminent souvent le diagnostic devant la négativité de cet examen. Le prélèvement est souvent répété entre J7 et J14. S'il est positif et qu'on observe une séroconversion par rapport au premier, le diagnostic est posé. En revanche s'il est négatif, il faudra réaliser un contrôle au-delà de J21 pour s'assurer du diagnostic.

10.1.5.2.4. Biologie moléculaire

La PCR permet un diagnostic moléculaire et a l'avantage de ne pas nécessiter de micro-organisme viable et est donc utilisable pour des tissus congelés, formolisés ou fixés en paraffine. Dans une étude réalisée au CNR, la PCR n'était positive qu'avant la séroconversion dans la majorité des cas, avec une sensibilité variant de 26 % avant séroconversion à seulement 5 % après ($P < 0,01$) (Fournier and Raoult 2003). Ainsi, le CNR ne réalise la PCR sur le sérum que dans les deux premières semaines de la maladie (Figures 25 et 26).

Dans l'endocardite, la PCR et la culture du sang sont des méthodes complémentaires avec une faible sensibilité (respectivement de 33 % et 14 % respectivement (Million, Thuny et al. 2010). Cependant, une culture ou une PCR positive sont considérées comme un critère majeur pour le diagnostic d'endocardite, en particulier sur les biopsies de valves cardiaques après remplacement valvulaire (Raoult 2012,

Kampschreur, Wegdam-Blans et al. 2015). Toutefois, dans l'endocardite ou les infections vasculaires, la PCR est inhibée par des taux d'anticorps très élevés > 25 600.

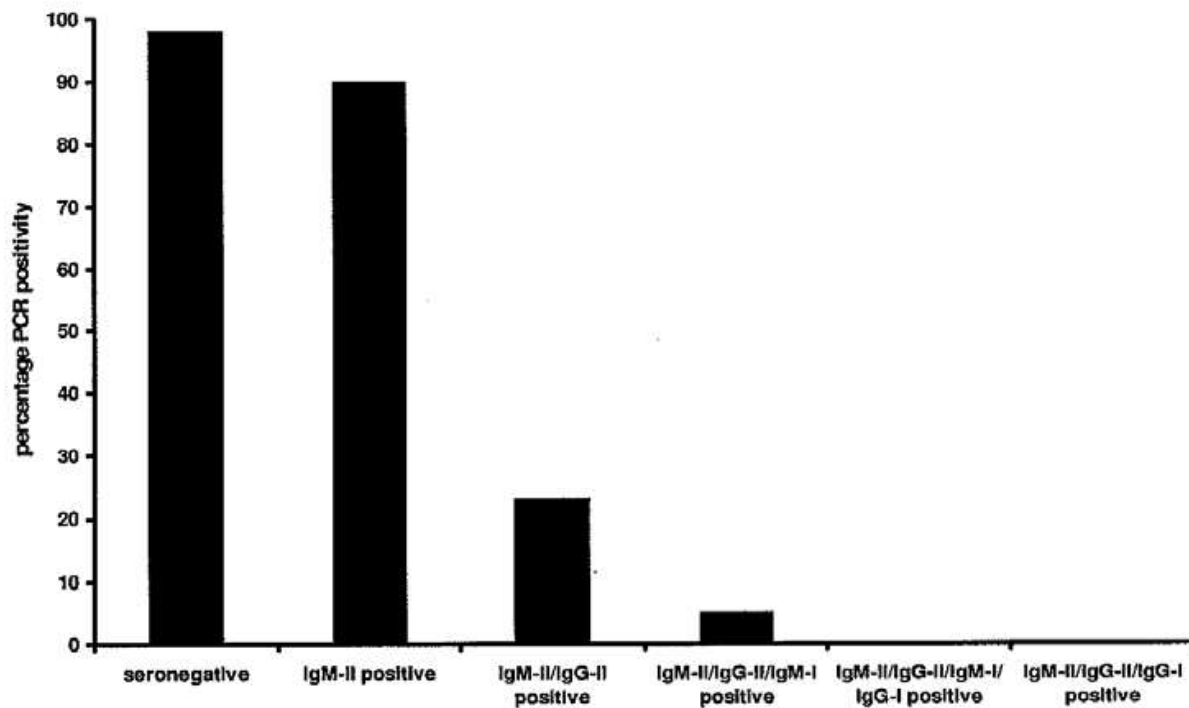


Figure 24. Pourcentage de PCR positive en fonction des différents profils sérologiques (Haut Conseil de la Santé Publique 2013)

10.1.5.2.5. Culture

C. burnetii peut être cultivée en laboratoire de sécurité microbiologique de niveau P3. Le prélèvement biologique est inoculé sur cellules HEL (fibroblastes embryonnaires humains) en tube de culture à centrifuger (tubes bijoux) puis il est analysé en immunofluorescence après un temps d'incubation de 6 jours. *C. burnetii* peut également être isolé par inoculation sur des animaux ou par culture sur des œufs embryonnés (Million, Lepidi et al. 2009).

La mise en évidence de la bactérie dans les lésions de fièvre Q chronique est possible par immunohistochimie. Néanmoins, cette méthode n'est pas contributive dans les granulomes de la fièvre Q aiguë car la bactérie a été éradiquée

10.1.5.3. Diagnostic de la fièvre Q chronique ou fièvre localisée persistante à *Coxiella burnetii*.

10.1.5.3.1. Définition, présentation clinico-biologique, diagnostic et polémiques autour de la fièvre Q chronique

Jusqu'en 2012, la fièvre Q chronique était définie comme une infection > 6 mois et survient chez 1 à 5% des patients atteints de fièvre Q aiguë. Elle peut se développer des mois après l'infection aiguë, surtout chez les patients avec des comorbidités

ou une immunodépression. La fièvre est moins fréquente, parfois récurrente ou absente. L'infection d'anévrisme et l'infection de prothèse vasculaire sont les manifestations les plus fréquentes après l'endocardite avec un mauvais pronostic et peuvent se compliquer de fistule intestinale ou d'une spondylodiscite. Une fièvre isolée, une hépatite pouvant se compliquer de fibrose ou de cirrhose et une ostéomyélite sont d'autres formes classiques de fièvre Q chronique.

Une polémique est née récemment autour de ce terme de fièvre Q chronique, qui a donné lieu à de nombreux échanges par littérature interposée, entre le CNR de la fièvre Q, le Pr Raoult en particulier, et les chercheurs des Pays-Bas, qui ont beaucoup écrit sur la fièvre Q à l'issue de l'épidémie de 2007-2010 (Raoult 2012, Kampschreur, Wegdam-Blans et al. 2015, Million and Raoult 2017). Ainsi, selon le Pr Raoult, le terme obsolète de fièvre Q chronique devrait être abandonné et remplacé par infection persistante focale à *Cb*, pour éviter toute confusion entre l'endocardite, les infections vasculaires, les infections ostéo-articulaires, la lymphadénite, les infections génitales et la péricardite (Figure 27), représentant respectivement 68%, 20%, 7%, 6%, 3% et 1% de 494 patients atteints d'une (des) infection(s) localisée(s) persistante(s) que nous avons suivie en 2007-2015 au CNR de Marseille, (Million and Raoult 2017). A ce jour il existe donc 2 critères de définition sur lesquels experts français et néerlandais s'affrontent sans tomber d'accord, chacun se renvoyant l'argument du patient au cœur du soin et des choix scientifiques (Tableaux 10, 11 et 12).

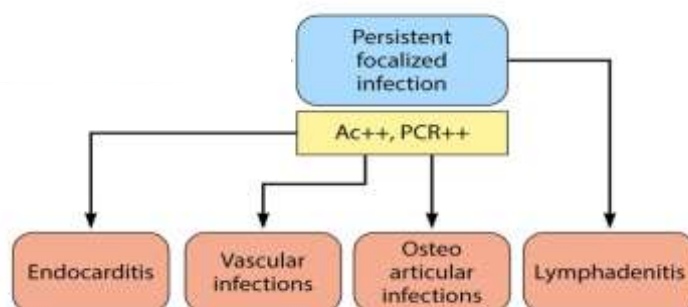


Figure 25. Présentation clinique de la fièvre Q focalisée persistente (ex-fièvre Q chronique) (Eldin, Melenotte et al. 2017)

10.1.5.3.2. Terrain à risque

L'endocardite survient le plus souvent chez les hommes âgés de plus de 40 ans, mais elle est possible chez les femmes et les enfants. Les patients à risque d'endocardite sont ceux qui ont des anomalies valvulaires ou vasculaires connues, les immunodéprimés (lymphomes) et les femmes enceintes (Raoult, Tissot-Dupont et al. 2000, Fenollar, Thuny et al. 2006). Environ 90% des patients atteints d'endocardite ont une valvulopathie préexistante, celle-ci peut être d'origine congénitale, rhumatismale, dégénérative ou syphilitique. Dans mais dans une série de 65 cas d'endocardite à *C. burnetii*, 55% des patients étaient porteurs d'une prothèse valvulaire (Brouqui, Dupont et al. 1993). A l'inverse, environ 40% des patients atteints de fièvre Q aiguë avec une valvulopathie préexistante évoluent vers une endocardite.

Definition of Q fever endocarditis (adapted from Li et al.).
A. Definite criterion Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve.
B. Major criteria Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an emboli or serology with IgG1 antibodies ≥ 6400 Evidence of endocardial involvement: Echocardiogram positive for IE: oscillating intra-cardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient). Pet-scan showing a specific valve fixation and mycotic aneurism.
C. Minor criteria Predisposing heart condition (know or found on echography) Fever, temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (see at Pet-scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions. Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, or rheumatoid factor. Serological evidence: IgG1 antibodies $\geq 800 < 6400$
Diagnosis definite 1) 1A criterion 2) 2B criteria 3) 1B criterion, and 3C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)
Diagnosis possible 1) 1B criterion, 2C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition) 2) 3C criteria (including positive serology, and cardiac predisposition)

Tableau 10. Définition de l'endocardite à *Coxiella burnetii* selon le CNR français de la fièvre Q (Raoult 2012)

Criteria for diagnosis of Q fever vascular infection.
A. Definite Positive culture, PCR or immunochemistry of an arterial samples (prosthesis or aneurism) or a periarterial abscess or a spondylodiscitis linked to aorta.
B. Major criteria Microbiology: Positive culture, PCR of the blood or emboli, or serology with IgG1 antibodies ≥ 6400 Evidence of vascular involvement: CT-scan: aneurism or vascular prosthesis + periarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis. Pet-scan specific fixation on an aneurism or vascular prosthesis.
C. Minor criteria Serological IgG1 $\geq 800 < 6400$ Fever, temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Emboli Underlying vascular predisposition (aneurism or vascular prosthesis)
Diagnosis definite 1) A criterion 2) 2B criteria 3) 1B criterion and 2C criteria (including microbiology and vascular predisposition)
Diagnosis possible Vascular predisposition, serological evidence and fever or emboli.

Tableau 11. Définition de l'infection vasculaire à *Coxiella burnetii* selon le CNR français de la fièvre Q (Raoult 2012)

Dutch consensus guideline on chronic Q fever diagnostics.		
Proven chronic Q fever	Probable chronic Q fever	Possible chronic Q fever
1. Positive <i>C. burnetii</i> PCR in blood or tissue ^a OR 2. IFA $\geq 1:1024$ for <i>C. burnetii</i> phase I IgG AND – definite endocarditis according to the modified Duke criteria ²⁹ OR – proven large vessel or prosthetic infection by imaging studies (¹⁸ F-DG-PET, CT, MRI or AUS)	IFA $\geq 1:1024$ for <i>C. burnetii</i> phase I IgG AND one or more of following criteria – Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria ²⁹ – Known aneurysm and/or vascular or cardiac valve prosthesis without signs of infection by means of TEE/TTE, ¹⁸ F-DG-PET, CT, MRI or abdominal doppler ultrasound – Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever – Pregnancy – Symptoms and signs of chronic infection, such as fever, weight loss and night sweats, hepato-splenomegaly, persistent raised ESR and CRP – Granulomatous tissue inflammation, proven by histological examination – Immunocompromised state	IFA $\geq 1:1024$ for <i>C. burnetii</i> phase I IgG without manifestations meeting the criteria for proven or probable chronic Q fever
Abbreviations: CT, computer tomography; IFA, immunofluorescence assay; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, Transthoracic echocardiography. ^a In absence of acute infection.		

Tableau 12. Dutch consensus guideline (conférence de consensus néerlandaise) pour le diagnostic de la fièvre Q chronique (Raoult 2012, Kampschreur, Wegdam-Blans et al. 2015)

10.1.5.3.3. Examen anatomo-pathologique

Dans l'infection chronique, les biopsies ne présentent pas de granulome, mais une grande vacuole contenant *C. burnetii* peut être mise en évidence dans les tissus infectés tels que les valves cardiaques, le foie ou les anévrismes.

10.1.5.3.4. Fièvre Q focalisée persistante et anticorps antiphospholipides

Des publications récentes ont montré un lien entre des titres élevés d'IgG anti-cardiolipine et l'évolution vers l'endocardite chez des patients pris en charge pour une fièvre Q aiguë (Million, Walter et al. 2013). Cet outil n'est pour l'instant pas encore suffisamment validé pour influencer la décision d'une antibioprophylaxie prolongée devant une fièvre Q aigue sans valvulopathie sous-jacente, mais cette nouvelle notion est regardée avec intérêt.

10.1.5.4. Traitement de la fièvre Q

10.1.5.5. Fièvre Q aiguë

La fièvre Q aiguë est généralement une maladie bénigne qui guérit spontanément en deux semaines. Le traitement est sans intérêt après guérison spontanée de la maladie ou chez les patients asymptomatiques en absence de facteurs de risque de fièvre Q chronique. Un traitement empirique est justifié chez les patients présentant une forme sévère, car la séroconversion est retardée. Un essai randomisé comparant la tétracycline avec le placebo a montré une réduction de 50% de la durée de la fièvre dans le groupe tétracycline (Powell, Kennedy et al. 1962, Raoult 1993).

La doxycycline est recommandée à la posologie de 200 mg/j chez un patient sans facteur de risque. Les recommandations quant à la durée varient d'une étude à l'autre : 15 à 21 jours, vs. jusqu'à guérison clinique vs. 7 jours après apyrexie (Haut Conseil de la Santé Publique 2013).

Les fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) sont une alternative fiable à la doxycycline (Rolain, Maurin et al. 2001). L'érythromycine n'est pas recommandée mais les autres macrolides (clarithromycine, roxithromycine, télithromycine) ont montré une efficacité in vitro et seraient intéressants en situation clinique selon des études préliminaires, plus efficaces que les β -lactamines mais moins que la doxycycline (Gikas, Kofteridis et al. 2001, Boulos, Rolain et al. 2004). A noter que les macrolides seraient inefficaces in vitro sur la souche Guyanaise de *Cb* (Eldin, Perreal et al. 2015). Ces antibiotiques ne sont pas indiqués dans les formes chroniques car ils n'ont qu'une activité bactériostatique sur *C. burnetii* (Rolain, Maurin et al. 2001). Chez les enfants âgés de moins de 8 ans, le cotrimoxazole a été recommandé en raison des effets secondaires des tétracyclines et des quinolones dans ce groupe d'âge. Cependant, les tétracyclines ont été utilisées avec succès et sans effet indésirable dans le traitement de rickettsiose sévère chez les enfants (Maltezou and

Raoult 2002). Chez les enfants, la doxycycline doit être prescrite lorsque le diagnostic de la maladie est établi et surtout si elle menace le pronostic vital.

10.1.5.6. Surveillance

Pour les patients ayant fait une fièvre Q aiguë sans facteur de risque, une sérologie à trois et six mois est recommandée (Haut Conseil de la Santé Publique 2013). Si celle-ci ne montre pas d'apparition d'anticorps de phase I à des taux significatifs (≥ 800), la surveillance pourra être arrêtée. La surveillance des patients avec facteur de risque ayant fait une fièvre Q aiguë doit être systématique. Un schéma de surveillance clinique et sérologique doit être proposé à 3, 6, et 12 mois. En pratique, les patients sont suivis tous les 3 mois parfois jusqu'à M18 ou M24, jusqu'à passage du titre d'IgG de phase I en dessous de la barre des 800.

10.1.5.7. Chimio prophylaxie en cas de facteurs de risque

Lorsque la fièvre Q aiguë est diagnostiquée chez une personne présentant une valvulopathie, une prophylaxie de l'endocardite par doxycycline 200 mg/j associée à l'hydroxychloroquine 600 mg/j pour une durée de 12 mois doit être discutée, si possible en réunion de concertation pluridisciplinaire. Plusieurs attitudes s'affrontent : les équipes des Pays-Bas ne recommandent pas l'échocardiographie transthoracique systématique, tandis que celle-ci est faite systématiquement et une chimio prophylaxie débutée tout aussi systématiquement selon les recommandations du CNR (Limonard, Nabuurs-Franssen et al. 2010, Edouard, Million et al. 2014, Million and Raoult 2017) (Figure 28).

Le traitement de la fièvre Q chez la femme enceinte est difficile. Un traitement pendant toute la grossesse par cotrimoxazole réduit le risque d'infection placentaire, de complications obstétricales particulièrement de mort fœtale in utero et de fièvre Q chronique maternelle (Raoult, Fenollar et al. 2002).

10.1.5.8. Traitement curatif de l'infection persistante focale à *Coxiella burnetii* (ex-fièvre Q chronique)

Pour l'endocardite de la fièvre Q, un traitement prolongé d'au moins 18 mois par doxycycline à 200 mg/j et hydroxychloroquine à 600 mg/j. Il n'existe à ce jour aucun test qui permette de conclure qu'un patient a été définitivement guéri et des rechutes sont possibles plusieurs années après un traitement bien conduit.

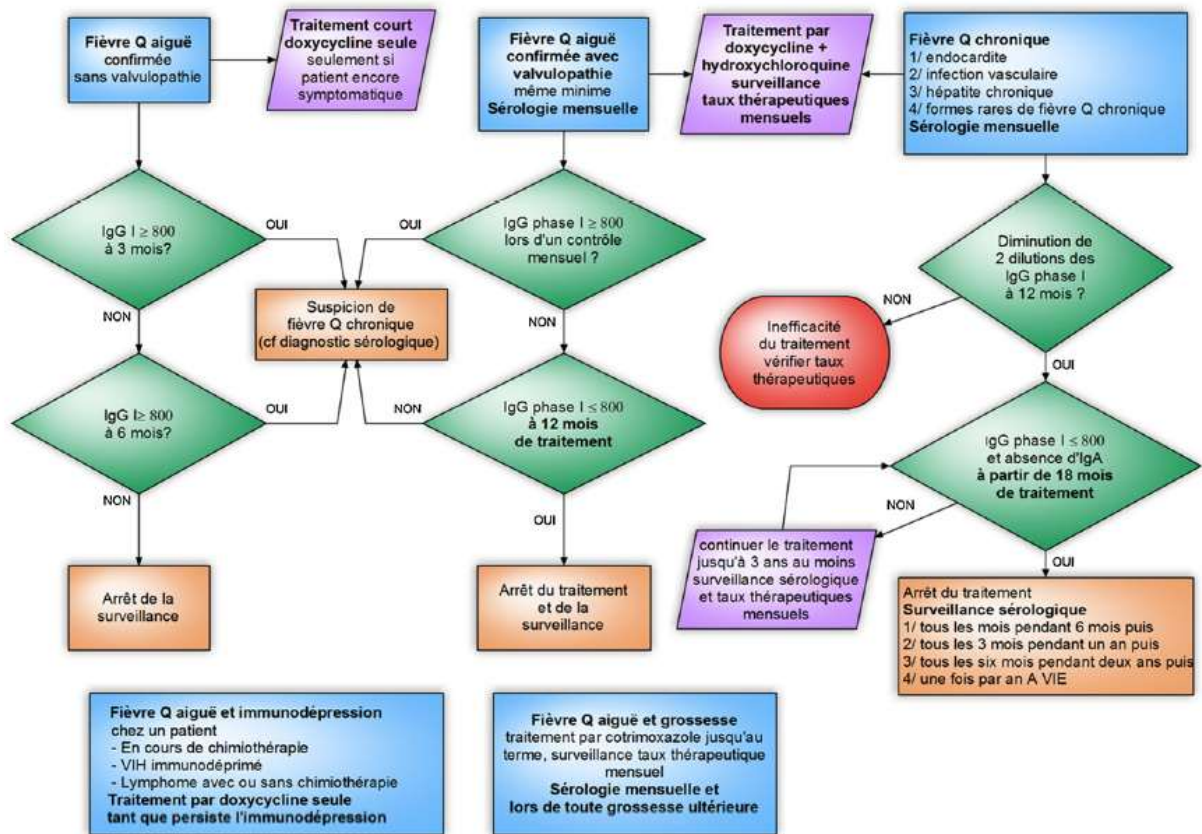


Figure 26. Modalités de traitement et stratégie de surveillance sérologique de la fièvre Q. D'après Raoult et al. (Million, Lepidi et al. 2009)

10.2. La fièvre Q en Guyane, un profil épidémiologique très particulier

10.2.1. Une incidence et une prévalence hors du commun

10.2.1.1. Un taux d'incidence annuel le plus élevé au monde

Des sérologies positives pour *C. burnetii* ont été retrouvées pour la première fois en 1954 sur des bovins, puis en 1955 chez des humains (Floch 1954, Floch 1955). Par la suite, des cas sporadiques humains ont été régulièrement diagnostiqués dans le département sans que cette pathologie représente un problème important. En 1996, trois patients sont diagnostiqués pour la fièvre Q sont hospitalisés en réanimation au CHAR pour détresse respiratoire aiguë, dont un cas mortel (Pfaff, Francois et al. 1998). Durant la même période, d'autres cas bénins sont diagnostiqués dans la population générale (Pfaff, Francois et al. 1998).

Afin de voir si l'augmentation des cas était liée à une incidence plus forte de la fièvre Q ou à une amélioration du diagnostic, une enquête séro-épidémiologique a été réalisée (François, Pfaff et al. 1997, Pfaff, Francois et al. 1998). Une recherche d'anticorps anti-*Cb* a été pratiquée rétrospectivement sur 275 sérums adressés de 1992 à 1996 à l'Institut Pasteur de Guyane (IPG) et négatifs pour la dengue (Tableau 13). Parmi ceux-là, 25 avaient des taux significatifs d'IgG et IgM dirigés contre l'antigène de phase II de *C. burnetii*. Une fièvre Q a donc été diagnostiquée chez 9,1 % des patients non infectés par la dengue. Une augmentation significative de la fréquence de la fièvre Q, a été constatée en 1996 (11/46 = 23.9% ; $p < 0,01$).

	Nombre de patients testés	Positifs n (%)
Année :		
1992	53	1 (1,9)
1993	55	5 (9,1)
1994	58	5 (8,6)
1995	63	3 (4,8)
1996	46	11 (23,9)
Localité de résidence :		
Cayenne	161	21 (13,0)
Autre	114	4 (3,5)
Total	275	25 (9,1)

Tableau 13. Taux de fièvre Q parmi les sérums négatifs pour la dengue du CNR. (François, Pfaff et al. 1997)

En 2001, est publiée une vaste étude dont l'objectif était de déterminer à la fois l'incidence, mais aussi les facteurs de risque de fièvre Q, et la détermination d'un réservoir en Guyane (Gardon, Heraud et al. 2001). Les cas de fièvre Q survenus entre juillet 1996 et octobre 2000 sont tous répertoriés, en incluant les cas diagnostiqués dans les hôpitaux de Guyane, les laboratoires privés de Guyane et l'Institut Pasteur de la Guyane. Ainsi 132 cas ont pu être enregistrés dont 70.5%

d'hommes, avec une incidence moyenne de 37 cas pour 100 000 habitants par an, ce qui était supérieur à l'incidence observée en métropole sur cette même période. Ce chiffre correspond environ à ce qui est observé dans les foyers d'hyperendémicité du sud de la France. Seuls 2 patients avaient moins de 15 ans, et pratiquement tous les patients présentaient une forme pulmonaire de la maladie.

En 2006, l'Institut de Veille Sanitaire et l'IPG publient une étude sérologique rétrospective portant sur la recherche d'anticorps anti *Cb* sur les sérums recueillis de 1950 à 2006 au sein de l'IPG afin d'évaluer l'importance de la Fièvre Q en Guyane française depuis sa première description (Grangier, Debin et al. 2007). Pendant la période d'étude, 1692 cas probables de fièvre Q (forme aiguë ou chronique) ont été recensés en Guyane. Après un pic observé en 1997-1998, le nombre de cas a décliné jusqu'en 2002, date à partir de laquelle l'incidence s'est mise à augmenter progressivement pour atteindre son maximum en 2005 avec 286 cas. Le taux d'incidence annuel ainsi dégagé est de 149.9 cas pour 100 000 habitants en 2005, contre 9.3 cas pour 100 000 habitants en 1996 (Tableau 15 et figure 29). Le tableau 15 montre la différence considérable entre les taux d'incidence en France métropolitaine sur la période 2003-2005 et celle de Guyane, jusqu'à 160 à 500 fois plus élevée.

Une étude publiée plus récemment a montré que l'incidence de la fièvre Q en Guyane sur la période 2008-2011 était de 17,5 cas/100 000 habitants (Edouard, Mahamat et al. 2014). Ainsi, il semble licite d'affirmer que l'incidence de la fièvre Q en Guyane est probablement la plus élevée au monde, même si en l'absence de déclaration obligatoire et de système de surveillance de la maladie en Guyane il est difficile de suivre l'évolution de ce phénomène.

Année	Cas probables de fièvre Q aiguë	Population Guyane*	Taux incidence Guyane 100 000 habitants	Incidence des nouvelles formes aiguës CNR (France) #	Population France† (x 1000)	Taux incidence France 100 000 habitants
1990	2	113 351	1,76	-	58 171	-
1991	0	117 000	0,00	-	58 459	-
1992	1	121 000	0,83	-	58 745	-
1993	5	125 000	4,00	-	58 995	-
1994	5	129 000	3,88	-	59 210	-
1995	3	134 968	2,22	-	59 419	-
1996	13	139 848	9,30	-	59 624	-
1997	57	144 937	39,33	-	59 831	-
1998	37	150 242	24,63	-	60 047	-
1999	53	155 760	34,03	-	60 348	-
2000	66	162 799 p	40,54	-	60 751	-
2001	61	170 117 p	35,86	-	61 182	-
2002	16	177 757 p	9,00	-	61 616	-
2003	141	185 718 p	75,92	256	62 042	0,41
2004	177	193 997 p	91,24	360	62 445	0,58
2005	239	197 997 p	120,71	199	62 818	0,32
2006	79	201 996 p	39,11	-	63 195	-

Tableau 14. Incidence des cas probables de fièvre Q aiguë en Guyane et en métropole de 1990 à 2006. (Grangier, Debin et al. 2007).

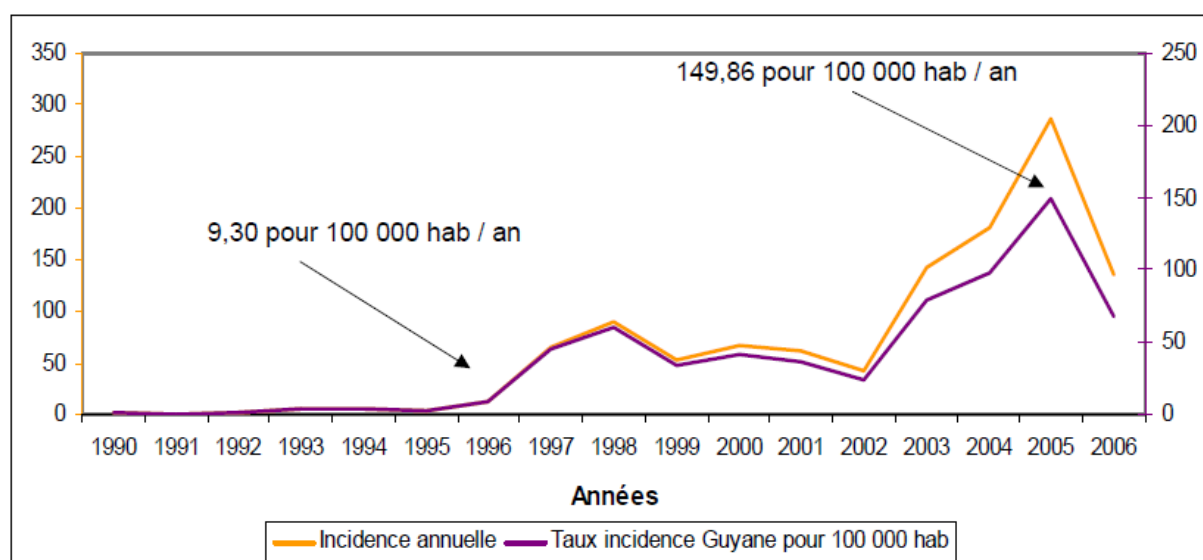


Figure 27. Distribution de l'incidence annuelle et du taux d'incidence annuel des cas probables de fièvre Q aiguë de 1990 à 2006 en Guyane (Grangier, Debin et al. 2009)

Country	Incidence per 100,000 population
South Korea	0.02
France	2.5
Taiwan	0.38
Australia (New South Wales)	2.8
French Guiana	37–150

Tableau 15. Incidence de la fièvre Q en Guyane comparée à d'autres pays en Océanie, Asie et Europe (Eldin, Mahamat et al. 2014)

10.2.1.2. Une prévalence élevée de la fièvre Q aiguë parmi les pneumopathies aiguës communautaires

Deux études ont montré que les pneumopathies représentaient au moins 90% des fièvres Q (Gardon, Heraud et al. 2001) (Vaz, Mahamat et al. 2007). Une étude réalisée sur la période 2008-2011 a montré que 83% des fièvres Q aiguës étaient des pneumopathies alors qu'elles représentaient 8 à 37% des fièvres Q en France métropolitaine (Edouard, Mahamat et al. 2014). Alors que *Cb* est le pathogène causal d'environ 1% des pneumopathies aiguës communautaires hospitalisées au Royaume-Uni et en Europe continentale, 2,3% en Amérique du Nord et 5,8% en Israël, une région fortement endémique, il est impliqué dans 24% à 38% des pneumonies dans la région de Cayenne (British Thoracic Society (BTS) 2001, Epelboin, Chesnais et al. 2012). En effet, en 2012, notre équipe a publié une étude dans *Clinical Infectious Diseases* (citée 26 fois au 31 août 2017 selon Google Scholar) montrant que 24% des pneumopathies hospitalisées au CHAR sont liées à *Coxiella burnetii*, prévalence jusque-là observée au monde (tableau 16). Par conséquent, l'antibiothérapie empirique pour les PAC à Cayenne comprend la doxycycline en plus d'une β -lactamine.

Q Fever Pneumonia in French Guiana: Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Score

Loïc Epelboin,^{1,2,a} Cédric Chesnais,^{1,4,a} Charlotte Boullé,⁴ Anne-Sophie Drogoul,² Didier Raoult,³ Félix Djossou,¹ and Aba Mahamat¹

¹Department of Infectious and Tropical Diseases, Centre Hospitalier Andrée Rosemon; ²Institut Pasteur de Guyane, Cayenne, French Guiana; ³Department of Infectious and Tropical Diseases, Centre Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris; ⁴UMI 233, Institut de Recherche pour le Développement (IRD)/Université Montpellier 1 (UM1), Montpellier; and ⁵URMITE UMR CNRS IRD 6236 IFR 48, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Background. Community-acquired pneumonia (CAP) is the major manifestation of Q fever, an emerging disease in French Guiana. Consequently, the empirical antibiotherapy used for the treatment of CAP combines doxycycline and the recommended amoxicillin. Our objectives were to estimate the prevalence of Q fever pneumonia and to build a prediction rule to identify patients with Q fever pneumonia for empirical antibiotic guidance.

Methods. A retrospective case-control study was conducted on inpatients admitted with CAP in the Department of Infectious Diseases of Cayenne Hospital from 2004 to 2007. Serodiagnosis for *Coxiella burnetii* was performed for all patients. Risk factor analysis was performed using multivariate logistic regression, and a prognostic score was computed using bootstrap procedures. The score performance characteristics were used to choose the best prediction rule to identify patients with Q fever pneumonia.

Results. One hundred thirty-one patients with CAP were included and the Q fever pneumonia prevalence was 24.4% (95% confidence interval [CI], 17.1–31.9). In multivariate analysis, male sex, middle age (age, 30–60 years), headache, leukocyte count $<10 \times 10^9/L$ and C-reactive protein level >185 mg/L were independently associated with Q fever pneumonia. Patients with a predictive score ≤ 3 had a low risk of Q fever pneumonia with a negative predictive value of 0.97 (95% CI, .90–1) and a sensitivity of 0.97 (95% CI, .89–1).

Conclusions. The prediction rule described here accurately identifies patients with low risk of Q fever pneumonia and may help physicians to make more rational decisions about the empirical use of antibiotherapy. Further prospective studies should be performed to validate this score.

Q fever is a worldwide zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, a small gram-negative coccobacillus. Transmission usually occurs by inhalation of infected aerosolized particles carried by the wind or by direct contact with infected animal products, especially from cattle. Q fever occurs in acute and chronic forms [1].

Acute Q fever is usually a self-limited disease with 3 main clinical presentations: nonspecific flu-like illness, acute hepatitis, and pneumonia occasionally leading to a lethal respiratory distress syndrome [2]. Pregnant women, patients with valvular disease or prosthetic grafts, and immunocompromised patients are at risk of developing the chronic form with infection of heart valves, vascular aneurysms, or prostheses. Q fever was first described in 1935 as an outbreak of febrile illness among abattoir workers in Brisbane, Australia [3]. Since then, it has been reported almost worldwide, particularly in southern France, the United Kingdom, Italy, Spain, Germany, Israel, Greece, Japan, Canada, and the Netherlands. *Coxiella burnetii* infection is probably underestimated in many countries, especially in developing countries, probably because of a lack of

Received 6 October 2011; accepted 23 February 2012; electronically published 22 March 2012.

^a L. E. and C. C. contributed equally to this work.

Correspondence: Dr Aba Mahamat, MD, PhD, UMIT, CH Andrée Rosemon, Rue des Ramboyaux, 97306 Cayenne, Guyane Française, France (mahamat@pmail.com).

Clinical Infectious Diseases 2012;55(1):67–74

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.
DOI: 10.1093/cid/cis288

screening. Human Q fever has been less well described in South America (specifically Uruguay, Mexico, Peru, Argentina, Suriname, and Brazil), where few cases of the chronic form have been reported [4–12]. The epidemiology of Q fever has not been fully elucidated in French Guiana, a French overseas region located on the northeastern coast of South America. About 90% of its surface of 84 000 km² is covered by the Amazonian rain forest; the remaining 10%, located in the north, consists of a coastal plain where 90% of the 215 000 inhabitants live. The main city, Cayenne, contained almost half of the region's population in 2009. Q fever was first described in 1955 in French Guiana in a serologic study conducted in slaughterhouse workers in Cayenne [13]. Sporadic cases were then reported until 1996 when 3 patients were hospitalized in the intensive care unit of the Cayenne Hospital for acute respiratory distress syndrome, leading to 1 death [14]. At the same time, many benign cases were diagnosed in the general population. A retrospective serologic study performed from 1992 to 1996 showed an increase in the annual incidence in 1996, which was estimated to be 37 per 100 000 inhabitants. The reasons for this increase in incidence were unclear; no link with classic sources of infection (cattle, sheep, or goat birth products) could be found [15]. Pneumonia is the major manifestation of acute Q fever diagnosed in French Guiana but the frequency of *C. burnetii* among pneumonia pathogens is unknown. Because *Legionella pneumophila* infection is very rare in French Guiana, the empirical community-acquired pneumonia (CAP) antibiotherapy in French Guiana combines amoxicillin and doxycycline to target both *C. burnetii* and *Streptococcus pneumoniae*. Because of growing concerns about antimicrobial resistance and adverse effects of antibiotherapy, we searched for a prediction rule to identify patients at low risk of Q fever pneumonia in order to guide the choice of first-line antibiotherapy for the treatment of CAP in French Guiana. Our objectives were (1) to describe the prevalence of Q fever among inpatients with CAP, (2) to identify clinical or biological factors associated with Q fever pneumonia, and (3) to build a predictive score for the screening of patients with Q fever pneumonia.

METHODS

Study Design

We carried out a retrospective case-control study to explore the factors associated with acute Q fever among a historical cohort of inpatients admitted with CAP to the Department of Infectious and Tropical Diseases of Cayenne Hospital, French Guiana, between 1 May 2004 and 30 September 2007.

Inclusion Criteria and Case Definition

All consecutive patients who had an acute onset of cough, a body temperature >38°C, clinical signs suggestive of

pneumonia, and radiographic evidence of pneumonia were considered to have CAP.

Serodiagnosis of Q fever was performed on all patients with CAP using immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) antibodies against phase II (acute infection) and phase I (chronic infection) antigens of *C. burnetii* in an indirect immunofluorescence assay [16]. Screening serologic tests were performed at the Institut Pasteur de la Guyane, and phase diagnoses were made by the French National Reference Center for Rickettsial Diseases, Marseille. A single serum sample of phase II antibody titers with IgG titers $\geq 1:200$ and IgM titers $\geq 1:50$ or seroconversion with a 4-fold increase in phase II antibody titers was considered diagnostic of acute Q fever. Patients were considered seronegative for Q fever when IgM titers were <1:25 and IgG titers were <1:50. Diagnostic tests for other pneumonia pathogens were performed. Serologic tests were used to detect *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, and *L. pneumophila*. The identification of *L. pneumophila* and *S. pneumoniae* was based on the detection of specific antigens in urine samples by an immunochromatographic assay and blood cultures. If pulmonary tuberculosis was suspected, specific direct examination and cultures of sputum smears were performed. Patients with Q fever pneumonia were considered case patients, and patients with CAP who tested seronegative for Q fever were considered controls.

A standardized form was completed retrospectively for data collection, including socioepidemiologic data, clinical symptoms, and radiographic and biological results. All data were recorded retrospectively with Epi Info software, version 3.5.1.

Ethics Statement

Patients' medical records were retrospectively reviewed, and all data collected were anonymized in standardized forms according to procedures of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (the French information protection commission).

Statistical Analysis

Categorical variables were summarized using percentages and compared using Fisher exact test. Continuous variables were summarized using means \pm standard deviations or medians with interquartile ranges and compared using the Mann-Whitney test. Potential predictors for the occurrence of Q fever pneumonia were investigated using bivariate logistic regression. Variables with >10% missing data were a priori excluded from multivariate analysis. All promising variables with a *P* value of <.20 in the bivariate analysis were entered into a multivariate logistic regression with a backward approach; the significance level was set at *P* < .05. Adjusted odds ratios (ORs) are presented with 95% confidence intervals (CIs).

Model comparisons were performed using the likelihood ratio (LR) test.

Predictive Score

All significant variables of the logistic model were used to determine a preliminary prognostic score of Q fever pneumonia. To improve model stability and because of the small sample size, a semi-external validation was performed using a .632 bootstrap procedure [17]. In brief, 1000 training and testing samples were generated. Medians and interquartile ranges of each β coefficient obtained from regression over the training samples were then reported. To assess the goodness-of-fit model, the C statistic (area under the receiver operating characteristic curve) and its 95% CI were computed. Median β coefficients from the bootstrap procedure were then rounded to construct integer weights for each variable. The assigned weights were then summed to compute that patient's score. Intrinsic (sensitivity, specificity, accuracy) and extrinsic (positive and negative predictive value, positive and negative LR) qualities of the score were then assessed using a classic bootstrap procedure. All analyses were performed using R software, version 2.13.0, and Stata 11.0 software (StataCorp).

RESULTS

Baseline Characteristics

From 1 May 2004 to 31 September 2007, 131 consecutive patients with CAP were included in the study. Ninety-two (70.2%) were males and 38 (29.0%) had comorbid conditions. The mean age was 45.9 years (range, 15–90 years) and the

average time between the onset of symptoms and admission was 5.7 days (Table 1). A microbiological etiologic agent was identified for 60 patients (45.8%): *C. burnetii* (n = 32) was the most frequent, followed by *Mycobacterium tuberculosis* (n = 5) and *Pneumocystis jirovecii* in human immunodeficiency virus-infected patients (n = 5). *Mycoplasma pneumoniae* (n = 3) and *S. pneumoniae* (n = 2) were less frequently identified in this study.

Prevalence and Characteristics of Q Fever Pneumonia

The prevalence of Q fever pneumonia was 24.4% (95% CI, 17.1–31.8) among the 131 CAP cases studied. All Q fever cases were diagnosed by seroconversion between paired blood samples. The mean age of patients with Q fever pneumonia was 46.5 years and did not differ significantly from that of controls. The prevalence of comorbid conditions was significantly lower (12.5%) in patients with Q fever pneumonia than in controls (46.5%) (Table 1). The clinical picture of Q fever pneumonia was more severe overall, with frequent chills, night sweats, and a more marked pain syndrome with headache and arthromyalgia ($P < .05$) (Table 2). However, the frequencies of a body temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ and respiratory symptoms (dyspnea, chest pain) did not differ significantly from those seen in non-Q fever pneumonia. Pulmonary auscultation and chest radiographic signs did not differ significantly between the 2 groups.

Blood tests revealed that patients with Q fever pneumonia had significantly higher C-reactive protein (CRP) levels (>185 mg/L) and most of them (87.1%) had normal or low leukocyte counts ($<10 \times 10^9/\text{L}$) compared with controls ($P < .001$)

Table 1. Baseline Characteristics of 131 Patients With Community-Acquired Pneumonia Included in the Study

Characteristic	All CAP (N = 131)	Q Fever CAP (n = 32)	Non-Q Fever CAP (n = 99)	P*
Age, mean \pm SD, years	45.9 \pm 17.5	46.5 \pm 10.4	45.6 \pm 19.3	NS
Male sex	92 (70.2)	28 (87.5)	64 (64.6)	.015
Age 30–60 years	81 (62.3)	27 (84.4)	54 (55.1)	.003
French expatriate	17 (12.9)	10 (58.8)	7 (18.4)	.005
Native of French Guiana	75 (57.2)	16 (76.2)	59 (83.1)	NS
Tobacco smoking	39 (29.7)	11 (34.4)	28 (28.3)	NS
Comorbid conditions	38 (29.0)	4 (12.5)	34 (34.3)	.001
Alcoholism	16 (12.2)	0 (0)	16 (16.2)	...
Crack smoking	7 (5.3)	0 (0)	7 (7.0)	...
HIV/AIDS	22 (16.7)	0 (0)	22 (22.2)	...
Sickle-cell anemia	4 (3.1)	4 (12.5)	0	...
Solid tumor	2 (1.5)	0	2 (2)	...
Diabetes mellitus	9 (6.9)	0	9 (9.1)	...
Prolonged corticosteroid treatment	1 (0.8)	0	1 (1)	...

All data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: CAP, community-acquired pneumonia; HIV, human immunodeficiency virus; NS, not significant; SD, standard deviation.

* For comparison between Q fever CAP and non-Q fever CAP. The significance level was set at $P < .05$.

Table 3. Median β Coefficients Estimated by Multivariate Logistic Regression Model and Bootstrapping Procedure

Characteristic	Bivariate Analysis OR (95% CI)	Multivariate Analysis ^a		.632 Bootstrap Procedure	
		β Coefficient	OR (95% CI)	β Coefficient	Weight
Male sex	3.8 (1.2–11.8)	1.56	4.8 (1.3–17.9)	1.65	+2
Age 30–60 years	4.5 (1.6–12.6)	1.61	5 (1.5–16.8)	1.74	+2
Headache	4.6 (1.9–11)	1.48	4.4 (1.6–12.4)	1.59	+2
Leukocyte count $< 10 \times 10^9/L$	6 (1.9–18.3)	1.98	7.3 (1.9–27.4)	2.21	+2
CRP level $> 185 \text{ mg/mL}$	3.7 (1.5–9)	1.40	4.1 (1.4–11.8)	1.51	+1

Abbreviations: CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; OR, odds ratio.

^a Logistic regression analysis was performed for Q fever vs non-Q fever pneumonia. Weights are based on the β coefficients of the logistic regression and were calculated by rounding the model coefficients to the nearest whole integer. The weights rank the risk predictors in relative importance and dictate how one assigns integer points value for each predictor for a given patient. The assigned points are then summed to compute that individual's risk score.

After 1000 resampling iterations using a .632 bootstrap procedure, median β coefficients of prognostic factors (sex, age, headache, leukocyte count, and CRP level) were estimated. The median area under the curve was equal to 0.83 (95% CI, .72–.90), which indicates good model discrimination.

The construction of the score is detailed in Table 3. The median β coefficients of sex, age, headache, leukocyte count, and CRP level were rounded to build corresponding weights. Except for CRP level, the median β coefficient of each prognostic factor was rerounded to a weight of +2. For CRP level, the estimation of the median was close to 1.5. According to the distribution of estimates, +1 was chosen for the value of the weight (data not shown). For each patient, the score was then calculated by summing the weights corresponding to each variable. Thus, the score could range from 0 to 9 for a

given patient. A cutoff was chosen according to the score's performance (Figure 1). Accuracy and positive and negative LR values by cutoff are presented in Table 4. Patients with a score ≤ 3 were at low risk of Q fever pneumonia (Figure 2), with a negative predictive value of 0.97 (95% CI, .90–1) and a sensitivity of 0.97 (95% CI, .89–1) (Table 4).

DISCUSSION

In the present study, 24.4% (95% CI, 17.1–31.8) of the CAP cases observed were caused by *C. burnetii* infection. This is the highest prevalence ever reported in the medical literature to our knowledge. In temperate-zone countries, the prevalence of acute Q fever in CAP patients ranges from 0% to 2.3%: 1.2% in the United Kingdom, 0.9% in the rest of Europe, and 2.3% in the

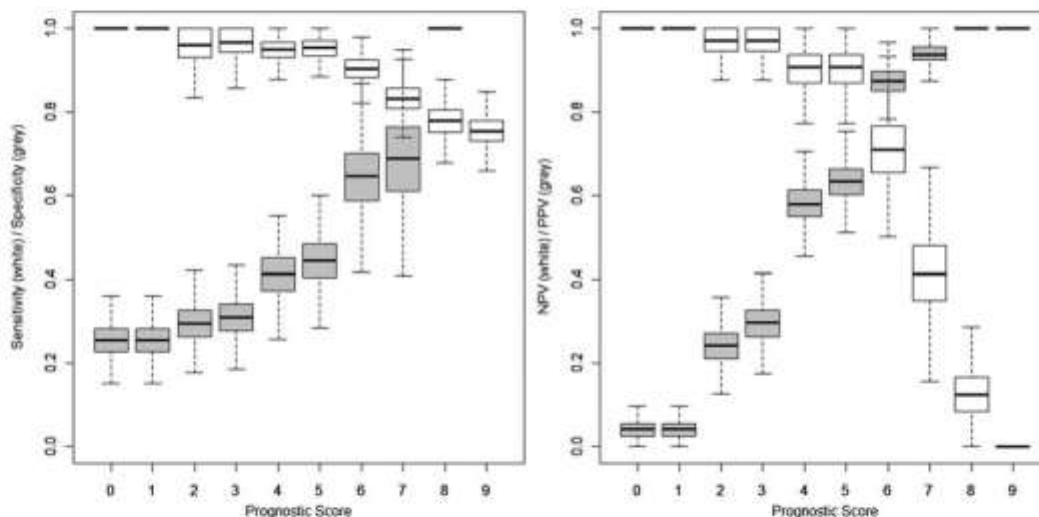


Figure 1. Interquartile ranges of positive predictive value (PPV) (white box), negative predictive value (NPV) (gray box), sensitivity (white box), and specificity (gray box) according to the score predictive of Q fever pneumonia.

Table 2. Clinical and Biological Manifestations of Q Fever Pneumonia

	All CAP (N = 131)	Q Fever CAP (n = 32)	Non-Q Fever CAP (n = 99)	P*
Temperature, mean \pm SD, $^{\circ}$ C,	38.8 \pm 1.1	39.1 \pm 0.9	38.8 \pm 1.1	NS
Duration of fever, mean \pm SD, days	5.7 \pm 5.4	4.6 \pm 2.2	6.1 \pm 6.1	.04
Temperature $>$ 38.5 $^{\circ}$ C	41 (63.9)	25 (78.1)	61 (62.2)	NS
Fever as main complaint	97 (74.1)	27 (84.4)	70 (70.7)	NS
Asthenia	73 (55.7)	22 (68.8)	51 (51.5)	NS
Cough	93 (71)	20 (62.5)	73 (73.7)	NS
Sputum	33 (25.2)	4 (12.5)	29 (29.3)	NS
Dyspnea	27 (20.6)	5 (15.6)	22 (22.2)	NS
Chest pain	32 (24.4)	5 (15.6)	27 (27.3)	NS
Headache	58 (44.6)	23 (71.9)	35 (35.7)	$<$.001
Arthromyalgia	41 (31.3)	17 (53.1)	24 (24.2)	.004
Abdominal pain	11 (8.4)	3 (9.4)	8 (8.1)	NS
Diarrhea	23 (17.6)	8 (25)	15 (15.2)	NS
Vomiting	20 (15.3)	5 (15.6)	15 (15.2)	NS
Odynophagia	10 (7.6)	5 (15.6)	5 (5.1)	NS
Normal auscultation	33 (25.2)	9 (28.1)	24 (24.2)	NS
Effusion	7 (5.3)	2 (6.3)	5 (5.1)	NS
Hepatomegaly	10 (7.6)	5 (15.6)	5 (5.1)	NS
Splenomegaly	4 (3.1)	0 (0)	4 (4)	...
Lymphadenopathy	9 (6.9)	2 (6.3)	7 (7.1)	NS
Duration of hospital stay, mean \pm SD, days	9 \pm 10	7.9 \pm 7.4	9.3 \pm 10.6	NS
Normal chest radiograph	16 (12.2)	6 (18.8)	10 (10.1)	NS
Hemoglobin level $<$ 10 g/dL	16 (12.7)	1 (3.1)	15 (15.2)	NS
Leukocyte count $<$ $10 \times 10^9/L$	78 (61.4)	27 (87.1)	51 (53.1)	.001
Neutrophil count $<$ $10 \times 10^9/L$	96 (76.2)	29 (96.7)	67 (69.8)	.001
Lymphocyte count $<$ $10^9/L$	51 (41.1)	16 (53.3)	35 (37.2)	NS
Platelet count $<$ $150 \times 10^9/L$	34 (27)	10 (33.3)	24 (25)	NS
Prothrombin time $<$ 70%	18 (26.1)	2 (10.5)	16 (32)	NS
Creatinine $>$ 111 μ mol/L	15 (12)	4 (13.3)	11 (11.6)	NS
ALT $>$ 2N	36 (27.5)	9 (30)	17 (18.9)	NS
AST $>$ 2N	32 (24.4)	8 (25.8)	19 (20)	NS
ALP $>$ 2N	4 (3.4)	3 (10.7)	1 (1.1)	.04
GGT $>$ 2N	37 (30.8)	11 (36.7)	26 (28.9)	NS
Bilirubin $>$ 17 μ mol/L	40 (30.5)	13 (46.4)	27 (29.7)	NS
CRP, mean \pm SD, mg/L	146.7 \pm 101	184.7 \pm 121.9	134.6 \pm 90.9	.033
CRP, median (IQR), mg/L	152 (63–185)	185 (79–210)	143 (61–185)	
CRP $>$ 185 mg/L	29 (22.5)	13 (41.9)	16 (16.3)	.006
pO ₂ $<$ 70 mm Hg	14 (10.7)	12 (12.2)	2 (6.3)	NS

All data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CAP, community-acquired pneumonia; CRP, C-reactive protein; GGT, γ -glutamyl transferase; IQR, interquartile range; NS, not significant; pO₂, partial pressure of oxygen; SD, standard deviation.

* For comparison between Q fever CAP and non-Q fever CAP. Significance level was set at $P < .05$.

(Table 2). However, there were no differences between the 2 groups concerning lymphocyte count, platelet count, or liver enzyme levels. The clinical outcome was benign for all patients with Q fever pneumonia except for one 50-year-old patient who was admitted to the intensive care unit for acute respiratory distress syndrome but survived.

Risk Factors and Prognostic Score of Q Fever Pneumonia

In multivariate logistic regression analyses, male sex (OR, 4.8), middle age (30–60 years; OR, 5), headaches (OR, 4.4), leukocyte count $<$ $10 \times 10^9/L$ (OR, 7.3), and CRP level $>$ 185 mg/L (OR, 4.1) were independently associated with Q fever pneumonia (Table 3).

easier comparison. Finally, as a retrospective study limitation, environmental and occupational exposures were not studied.

A microbiological etiologic agent was found for 45.8% of the 131 patients, which is consistent with the findings of other large studies on CAP [22, 26, 27]. Indeed, such an agent is generally identified in 30%–74.3% of cases of CAP, depending on whether the study is community based or conducted in a hospital setting (hospitals, emergency departments, or intensive care units). The frequency of *S. pneumoniae* as a cause of CAP was low in this study, possibly owing to the lack of sensitivity of the rapid immunochromatographic test used for the detection of *S. pneumoniae* antigens in urine samples [27, 28]. Moreover, the rapid immunochromatographic test was not routinely used during this period and bronchoalveolar lavage was not performed in the absence of severe CAP symptoms.

Coxiella burnetii infection is diagnosed exclusively by serology in French Guiana and the bacterium has rarely been identified by polymerase chain reaction [15, 29]. In addition, its epidemiology seems different from what is observed in the main French territory, because it preferentially affects persons living in urban areas with unusual risk factors and shows a predominantly pulmonary form [15].

The patient characteristics in this study were comparable to those previously published in the literature on Q fever pneumonia. Most were middle-aged men, which might be explained by a history of male-predominant occupational or environmental exposures [15], and medical history [19].

In the present study, the clinical picture of Q fever pneumonia was not very specific. Nevertheless, headache with arthromyalgia and chills was significantly more frequent in patients with *C. burnetii* CAP, which is consistent with the literature [30]. Radiological and biological presentations were also non-specific. Furthermore, lymphopenia, thrombocytopenia, and renal failure, generally described as associated with Q fever, were not noteworthy here. One of the noticeable results in this study was the independent association of high CRP level and low leukocyte count with Q fever pneumonia. Leukocyte count was evaluated in most of the studies, whereas CRP level was less commonly measured [19, 29–31].

The antibiotic guidelines of the French Infectious Diseases Society recommend amoxicillin (antipneumococcal) as the first-line treatment for CAP. However, since the occurrence of a fatal Q fever case in French Guiana [14], an anti-*C. burnetii* antibiotic was systematically added to amoxicillin for the treatment of CAP in all primary healthcare centers and in Cayenne Hospital. Doxycycline was chosen because *C. burnetii* is resistant to β -lactams and aminoglycosides and has a heterogeneous susceptibility to macrolides and because fluoroquinolone resistance has been reported. In addition, the antimicrobial susceptibility of *C. burnetii* samples isolated in French Guiana is still unknown in the absence of polymerase chain reaction analysis or culture.

Moreover, *C. burnetii* infection diagnosis is obtained exclusively by serology in French Guiana and therefore is not available until several days after the start of antibiotherapy. Thus, it would be helpful to have a predictive score as a tool for the screening of Q fever pneumonia. The score described herein contained easy-to-use clinical and biological parameters and could range from 0 to 9. More interestingly, this score could guide the first-line antibiotic choice. A score ≤ 3 may exclude *C. burnetii* as an etiologic agent of CAP with a negative predictive value of 97% (95% CI, .90–1), a sensitivity of 97% (95% CI, .89–1), and a negative LR of 0.1 (95% CI, 0–.39). In this case, the empirical antibiotic choice may be amoxicillin alone. Thus, it may play an important role in the decrease of unnecessary doxycycline prescriptions and the reduced risk of antimicrobial resistance and adverse effects. In our sample, doxycycline prescriptions would have been avoided for 28 patients (22.2%), and only 1 patient would not have been given doxycycline despite a retrospective Q fever diagnosis (Figure 1). A score ≥ 4 could not exclude Q fever pneumonia. As a consequence, the combination of amoxicillin and doxycycline must be recommended as first-line empirical antibiotherapy in this case. Finally, this predictive score was useful to identify patients with low risk of Q fever pneumonia. Nevertheless, its validation is necessary in larger samples and in further prospective studies.

CONCLUSIONS

Q fever is an emerging disease in French Guiana, and pneumonia of variable severity is the major clinical presentation. To our knowledge, this study is the first to be conducted on Q fever pneumonia, which represented 24.4% of CAP inpatients. To help guide the empirical antibiotic choice for CAP treatment, a predictive score was built and could provide values from 0 to 9. Thus, a score ≤ 3 would allow physicians to use amoxicillin alone, excluding *C. burnetii* as an etiologic agent of CAP. In other cases (score ≥ 4), the combination of amoxicillin and doxycycline must be recommended. Further prospective studies are needed to validate this score in larger samples and to identify more precisely other risk factors for Q fever pneumonia.

Notes

Acknowledgments. We thank Matthieu Hanf (CIC-EC, Cayenne Hospital) for his help with statistical analysis. We thank also Dr Philippe Abboud and Dr Magalie Demar (UMIT, Cayenne Hospital) for their helpful comments.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Million M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q: actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 2009; 39:82–94.

Table 4. Performance Score for Q Fever Pneumonia in 131 Patients With Community-Acquired Pneumonia

Performance Variable	Score									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NPV	1	1	0.97 (0.90-1)	0.97 (0.90-1)	0.91 (0.78-1)	0.91 (0.78-1)	0.71 (0.53-0.86)	0.42 (0.23-0.26)	0.13 (0.03-0.26)	0
PPV	0.04 (0-0.09)	0.04 (0-0.09)	0.24 (0.16-0.33)	0.29 (0.21-0.38)	0.58 (0.47-0.67)	0.63 (0.54-0.73)	0.88 (0.80-0.93)	0.94 (0.88-0.98)	1	1
Sensitivity	1	1	0.96 (0.86-1)	0.97 (0.89-1)	0.95 (0.88-1)	0.95 (0.89-1)	0.90 (0.84-0.96)	0.83 (0.76-0.90)	0.78 (0.71-0.85)	0.75 (0.68-0.82)
Specificity	0.25 (0.18-0.33)	0.25 (0.18-0.33)	0.29 (0.20-0.38)	0.31 (0.21-0.40)	0.41 (0.29-0.53)	0.44 (0.32-0.57)	0.65 (0.47-0.80)	0.69 (0.43-0.89)	1	1
Accuracy	0.28 (0.20-0.36)	0.28 (0.20-0.36)	0.42 (0.34-0.51)	0.46 (0.37-0.55)	0.66 (0.57-0.74)	0.70 (0.62-0.78)	0.83 (0.77-0.90)	0.81 (0.75-0.88)	0.79 (0.71-0.86)	0.75 (0.68-0.83)
NLR	0	0	0.13 (0-0.50)	0.10 (0-0.39)	0.12 (0-0.30)	0.10 (0-0.26)	0.15 (0.06-0.27)	0.24 (0.14-0.43)	1	1
PLR	1.34 (1.21-1.49)	1.34 (1.21-1.49)	1.36 (1.16-1.57)	1.40 (1.19-1.61)	1.61 (1.30-2.01)	1.71 (1.36-2.22)	2.57 (1.70-4.51)	2.70 (1.44-7.35)	>10	>10

See text for explanation of scoring system. Numbers in parentheses represent 95% confidence intervals.

Abbreviations: NLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; PLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value.

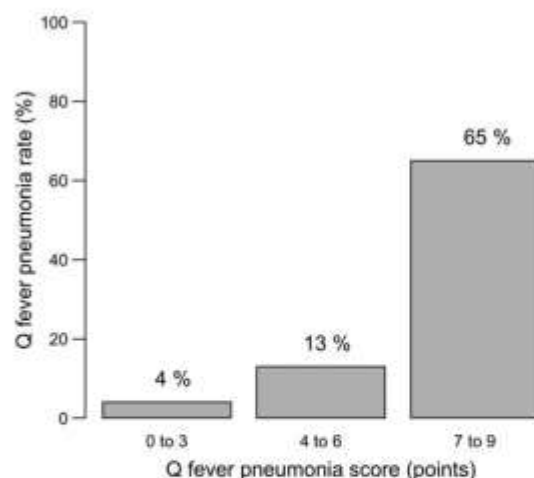


Figure 2. Q fever pneumonia rate according to the prognostic score in 126 inpatients with community-acquired pneumonia.

United States. The prevalence is lower even in hyperendemic areas. In Greece, the frequency of acute Q fever was 4.7% in a cohort of 3686 patients with atypical pneumonia [18]. In an Israeli study conducted in 1995 among 346 inpatients with CAP, 20 (5.8%) had Q fever pneumonia, and the authors concluded that Q fever was more endemic in their region than anywhere else [19]. A study in the Spanish Basque region reported a Q fever pneumonia prevalence of 18.8% in patients with CAP [20]. Recently, pneumonia was seen in very high numbers in an outbreak in the Netherlands and represented 61.5% of the 1009 Q fever cases identified [21]. However, some variations in cutoff titers (1:50 or 1:25 for IgM and 1:200 or 1:150 for IgG) of Q fever serology could explain some differences in the Q fever detection rates reported by other studies, independent of differences in geography or exposure. Nonetheless, the criteria used in the present study are the most specific, increasing confidence in the prevalence reported.

Data on human Q fever are scarce in South America, probably owing to a lack of screening. For example, in Chile, no case was reported among 176 inpatients with CAP [22], and Q fever accounted for only 0.3% of all pneumonia cases admitted to an emergency department in an Argentinian study [10]. Similarly, *C. burnetii* infection is not considered a tropical disease and perhaps is not described among febrile illnesses in travelers returning from tropical countries [23, 24]. For example, only 1 case was described in 2000 in Paris in a traveler returning from French Guiana [25].

The present study population did not include outpatients from the emergency department and thereby may suffer from selection bias. Nevertheless, because studies on Q fever pneumonia are commonly hospital based, our results allow for

2. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93:427-34.
3. Derrick H. "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937; 2:281-99.
4. Somma-Moreira R, Caffarena R, Somma S, Perez G, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis* 1987; 9:386-7.
5. da Costa P, Brigatte M, Greco D. Questing one Brazilian query: reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48:5-9.
6. da Costa P, Brigatte M, Greco D. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100:853-9.
7. Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH, et al. [Endocarditis due to *Coxiella burnetii* (Q fever): a rare or underdiagnosed disease? Case report]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41:409-12.
8. Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, et al. Infective endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078:215-22.
9. Blair PJ, Schoeler GB, Moron C, et al. Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean northern Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70:357-63.
10. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118:1344-54.
11. Drexhage VR, Dumas AM, Sukhai RN, Witsenburg M. [Q-fever as a cause of myocarditis in childhood]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133:2517-9.
12. Sahagun Sanchez G, Cotter Lemus L, Zamora Gonzalez C, Reyes PA, Ramirez S, Buendia A. [*Coxiella burnetii* endocarditis. A report of the first case diagnosed in Mexico]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68:322-7.
13. Floch H. Q fever in French Guiana. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini* 1957; 419:1-5.
14. Pfaff F, Francois A, Hommel D, et al. Q fever in French Guiana: new trends. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:131-2.
15. Gardon J, Heraud JM, Laventure S, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis* 2001; 184:278-84.
16. Tissot-Dupont H, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1:189-96.
17. Efron B, Tibshirani R. An introduction to the bootstrap. New York: Chapman & Hall, 1993.
18. Tsironi M, Andriopoulos P, Fokas S, et al. Acute Q fever lobar pneumonia: a case report. *J Infect* 2005; 51:89-91.
19. Lieberman D, Lieberman D, Boldur I, et al. Q-fever pneumonia in the Negev region of Israel: a review of 20 patients hospitalised over a period of one year. *J Infect* 1995; 30:135-40.
20. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country. *Eur Respir J* 1989; 2:263-6.
21. Dijkstra F, Hoek W, Wijers N, et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 64:3-12.
22. Diaz A, Barria P, Niederman M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007; 131:779-87.
23. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005; 12:312-8.
24. Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P. Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999-2003. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4:61-70.
25. Baret M, Klement E, Dos Santos G, Jouan M, Bricaire F, Caumes E. Pneumopathie à *Coxiella burnetii* au retour de Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; 93:325-7.
26. Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:852-8.
27. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3495-8.
28. Sorde R, Falco V, Lowak M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011; 171:166-72.
29. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:518-53.
30. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:137-42.
31. Caron F, Meurice JC, Ingrand P, et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. *Chest* 1998; 114:808-13.

S 08 - Pneumopathies aiguës communautaires : score pronostique de fièvre Q en zone d'hyperendémie

Cédric Chesnais^{1,2}, Loïc Epelboin^{1,3}, Charlotte Boullé², Magalie Demar¹, Philippe Abboud¹, Félix Djossou¹ et Aba Mahamat¹

1. Unité des maladies infectieuses et hygiène, CH Andrie Rosemon, 97300 Cayenne, Guyane française.

2. Institut de Recherche pour le Développement (IRD)/Université Montpellier I (UMI), Montpellier

3. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, GH Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

Rationnel de l'étude : la fièvre Q en Guyane

- > Maladie émergente en Guyane Française. Incidence très élevée.
- > Quelques particularités épidémiologiques:
- > Pas de réservoir animal domestique
- > Répartition des cas à dominante urbaine.
- > PCR et cultures souvent négatives dans les prélèvements sanguins
- > Tableau pulmonaire > 90% des présentations (Vaz, B^{ème} JN, 2007)
- > Conséquences cliniques:
- > Double antibiothérapie systématique devant une PAC en Guyane: amoxicilline + doxycycline mais aucune étude réalisée

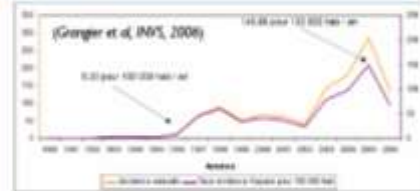


Figure 2. Distribution de l'incidence annuelle et du taux d'abandon annuel des cas probables de fièvre Q depuis de 1980 à 2008 en Guyane

Matériels et méthodes

Objectifs de l'étude

- I : construction d'un score pronostique prédictif de FQ (fièvre Q) parmi les pneumopathies aiguës communautaires (PAC).
- II : calcul de la prévalence de *Coxiella burnetii* (CB) parmi les pneumopathies aiguës communautaires (PAC).

Population d'étude

- > Etude rétrospective cas-témoin
- > Service de MIT du Centre hospitalier de Cayenne de mai 2004 à septembre 2007
- > Cas : PAC à CB ; et témoins : PAC non CB
- > Définition des cas : sérologie Fièvre Q avec Ac anti-Antigènes de phase II (IgG2/100 et IgM/50)

Méthode statistique

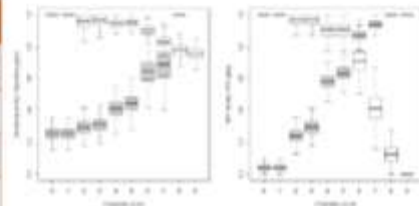
- > Régression logistique multivariée par méthode descendante
- > Score : bootstrap .632 sur les résultats du modèle multivarié, évaluation du modèle par l'AUC et son IC95%, et coefficients arrondis
- > Cut-off : selon la VPN et la RVN (score pour le dépistage)

Résultats

Étiologie microbienne	N
<i>Coxiella burnetii</i>	39
<i>Coxiella burnetii</i> & <i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
<i>Coxiella burnetii</i> & dengue	1
Tuberculose	5
Pneumocystose et VPH	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3
Toxocarose	3
Toxoplasmose	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
Dengue	2
Actinomycose	1
<i>Genella morbilorum</i>	2
Syndrome thoracique aigü chez érythrocytaire	1
Total	60

	Modèle final multivarié		.632 bootstrap	
	Coef. β	OR (95%CI)	Coef. β	Poids
Homme	1.56	4.8 (1.3-17.9)	1.65	+2
Age moyen (30-60 ans)	1.61	5 (1.5-16.8)	1.74	+2
Céphalées	1.48	4.4 (1.6-12.4)	1.59	+2
Leucocyte <10.000/m ³	1.98	7.3 (1.9-27.4)	2.21	+2
CRP >185 mg/m	1.40	4.1 (1.4-11.8)	1.51	+1

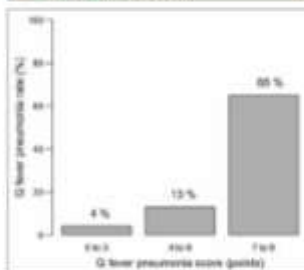
Facteurs associés à la fièvre Q devant une PAC et construction du score prédictif



Bon plan de sensibilité, spécificité, valeurs prédictive positive et négative

- > AUC: 0.83 (0.72-0.90)
- > Score simple avec 5 variables allant de 0 à +9 par patient
- > Cut-off choisi à +3

- > Étiologie microbienne retrouvée pour 60 des 131 PAC (45%)
- > Prévalence FQ : 32/131 soit 24,4% (17.1-31.9)



Proportion de fièvre Q selon le score prédictif parmi 126 patients hospitalisés pour PAC

	Séjour de PAC	Proportion de FQ
Guyane Française	Hospitalisés (n=12)	14,4%
	Antibiotiques (2 études, n=20)	0%
Régions US	Hospitalisés (2 études, n=12)	1,7%
	Antibiotiques (2 études, n=4)	0,8%
Royaume de Danemark	Hospitalisés (1 étude, n=10)	0,4%
	Antibiotiques (1 étude, n=9)	1,1%
Amérique du Nord 2	Hospitalisés (2 études, n=10)	1,0%
	Antibiotiques (2 études, n=10)	0,0%
France	Pneumopathies	0%
	Exacerbation de BPCO	0,4%
Israël	Hospitalisés (n=14)	0,8%
	Urgences (Israël) (1 étude, n=7)	1%
Espagne	Hospitalisés (Israël) (1 étude, n=20)	1,5%
	Urgences (Israël) (1 étude, n=22)	0%
Grèce	(1 étude, n=14)	14,3%
	(1 étude, n=14)	4,3%
Chili	Hospitalisés (1 étude, n=13)	0%
	Urgences (1 étude, n=14)	0,7%

Fréquence de *Coxiella burnetii* parmi les pneumopathies aiguës communautaires dans la littérature mondiale

Diagnostic de PAC

- Céphalées +2
- GB < 10 000 +2
- CRP > 185 +1
- Age 30-60 ans +2
- Homme +2

- Score 4-9 : amoxicilline + doxycycline
- Score 0-3 : amoxicilline seule

➔ Réévaluation à 48h : ajout de la doxycycline si fièvre persistante

Algorithme décisionnel devant une PAC en Guyane

Discussion - Conclusion

Prévalence de la FQ en Guyane

- > Prévalence élevée de *C. burnetii* parmi les PAC en Guyane Française
- > x10 à 25 par rapport aux séries mondiales
- > FQ très peu décrite en Amérique latine
- > Beaucoup d'atypies de la fièvre Q guyanaise
- > Réservoir et cycle de la maladie et microbiologie non élucidés

Score prédictif de fièvre Q devant une PAC en Guyane

- > Homme entre 30 et 60 ans présentant un tableau algique plus marqué
- > Biologie caractéristique avec CRP élevé et leucocytes normaux ou bas
- > Score rapide et simple d'utilisation aux Urgences ou en ville
- > Élimine les patients à faible risque de fièvre Q en cas de pneumopathie
- > Permet d'éviter une prescription inutile de doxycycline ➔ bon usage des antibiotiques
- > 4% seraient à tort Amoxicilline seul
- > Référence : Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Droguet AS, Rault D, Djossou F, and Mahamat A. Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score. Clin Infect Dis. 2012

Pays d'étude	Séries de Pneumopathies aiguës communautaires	Proportion de fièvre Q
French Guiana (Epelboin, Chesnais et al. 2012, Eldin 2014)	In hospital (32/131) 2004-2007	24.4%
	In hospital (106/275) 2008-2012	38.0%
United Kingdom (British Thoracic Society (BTS) 2001)	Community (1 study ; n=236)	0%
	In hospital (5 studies ; n=1137)	1.2%
	ICU (4 studies ; n=185)	0%
Western Europe (British Thoracic Society (BTS) 2001)	Community (6 studies ; n= 654)	0.8%
	Medicine ward (23 studies ; n=6026)	0.6%
	ICU (10 studies ; n=1148)	0.7%
North America (Marrie, Durant et al. 1989, Marrie 1995, British Thoracic Society (BTS) 2001)	Community (1 study ; n=149)	2.7%
	In hospital (4 studies ; n=1036)	2.3%
France (Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF) 2006)	Pneumonias	0%
	COPD exacerbation	0.4%
Israël (Lieberman, Lieberman et al. 1995)	In hospital (n=346)	5.8%
Spain (Sobradillo, Ansola et al. 1989, Carrillo de Albornoz, Perez de Heredia et al. 1991, Ruiz, Ewig et al. 1999, Sopena, Sabria et al. 1999)	Emergency room (Barcelone) (1 study ; n=392)	1%
	In hospital (Barcelone) (1 study ; n=395)	1.5%
	Emergency room (Navarre) (1 study ; n=225)	8%
	(Bilbao) (1 study ; n=164)	18.8%
Greece (Tsironi, Andriopoulos et al. 2005)	(1 study ; n=3686)	4.7%
Chile	In hospital (1 study ; n=176)	0%
Argentina	Emergency room (1 study ; n=343)	0.3%
Singapour (Chiang, Teoh et al. 2007)	Enfants (1 étude ; n=1702)	0%
Australie et Nouvelle-Zélande (British Thoracic Society (BTS) 2001)	Hospitalisées (3 études ; n=453)	0%
Cameroun (Koulla-Shiro, Kuaban et al. 1996, Koulla-Shiro, Kuaban et al. 1997)	Pneumonie 1991-1992 (6/100)	6%
	Pneumonie 1991-1993 (6/67)	9%
South Africa (Maartens, Lewis et al. 1994)	Pneumonie (1987-1988)	0%

Tableau 16. Prévalence de *Coxiella burnetii* parmi les séries de pneumopathies aiguës communautaires.
ICU = Intensive care Unit ; COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Une étude équivalente a été réalisée sur la période du 1er Janvier 2008 et le 12 Décembre de 2012 a montré que *Coxiella burnetii* était responsable de 38,5% des 275 pneumopathies aiguës communautaires hospitalisées au CHAR (Eldin 2014). La différence entre les deux études s'explique probablement par le fait que sur la période 2004-2007, la 2^{ème} sérologie faite à J15-J21 n'était pas systématiquement faite avec une filière de suivi post-hospitalisation pas encore rodée, ce qui explique la sous-estimation du résultat de prévalence de cette première étude.

10.2.1.3. Quid de l'incidence de l'infection persistante à *Coxiella burnetii*, ex-fièvre Q chronique

Les seules données disponibles concernant la fièvre Q chronique en Guyane sont celles publiées dans un article comparant le profil épidémiologique de la fièvre Q en Guyane à celui de Marseille (Edouard, Mahamat et al. 2014). Huit patients avaient alors été identifiées avec une endocardite et aucun avec une infection vasculaire sur la période de janvier 2008 à décembre 2011, ce qui faisait conclure aux auteurs que l'atteinte cardiovasculaire était significativement plus rare en Guyane qu'à Marseille, avec une incidence annuelle cumulée de l'endocardite à *Cb* de 1,29 cas/100 000 habitants/an dans la région de Cayenne, et Marseille 0,34/100 000 habitants/an (p=0.45). En donnée supplémentaire non publiée, on peut citer l'étude de la thèse d'Anthony Le Labourier, qui a étudié vde façon rétrospective toutes les endocardites hospitalisées au CHAR entre 2007 et 2013. Sur cette période, 52 patients ont pu être inclus, parmi lesquelles 39 (75%) ont eu une identification microbiologique et 3 (5.9%) était identifié à *Cb* (Le Labourier 2015).

	Population*	Low estimated incidence ¹ and 95%CI	High estimated incidence ¹ and 95%CI
French Guiana	236904	0.47 (0.18-0.76)	2.39 (1.74-3.05)
Cayenne area**	123085	0.90 (0.34-1.46)	4.60 (3.34-5.87)
Cayenne, Rémire-Montjoly, Matoury	106591	1.04 (0.40-1.69)	5.21 (3.76-6.66)

Tableau 17. Annual incidence estimation of chronic Q fever in French Guiana for 100 000 inhabitants per year

¹ Low range: proven/definite cases (n=10), high range: suspected cases (n=51, except for the last line n=50 as 1 of the patients live out of this area); 95%CI = 95% confidence interval; Cayenne area = Urban Community of Central Littoral = Cayenne, Rémire-Montjoly, Matoury, Macouria and Montsinéry-Tonnegrande except Roura

Devant ce manque de données fiables une étude a été réalisée par notre équipe avec Diane Sanderink, interne de médecine interne et maladies infectieuses du CHU d'Angers venue faire un semestre dans le service. Ainsi sur la période de janvier 2008 à décembre 2016, 51 cas confirmés ou probables ont été identifiés, selon la classification utilisée. Selon le numérateur choisi (confirmé vs. probable) et le dénominateur choisi (population de la Guyane vs. celle de Cayenne) l'incidence varie de 0,47 à 5,21 cas/100 000 habitants/an (tableau 17). Parallèlement l'incidence annuelle de l'endocardite à *Cb* est de 0,1/100 000 habitants /an (Frankel, Richet et al. 2011).L'étude a été présentée aux 18^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie de

Saint Malo et est actuellement en relecture par les co-auteurs, est présentée au paragraphe ci-après.

10.2.1.4. *Persistent focalized Q fever in French Guiana: a neglected disease?*

Temporary authors list (alphabetic order): A. Berlioz-Arthaud, A. Bleibtreu, T. Bonifay, E. Caumes, M. Demar, F. Djossou, L. Epelboin, S. Jauréguiberry, A. Mahamat, C. Melenotte, M. Nacher, D. Raoult, D. Sanderink, G. Walter and the French Guiana Q fever Network

¹ Infectious and Tropical Diseases Department, CHU d'Angers, Angers

² Infectious and Tropical Diseases Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

³ National Reference Center for Rickettsial Diseases, Marseille

⁴ The Institute Pasteur in French Guiana, Cayenne, French Guiana

⁵ Infectious and Tropical Diseases Department, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

⁶ Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale (EPAT EA3593), Université de Guyane, Cayenne, French Guiana

⁷ Parasitology and Mycology Laboratory, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

⁸ CIC INSERM 1424

Infectious and Tropical Diseases Department, CHU Bichat, Paris

Collaborators - French Guiana Q fever Network:

P. Abboud, G. Vesin, B. Bidaud : Infectious and Tropical Diseases Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

I Rabia, Cardiology Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

M. Forgues, Internal Medicine Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

M. Gaillet, Internal Medicine Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

C. Belzunce, Infectious and Tropical Diseases Department, CH Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana

S. Bisser, The Institut Pasteur In French Guiana, Cayenne, French Guiana

C. Guillaud, Internal Medicine Department, CHU Henri Mondor, Créteil

H. Guillot, Infectious and Tropical Diseases Department, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

J. Gaudric, Vascular Surgery Department, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

E. Martinez-Lorenzi, Centre médical InterArmée, Cayenne

H. d'Aubigny, Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne, Toulon

L ; Houyel Service de chirurgie des cardiopathies congénitales, Hôpital Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson

INTRODUCTION

Q fever is a worldwide zoonosis (1) caused by an intracellular Gram-negative bacterium *Coxiella burnetii*, discovered in 1935 in Australia (2). Humans can be infected mainly by contaminated aerosols or direct contact (3) with cattle, sheep or goat, the main reservoirs in the whole world but French Guiana where the reservoir remains unclear (1). Q fever can be endemic, cause sporadic cases or major outbreak such as in the Netherlands from 2007 to 2010 (4).

Acute Q fever may be asymptomatic in up to 60% of infected patients, but may also manifest as pneumonia, flu-like illness or hepatitis (5). The diagnosis relies on serodiagnosis and the appearance of a seroconversion of phase II anti-*C. burnetii* immunoglobulins M (IgM) antibodies. It is estimated that 1 to 5% of the patients develop a chronic form of the disease, essentially endocarditis and vascular infections (6–8). High levels of immunoglobulins G (IgG) anticardiolipin antibodies are associated with rapid progression from acute fever to endocarditis (9). Patients with valvular heart disease, aneurysm, cardio-vascular prosthesis and immunocompromised patients are more at risk of chronic infection (10). In order to detect valvular heart disease, it has been recommended to systematically

perform transthoracic echocardiography (TTE) in patients with acute Q fever (11). Antibiotic prophylaxis by doxycycline and hydroxychloroquine for 12 months is proposed to patients with significant valvular heart disease to prevent Q fever endocarditis (12).

C. burnetii is difficult to cultivate, therefore serodiagnosis is the cornerstone of chronic Q fever diagnosis, suspected in front of high titers of phase I anti-*C. burnetii* IgG antibodies (13) or in the absence of decrease of these antibodies after an acute infection after a period of more than 6 months. In 1994, titers ≥ 800 were found highly predictive and sensitive for chronic Q fever diagnosis (14). In 2000, Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis were modified to include phase I antibody titer ≥ 800 as a major criterion (15,16). Recently, this cut-off has been questioned because of false positives (17–19), and a change in the titer cut-off to ≥ 1600 has been proposed (20). Polymerase chain reaction (PCR) assay may be helpful in establishing an early diagnosis (21).

Transthoracic and transoesophageal echocardiography (TOE) are needed to detect vegetations and to assess valvular damage, but diagnosis can be difficult. Compared to non Q fever endocarditis, vegetations are small, fibrosis and calcification are frequent, and may be confused with degenerative lesions (22).

Vascular infection is the second most frequent form of chronic Q fever (5), and occurs mostly on aneurysm and vascular grafts (7). 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has recently proven useful in the diagnosis (23).

Thus, despite recent advances, chronic Q fever diagnosis remains challenging. But because treatment is based on a long-term combination of doxycycline and hydroxychloroquine, for at least 18 months (24,25), diagnostic certainty is desirable. In addition to the modified Duke criteria (26), several classifications have been recently proposed (cf. Appendix) (27,28). Likewise, follow-up strategies have been proposed in order to detect chronic Q fever after acute Q fever episode (29–31).

French Guiana is a French overseas department on the northeastern coast of South America. About 98% of its 84,000 km² is covered by the Amazonian rainforest (32); the remaining 2% is a coastal plain in the north of the territory where 90% of the 250,000 inhabitants live, mostly in Cayenne, the main city, and its surrounding area, Rémire-Montjoly and Matoury (50.4% of the population) (33).

Q fever was first described in French Guiana in 1955 (34). In 1996, three severe cases and an increasing number of cases diagnosed have led to perform a retrospective seroprevalence study on sera from patients tested for dengue fever from 1992 to 1996: 9.1% were positive, with a large increase in 1996 (23.9%) (35). Higher rates were found in Cayenne than in rural areas. Subsequently, studies found an annual incidence from 37/100,000 inhabitants between 1996 and 2000 (36) and up to 120/100,000 inhabitants in 2005 (37), the highest ever described. No link with classical sources of infection could be found (36). Wild animals are suspected of being the reservoir (36). The three-toed sloth has recently been incriminated (38), but is probably only part of the explanation (39). Usual risks factors have not been found in French Guiana (36).

Q fever in French Guiana presents some unique characteristics. Compared to mainland France, acute Q fever in French Guiana is more frequently symptomatic, with more patients presenting with fever (97 vs 81%), and pneumonia (83 vs 8%) (40). It represents 24.4 to 38.5% of community-acquired pneumonia (CAP) hospitalized in French Guiana (41,42), which led to include doxycycline in the first line treatment of CAP.

Interestingly, genotyping performed on *C. burnetii* strains from patients living in Cayenne showed a unique genotype, genotype 17 (MST17), which has only been found in French Guiana (43) and has a specific genomic reduction due to a deletion in T1SS, which could be a virulence factor of this strain, explaining the high prevalence and clinical manifestations rate of acute Q fever in French Guiana (44).

While acute Q fever in French Guiana is now better described, chronic Q fever in this area remains largely unknown. In light of the extremely high incidence of acute Q fever, incidence of the chronic form could be high too. In one study, Q fever endocarditis incidence was not found significantly different in French Guiana than in Marseille (1.29 vs 0.34 cases/100,000 inhabitants) (40), but the study was not designed to identify chronic Q fever cases. Furthermore, phase I IgG titers have been

found significantly higher in patients from Cayenne than in patients from Marseille, questioning the usual serological cut-off in the diagnosis of chronic Q fever in French Guiana (40).

As the knowledge of Q fever has recently soared in French Guiana, patient support has also improved and the extended follow-up of patients with acute Q fever has been progressively settled, leading to a rising number of suspected cases of persistent forms.

Thus, we aimed to improve the knowledge of persistent Q fever in French Guiana. The main objective of our study was to estimate the incidence in our high acute Q fever incidence region. The secondary objectives were to describe chronic Q fever characteristics due to the French Guianean MST 17 genotype and to compare our cases according to the definitions.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A retrospective study was carried out in patients followed in Cayenne Hospital, French Guiana, between 01/01/2008 and 12/31/2016.

Study population, definition, and inclusion and exclusion criteria

All patients aged 15 or more consulting with positive Q fever serology followed in Cayenne Hospital, and through the sera received at the French National Reference Center (NRC) for Rickettsial Diseases in Marseille, since 2008, were identified. For unclear reasons, most of the acute Q fever cases occur in the Cayenne area, with only anecdotic cases in the rest of the territory. Moreover, Cayenne Hospital owns the only infectious and tropical diseases department of French Guiana. Thus, to study persistent Q fever among patients followed at Cayenne Hospital probably provides an almost exhaustive overview of the phenomenon in French Guiana.

All medical records were reviewed. Patients who had sustained high phase I IgG titers, ≥ 800 six months after onset of symptoms of acute Q fever, were selected. We secondarily excluded all patients who had phase I IgG titers < 800 twelve months after onset of symptoms and patients who had no available serology twelve months after onset of symptoms. Patients who had positive blood PCR for *C. burnetii* more than 1 month after acute Q fever were included. All patients supported for patients with chronic Q fever clinical suspicion, admitted for suspicion of endocarditis or vascular infection with positive Q fever serology, were also included.

Data collection and analysis

A standardized form was completed retrospectively for data collection for all included patients, including social and epidemiological data, medical history, clinical signs, biological, microbiological and imaging results.

Serodiagnosis was performed using an indirect immunofluorescence assay at The Institut Pasteur in French Guiana or at the French NRC for Rickettsial Diseases in Marseille, or both. PCR were performed at the French NRC for Rickettsial Diseases.

Patients were classified according to three existing classifications (see Appendix) : the 2015 European Society of Cardiology infective endocarditis guidelines, the French NRC for Rickettsial Diseases score, and the Dutch Q fever consensus guideline (26–28). Repartition of the country of birth in the study population was compared to the data coming from the French national institute of economic and statistical information (INSEE) census, using the chi-squared test.

The annual incidence rate was calculated using French Guiana mean population between 2008 and 2015, Cayenne area population in 2013 and Cayenne, Rémire-Montjoly and Matoury population in 2013 (33). Low range incidence was calculated using only proven cases, high range using all suspected cases, and 95% confidence interval was given for each result.

Finally, anticardiolipin (ACL) Immunoglobulin G (IgG) titers were compared in the 3 different classifications according to the strength of the diagnosis certainty. The means of ACL IgG titers were compared using a student test.

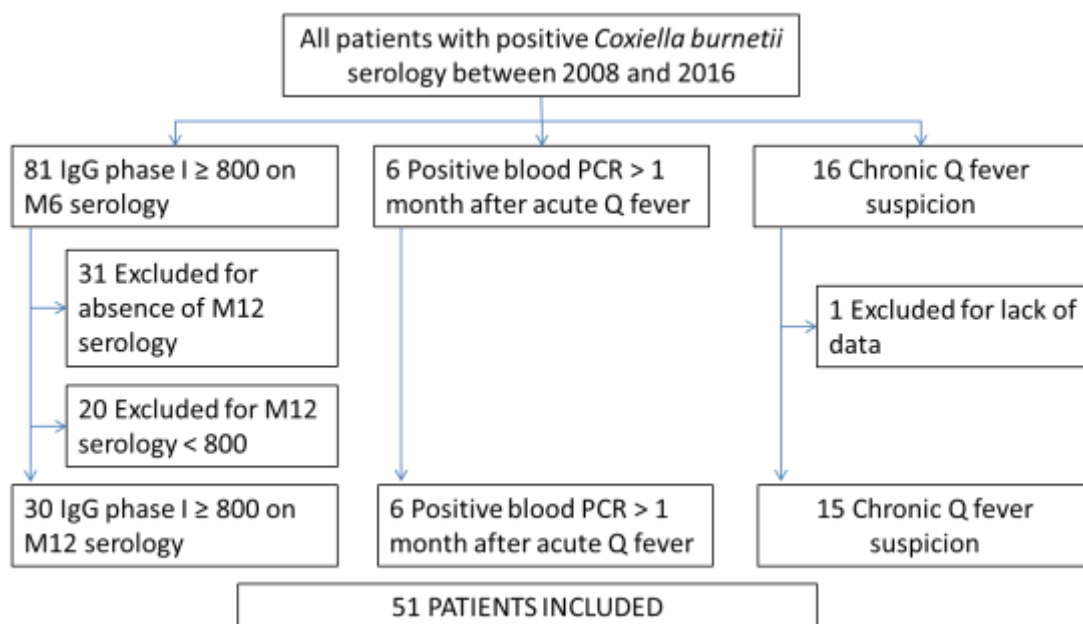


Figure 28. Flow chart of the persistent *Cb* infection study

M6 and M12: respectively 6 and 12 months after the onset of the symptoms of acute Q fever; IgG: immunoglobulins G; PCR: polymerase chain reaction.

RESULTS

Over the 9-year study period, fifty-one patients were included in the study, 30 with IgG I titers ≥ 800 twelve months after onset of symptoms of acute Q fever, 15 with clinical chronic Q fever suspicion and 6 with positive PCR more than 1 month after onset of symptoms (Figure 30).

Patient characteristics

Among the fifty-one patients, a majority were males (33/51, 64.7%), particularly in the group of chronic Q fever clinical suspicion (12/15, 80.0%) (Table 18). Median age was 54.0 years, range [23-83], interquartile [45-61], lower in the group of positive PCR (46.0 years). At baseline, eight patients (15.7%) had known cardio-vascular predisposing factors, seven (13.7%) were immunocompromised, and one diagnosis was made in the postpartum period. Most patients (15/51 29.4%) were born in French Guiana, followed by people born in mainland France (13/51 25.5%), who were more represented than in the general population (9.4%). Compared to the population of Cayenne area in 2009 (45), Haitians seemed to be overrepresented (10/51, 19.6% vs 10.5%. $p < 0.01$). Among the 51 patients, 44 (86.2%) resided in Cayenne and surroundings.

	All patients n=51	Patients with phase I IgG titers ≥ 800 at twelve months n=30	Patients suspected of chronic Q fever n=15	Positive PCR at > 1 month n=6	Cayenne area population in 2009 n=116 124
Age (years; median, range, interquartile)	54.0 [23-83] [45-61]	54.5 [23-73] [46-62]	53.0 [35-83] [47-63]	46.0 [25-58] [38-55]	
Male (%)	33 (64.7%)	17 (56.7%)	12 (80.0%)	4 (66.7%)	
Place of birth					
French Guiana	15 (29.4%)	10 (33.3%)	4 (26.7%)	1 (16.7%)	86448 (74.4%)
Mainland France	13 (25.5%)	8 (26.7%)	2 (13.3%)	3 (50%)	
French West Indies	3 (5.9%)	2 (6.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)	7627 (6.6%)
Brazil	4 (7.8%)	2 (6.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	
Haiti	10 (19.6%)	6 (20.0%)	3 (20.0%)	1 (16.7%)	

Guyana	2 (3.9%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	2537 (2.2%)
Other ¹	4 (7.8%)	2 (6.7%)	2 (13.3%)	0 (0%)	
Town of residence					
Cayenne	19 (37.3%)	12 (40.0%)	4 (26.7%)	3 (50.0%)	
Rémire-Montjoly	13 (25.5%)	8 (26.7%)	3 (20.0%)	2 (33.3%)	
Matoury	12 (23.5%)	7 (23.3%)	4 (26.7%)	1 (16.7%)	
Montsinéry-Tonnegrande	2 (3.9%)	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0 (0%)	
Macouria	3 (5.9%)	2 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0%)	
West French Guiana	2 (4.0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	
Risks factors for persistent Q fever²					
	13 (25.5%)	5 (16.7%)	8 (53.3%)	0 (0%)	
Valvular heart disease ³	3 (5.9%)	1	2	0	
Valvular prosthesis ⁴	3 (5.9%)	0	3	0	
Aneurysm	2 (3.9%)	1	1	0	
Cancer	1 (2.0%)	1	0	0	
Immunosuppressive therapy ⁵	5 (9.8%)	3	2	0	
Prolonged corticosteroid therapy	4 (7.8%)	2	2	0	
HIV	1 (2.0%)	0	1	0	
Pregnancy	1 (2.0%)	-	1	-	
Comorbidities					
Diabetes mellitus	9 (17.6%)	6	3	0	
High blood pressure	19 (37.3%)	12	7	0	
Dyslipidemia	6 (11.8%)	5	1	0	
Obesity	3 (5.9%)	3	0	0	
Renal insufficiency	3 (5.9%)	2	1	0	
Hepatic insufficiency/cirrhosis	1 (2.0%)	1	0	0	
Alcoholism	4 (7.8%)	2	2	0	
History of smoking	19 (37.3%)	14	5	0	

Table 18. Baseline characteristics according to the classification of the persistent *Cb* infection study

¹ Other: The Netherlands, Ireland, Vietnam, Madagascar; ² Some patients had more than one risk factor; ³ 2 rheumatic fever, 1 congenital mitral valve disease; ⁴ 1 aortic mechanic prosthesis, 1 aortic bioprosthesis; 1 mitral bioprosthesis; ⁵ 2 azathioprine, 3 methotrexate. HIV, human immunodeficiency virus, IgG: immunoglobulins G, PCR: polymerase chain reaction

Acute Q fever

Thirty eight patients (74.5%) had a known history of acute Q fever, among whom 32 (84.2%) presented as pneumonia, 5 (13.2%) as flu-like illness and 1 (2.6%) as an acute hepatitis. Among them, 22 (57.9%) required hospitalization. Patients received doxycycline in 84.2% cases (32/38) for at least 14 days, clarithromycin in 10.5% (4/38). The median duration of doxycycline regimen was 21 days (range 14.28).

Classification (Table 2)

Among the 51 cases, 9 were classified as definite endocarditis according to the modified Duke criteria (18.8%), vascular infections were by definition not concerned by this classification; 10 definite chronic Q fever according to the French NRC score (19.6%), 8 endocarditis and 2 vascular infections, and 18 proven infections according to Dutch consensus group criteria (35.3%), including 2 vascular infections (Table 2). In the latter, 6 cases were being proven only by the presence of positive PCR. Whether these cases weren't considered, we found a good concordance between the classifications for the definite/proven diagnosis: 8 patients were found to have Q fever endocarditis in the three classifications, 2 patients to have vascular infection in the two relevant classifications. One patient was classified as definite endocarditis according to the modified Duke criteria and proven chronic Q fever in

the Dutch consensus group criteria but only possible chronic Q fever in the French NRC score. Few definite/proven diagnoses were found in the acute Q fever follow-up group. They came essentially from the group of chronic Q fever clinical suspicion. But the definite/proven cases in the acute Q fever follow-up group were essentially vascular Q fever infections: the 2 of 3 definite chronic Q fever diagnoses in the French NRC score and 2 of 5 proven chronic Q fever diagnoses in the Dutch consensus group criteria. There was no definite/proven vascular infection in the group of chronic Q fever clinical suspicion. No definite diagnosis was made in the group of patients with positive PCR, except in the Dutch consensus group criteria, in which this criterion alone is enough to have a proven diagnosis. There were very few patients classified as possible chronic Q fever in the French NRC score (1/51, 2.0%) compared to the modified Duke criteria (9/48, 18.8%) and to the probable cases from the Dutch consensus group criteria (11/51, 21.6%). But there were more rejected endocarditis diagnoses (40/51, 78.4%) than in the modified Duke criteria (30/48, 62.5%) and the Dutch consensus group criteria (22/51, 43.1% possible chronic Q fever).

	All patients	Patients with phase I IgG titers ≥ 800 at twelve months	Patients suspected of chronic Q fever	Positive PCR at > 1 month
Modified Duke criteria (ESC 2015)	n=48	n=28	n=15	n=6
Definite	9 (18.8%)	2 (7.1%)	7 (50.0%)	0 (0%)
Possible	9 (18.8%)	3 (10.7%)	6 (42.9%)	0 (0%)
Rejected	30 (62.5%)	23 (82.1%)	1 (7.1%)	6 (100.0%)
French NRC Rickettsial Diseases score	n=51	n=30	n=15	n=6
Definite	10 (19.6%)	3 (10.0%)	7 (46.7%)	0 (0%)
Possible	1 (2.0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Rejected	40 (78.4%)	26 (86.7%)	8 (53.3%)	6 (100.0%)
Dutch consensus group criteria	n=51	n=30	n=15	n=6
Proven	18 (35.3%)	5 (16.7%)	7 (46.7%)	6 (100%)
Probable	11 (21.6%)	6 (20.0%)	5 (33.3%)	0 (0%)
Possible	22 (43.1%)	19 (63.3%)	3 (20.0%)	0 (0%)

Table 19. Repartition of the cases according to the classification of the persistent *Cb* infection study
ESC, European Society of Cardiology, NRC, National Reference Center ; IgG: immunoglobulins G, PCR: polymerase chain reaction

Incidence estimation

Annual incidence of chronic Q fever in French Guiana ranged from 0.47 (0.18-0.76) to 5.21 (3.76-6.66) cases per 100,000 depending on the numerator selected : proven/definite cases (n=10) vs. total cases (n=51), or the denominator : Cayenne and suburbs (Cayenne, Remire-Montjoly, Matoury, n=106,591), Cayenne area (Urban Community of Central Littoral = Cayenne, Remire-Montjoly, Matoury, Macouria and Montsinéry-Tonnegrande except Roura; n= 123,085) and French Guiana's population (n=236,904) Cayenne area inhabitants per year (Table 17 & 18).

Persistent focalized Q fever description

Only one third of our patients were symptomatic at inclusion (15/51), increasing to 73.3% (11/15) in the group of chronic Q fever clinical suspicion (Table 20). All patients in the positive PCR group were asymptomatic. Fever was the most common sign in symptomatic patients (7/15, 46.7%), all in the group of chronic Q fever clinical suspicion, followed by poor general condition (6/15, 40.0%) and weight loss (4/15, 26.7%). Some patients had severe complications: heart failure, atrioventricular

block, stroke. Four patients from the group of chronic Q fever clinical suspicion were diagnosed fortuitously on serology while asymptomatic.

	All patients n=51	Patients with phase I IgG titers ≥ 800 at twelve months n=30	Patients suspected of chronic Q fever n=15	Positive PCR at > 1 month n=6
Asymptomatic	36 (70.6%)	26 (86.7%)	4 (26.7%)	6 (100.0%)
Symptomatic	15 (29.4%)	4 (13.3%)	11 (73.3%)	0 (0%)
Fever	7 (13.7%)	0 (0%)	7 (46.7%)	-
Poor general condition	6 (11.8%)	1 (3.3%)	5 (33.3%)	-
Weight loss	4 (7.8%)	1 (3.3%)	3 (20.0%)	-
Dyspnea	3 (5.9%)	0 (0%)	3 (20.0%)	-
Cough	5 (9.8%)	1 (3.3%)	4 (26.7%)	-
Chest pain	3 (5.9%)	0 (0%)	3 (20.0%)	-
Heart failure	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	-
Atrioventricular block	2 (3.9%)	0 (0%)	2 (13.3%)	-
Palpitation	2 (3.9%)	0 (0%)	2 (13.3%)	-
Stroke	2 (3.9%)	0 (0%)	2 (13.3%)	-
Arthralgia	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	-
Digestive symptoms	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	-
Headaches	2 (3.9%)	2 (6.7%)	0 (0%)	-

Table 20. Clinical signs at inclusion of the persistent *Cb* infection study
IgG: immunoglobulins G, PCR: polymerase chain reaction

	All patients n=51	Patients with phase I IgG titers ≥ 800 at twelve months n=30	Patients sus- pected of chronic Q fever n=15	Positive PCR at > 1 month n=6
Phase I IgG titers				
At inclusion	< 800 2 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)
	800 15 (29.4%)	12 (40%)	0 (0%)	3 (50.0%)
	1600-3200 17 (33.3%)	10 (33.3%)	6 (40.0%)	1 (16.7%)
	≥ 6400 17 (33.3%)	8 (26.7%)	9 (60.0%)	0 (0%)
Maximal	< 800 1 (2.0%)			1 (16.7%)
	800 6 (11.8%)	4 (13.3%)	0 (0%)	2 (33.3%)
	1600-3200 18 (35.3%)	12 (40.0%)	4 (26.7%)	2 (33.3%)
	6400-12800 18 (35.3%)	14 (46.7%)	3 (20.0%)	1 (16.7%)
	25600-204800 8 (15.7%)	0 (0%)	6 (40.0%)	0 (0%)
PCR				
<i>Blood</i>				
At least one (n)	47 (92.2%)	28 (93.3%)	13 (86.7%)	6 (100%)
Number per patient (median and range)	2.0 [0-5]	2.0 [0-5]	1.0 [0-2]	1.0 [1-3]
Time to first PCR (months; median, range and interquartile)	1.8 [0.2-35.7] [1.0-4.8]	3.0 [0.6-32.6] [1.2-6.2]	0.9 [0.2-35.7] [0.5-1.3]	3.1 [0.5-5.9] [2.5-4.3]
Positive PCR (n)	10 (21.3%)	2 (7.1%) 48.1	2 (15.4%)	6 (100%)
Time to positive PCR (months; median, range and interquartile)	4.0 [0.2-71.8] [2.5-8.5]	[24.3-71.8] [36.2-59.9]	0.7 [0.2-1.1] [2.3-3.0]	4.1 [2.4-9.4] [2.9-5.6]
<i>Surgical sample</i>				
PCR on surgical sample ¹ (n)	5	2	3	0
Positive PCR on surgical sample ² (n)	4	1	3	0
Anticardiolipin IgG				
Number of patient	47 (92.2%)	29 (96.7%)	13 (87.0%)	5 (83.3%)
Positive > 22UI/L ³	5 (10.9%)	2 (6.9%)	1 (8.3%)	2 (40.0%)
Positive > 90UI/L ³	2 (4.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (20.0%)

Clinical signs at inclusion

Table 21. Biological results of the persistent *Cb* infection study

¹ 3 valves, 1 aneurysm, 1 pulmonary biopsy; ² 3 valves, 1 aneurysm; ³ Anticardiolipin levels see (8) Abbreviations: IgG: immunoglobulins G, PCR: polymerase chain reaction

Median C-reactive protein (CRP) level in the group of chronic Q fever clinical suspicion was 20.0 mg/dL (range 3-186, IQR 6.8-33.9).

Phase I IgG titers at inclusion were high, ≥ 6400 for 33.3% patients (17/51), particularly in the group of chronic Q fever clinical suspicion (9/15, 60.0%). Only two patients had titers below 800, in the positive PCR group (Table 21). Maximal IgG titers were sometimes very high, up to 204,800 and ≥ 6400 in 51.0% (26/51). In the chronic Q fever group, maximal level was ≥ 6400 in 60.0% (9/15).

C. burnetii blood PCR was very frequently performed (47/51, 92.2%), usually more than once. Positivity was more frequent in the group of chronic Q fever clinical suspicion (2/15, 15.4%) than in the acute Q fever follow-up group (2/30, 7.1%), but remained rare.

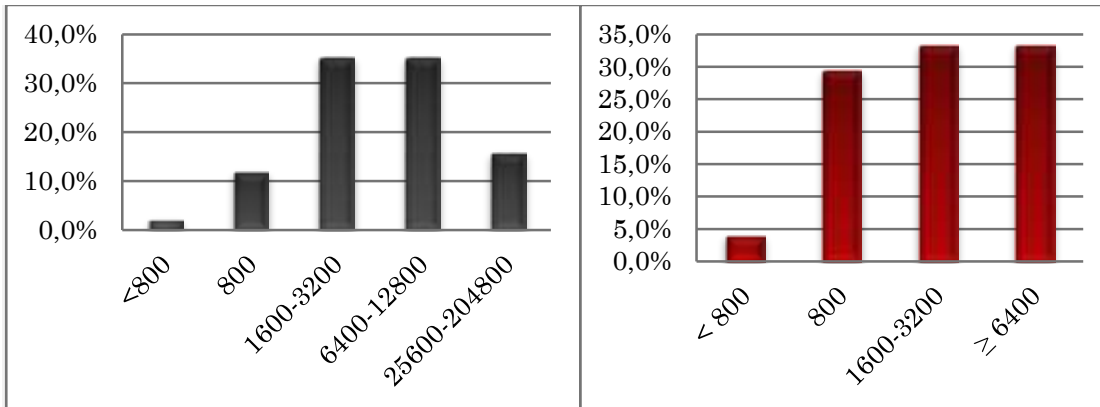


Figure 29. Anti-Coxiella burnetii phase I IgG titer of the persistent *Cb* infection study

A : Maximum anti-*Coxiella burnetii* phase I IgG titer; B. anti-*Coxiella burnetii* phase I IgG titer on admission

IgG anticardiolipin testing was performed in most cases (47/51, 92.2%), particularly in the acute Q fever follow-up group (29/30, 96.7%). For five patients, IgG anticardiolipin were > 22UI/L (10.9%), only two were > 90UI/L (4.3%).

TTE was realized in almost all patients (50/51, 98.0%) (Table 22), and the remaining patient had directly TOE. While 7 patients had significant valvular heart disease (14.0%) and 4 typical endocarditis (8.0%), only 52.0% of first TTE were considered strictly normal (26/51): other TTE found small valvular abnormalities (8/51, 16.0%) or abnormalities not typical of endocarditis (2/51, 4.0%). This was particularly true in the group of chronic Q fever clinical suspicion in which only two TTE were strictly normal (14.3%).

TOE was performed in 60.8% of the patients (31/51). In the group of chronic Q fever clinical suspicion, this rate was higher (12/15, 80.0%). In the group of positive PCR, this rate was extremely low (1/6, 16.7%). Endocarditis was found in 22.6% (7/31).

Screening rates for aneurysms by injected CT or for vascular infection with PET/CT were low, in respectively 9 (17.6%) and 6 cases (11.8%), though results were informative: respectively 3 aneurysms and one vascular infection diagnosed (Table 22).

	All patients n=51	Patients with phase I IgG titers ≥ 800 at twelve months n=30	Patients with clinical suspicion of chronic Q fever n=15	Positive PCR at > 1 month n=6
Transthoracic echocardiography (TEE)				
At least one (n)	50 (98.0%)	30 (100%)	14 (93.3%)	6 (100%)
Number per patient (median and range)	2.0 [0-7] 1.3	2.0 [1-6] 1.4	2.0 [0-7] 0.1	1.0 [1] 2.2
Time to first TTE (months; median, range, and interquartile)	[-11.4-39] [0.59-2.49]	[-11.4-16.9] [1.0-3.0]	[0-39] 1.1	[0.0- [1.3-14.2] [1.9-3.0]
<i>First TTE result</i>				
Normal	26 (52.0%)	20 (66.7%)	2 (14.3%)	4 (66.7%)
Valvular abnormality	8 (16.0%)	4 (13.3%)	2 (14.3%)	2 (33.3%)
Valvular heart disease	7 (14.0%)	4 (13.3%)	3 (21.4%)	0 (0%)
Non typical of endocarditis abnormality	2 (4.0%)	0 (0%)	2 (14.3%)	0 (0%)
Endocarditis not confirmed after TOE	2 (4.0%)	1 (3.3%)	1 (7.1%)	0 (0%)
Endocarditis	4 (8.0%)	0 (0%)	4 (28.6%)	0 (0%)
No result available	1 (2.0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Transoesophageal echocardiography (TOE)				
At least one (n)	31 (60.8%)	18 (60.0%)	12 (80.0%)	1 (16.7%)
Number per patient (median and range)	1.0 [0-4] 5.3	1.0 [0-2] 8.2	1.0 [0-4] 1.3	0 [0-1]
Time to first TOE (months; median, range, and interquartile)	[0-25.3] [1.6- 9.4]	[1.0-25.3] [5.8-11.2]	[0-16.26] [0.4-2.1]	5.3
<i>First TOE result</i>				
Normal	10 (32.3%)	7 (38.9%)	2 (16.7%)	1 (100%)
Valvular abnormality	1 (3.2%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Valvular heart disease	3 (9.7%)	1 (5.6%)	2 (16.7%)	0 (0%)
Abnormality non typical of endocarditis	8 (25.8%)	6 (33.3%)	2 (16.7%)	0 (0%)
Endocarditis	7 (22.6%)	2 (11.1%)	5 (41.7%)	0 (0%)
No result available	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)
Not tolerated	1 (3.2%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Injected CT				
Number	9 (17.6%) 22.89	6 (20.0%) 23.1	3 (20.0%) 1.8	0 (0%)
Time after OS (months; median, range, and interquartile)	[0.3-40.5] [4.0-24.1]	[3.97-39.3] [13.1-23.9]	[0.33-40.5] [1.1-21.2]	-
Aneurysm diagnosis (% of CT)	3 (33.3%)	2 (40%)	1 (33.3%)	-
Thoracic CT				
Number	27 (52.9%)	16 (53.3%)	10 (66.7%)	1 (16.7%)
Aneurysm diagnosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Abdominal CT				
Number	17 (33.3%)	9 (30.0%)	7 (46.7%)	1 (16.7%)
Aneurysm diagnosis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PET/CT				
Number	6 (11.8%) 17.4	5 (16.7%) 18.5	1 (6.7%)	0 (0%)
Time after OS (months; median, range, and interquartile)	[13.6-22.6] [14.9-20.5]	[13.6-22.6] [14.4-21.2]	16.26	-
Vascular infection signs (% of PET/CT)	1 (17.0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	-

Table 22. Imaging results of the persistent *Cb* infection study

Abbreviations: CT, computed tomography, PET/CT: emission tomography/computed tomography, OS: onset of symptoms

Twenty-three patients (45.1%) were treated with doxycycline and hydroxychloroquine combination for a median duration of 19 months (Table 23). Eighty-four percent of treated patients (21/25) had doxycycline blood level determinations. Surgery was performed in 11.8% of cases (6/51). Five pa-

tients had valvular surgery; all in the group of chronic Q fever clinical suspicion. One patient from the acute Q fever follow-up group had vascular surgery. PCR on surgical sample was quite informative, positive in 4 of 5 cases. Unfortunately, PCR was not realized in one surgery (Table 5).

Median follow-up duration was 28.4 months, longer in the acute Q fever follow-up group than in the positive PCR group, in which lost to follow-up rate was very high (5/6, 83.3%). Loss to follow-up was clearly an issue, almost 30% (14/51) of our patients before 24 months (Table 7). One patient in the group of chronic Q fever clinical suspicion died 4 months after diagnosis suspicion, while treated, at 84 years old. The cause of death remained unclear.

	All patients n=51	Patients with phase I IgG titers \geq 800 at twelve months n=30	Patients sus- pected of chronic Q fever n=15	Positive PCR at > 1 month n=6
Doxycycline				
Number	25 (49.0%)	13 (43.3%)	12 (80.0%)	0 (0%)
Duration (months; median, range, and interquartile)	19.2 [4.9-46.6] [14.5-21.1]	19.7 [4.9-46.6] [14.4-28.0]	19.2 [10.2-28.7] [16.6-19.6]	-
Ongoing (% of treatment)	9 (36.0%)	7 (53.8%)	2 (16.7%)	-
Hydroxychloroquine				
Number	23 (45.1%)	12 (40.0%)	11 (73.3%)	0 (0%)
Duration (months; median, range, and interquartile)	19.3 [4.9-40.7] [16.3-23.0]	18.4 [4.9-40.7] [9.5-21.1]	19.4 [10.2-28.7] [19.0-24.2]	-
Ongoing (% of treatment)	8 (34.8%)	6 (50.0%)	2 (18.2%)	-
Determination of doxycycline blood level				
Number (% of treatment)	21 (84.0%)	12 (92.3%)	9 (75.0%)	-
Surgery				
Number	6 (11.8%)	1 (3.3%)	5 (33.3%)	0 (0%)
Valvular	5	0	5	-
Vascular	1	1	0	-
Time after OS (months; median, range, and interquartile)	3.25 [1.0-13.2] [2.6-4.0]	13.18	3.02 [1.0-4.2] [2.5-3.5]	-
	28.4	34.6	24.3	10.3
Duration (months; median, range, interquartile)	[1.8-96.7] [15.0-47.0]	[14.7-96.7] [24.3-51.6]	[1.8-85.1] [4.9-39.3]	[5.6-45.0] [6.7-14.6]
Status at 24 months				
Ongoing	11 (21.6%)	7 (23.3%)	4 (26.7%)	0 (0%)
Favorable with treatment	13 (25.5%)	6 (20.0%)	7 (46.7%)	0 (0%)
Favorable without treatment	12 (23.5%)	11 (36.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)
Death	1 (2.0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0 (0%)
Lost to follow-up	14 (27.5%)	6 (20.0%)	3 (20.0%)	5 (83.3%)

Table 23. Treatment and follow-up of the persistent Cb infection study
OS, onset of symptoms

Description of the patients with definite/proven diagnosis

Ten patients were classified as definite/proven chronic Q fever in all classifications: 8 patients as definite/proven Q fever endocarditis in the three classifications, 2 patients as definite/proven Q fever vascular infection in the two relevant classifications. Median age was 53.0 years. Eight of ten patients were males (80.0%). Two had valvular prosthesis, one had HIV infection, one had immunosuppressive therapy and prolonged corticotherapy.

Six patients had fever (60.0%), 5 were in poor general condition (50.0%), 3 had weight loss (30.0%), 2 had dyspnea (20.0%), one had heart failure (10.0%), one had atrioventricular block (10.0%), one had a stroke (10.0%), 4 were asymptomatic (40.0%), including the two vascular Q fever infections.

They had high IgG phase I titers: for two patients the highest level was at 3200, for 3 patients at 6400, for one at 12,800 and for the 4 other patients $\geq 25,600$. Blood PCR was performed for 9 patients, 3 were positives. Four of the five patients who had surgery had PCR on surgical sample, which were all positive.

All 10 patients had TTE, median time was 0.6 months after onset of the symptoms, and 9 had TOE, median time 1.1 months. For the two 2 vascular infections, both exams were normal. For the 8 others, TTE found 4 aortic infective endocarditis, one severe mitral stenosis, one aortic stenosis and one abnormality not typical of endocarditis. One TTE was normal. Patient with severe mitral stenosis had a second TTE one month later which found endocarditis. TOE found 6 infective endocarditis, one had not been found on TTE, considered normal. The patient with abnormality not typical of endocarditis had mitral endocarditis on TOE. One patient with endocarditis on TTE had no TOE. PET/CT was performed in only two patients, with findings consistent with vascular infection in one patient. Four patients had injected CT, two found an aneurysm.

All patients were treated with doxycycline and hydroxychloroquine. Five patients underwent surgery, one vascular infection and four endocarditis.

The comparison of the ACL IgG titers means between proven versus probable plus possible or proven plus probable versus possible didn't show any significant difference (Table 24 & Figure 30). On the contrary, there was a significant difference between the proven group vs. probable + possible group according to the Dutch classification ($23.1 (\pm 7.2)$ U/mL vs. $10.5 (\pm 1.2)$, p 0.019). Nevertheless the comparison in bivariate logistic regression choosing several cut-of such as 15 U/mL or 22 U/mL in showed no difference between the different groups, no matter the classification.

Classification	Repartition	ACL mean (standard error) YES	ACL mean (standard error) NO	p
Dutch	Proven + probable vs. possible	19.4 ± 4.9	9.8 ± 1.4	0.056
Dutch	Proven vs. probable + possible	23.1 ± 7.2	10.5 ± 1.2	0.019
Raoult	Proven + possible vs. excluded	18.9 ± 8.5	14.2 ± 3.0	0.255
ESC	Proven + possible vs. excluded	15.3 ± 5.0	15.3 ± 3.8	0.499
ESC	Proven vs. possible + excluded	18.1 ± 7.8	14.4 ± 3.0	0.298

Table 24. Comparison of the anticardiolipid Immunoglobulin G titers between the group of certainty of diagnosis and according to the different classifications of the persistent *Cb* infection study

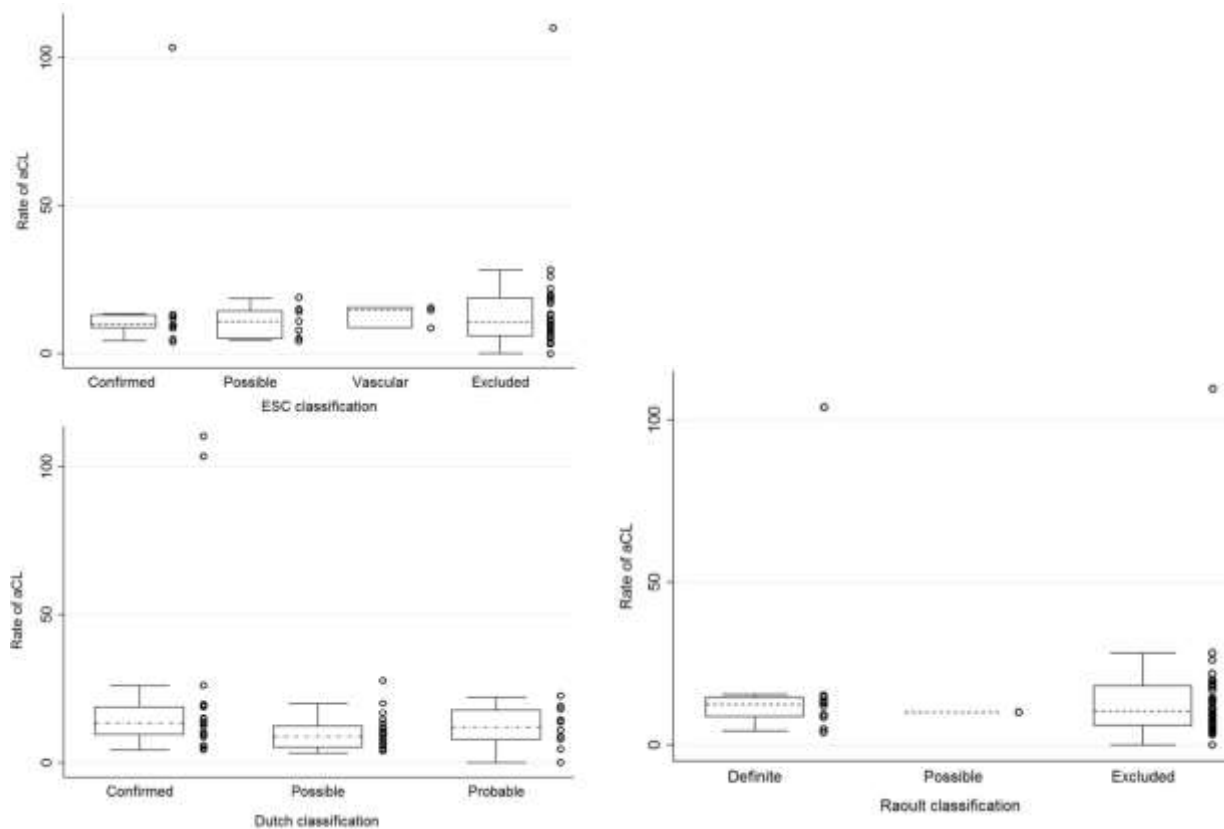


Figure 30. Repartition, mean and confident interval of antiphospholipid titers according to the classification of the persistent Cb infection study

DISCUSSION

We present here the largest study on chronic Q fever ever performed in French Guiana, but also on the South American continent, where only case reports and small case series have been published in Brazil (46–49), Colombia (50) and Uruguay. Chronic Q fever is likely largely underdiagnosed in our territory but probably also on the whole continent, probably due to the lack of adequate microbiological assays and imaging tests, the difficulties of the diagnosis but also to the lack of knowledge of the disease by the physicians. As mentioned in a previous publication, it is currently too early to assess whether this is the result of an epidemiological exception in French Guiana, or the tip of the iceberg of a huger phenomenon (39).

Incidence and mortality

We estimated three different annual incidence rates for chronic Q fever depending on the population considered, and proposed a low and high range depending on the certainty of diagnosis, from proven cases to all suspected cases. Thus, annual incidence of chronic Q fever in French Guiana was estimated between 0.47 and 2.39/100,000 inhabitants per year. But even if some scattered cases were diagnosed in the rest of French Guiana, Q fever cases have been found almost exclusively in Cayenne area and particularly in Cayenne itself and in the two main neighboring cities, Rémire-Montjoly and Matoury (36). Annual incidence in these populations, estimated respectively at 0.90-4.60 and 1.04-5.32/100,000 inhabitants per year, are thus probably more interesting. The only previous estimation of Q fever endocarditis in the Cayenne area found an annual cumulative incidence of 1.29/100,000 inhabitants during four years (40). This is lower than in our study, which was designed to screen chronic Q fever, and which we thus believe to be closer to the real chronic Q fever incidence. As seen above, comparison with other South American countries is not possible (39). Compared to the annual cumulative incidence during four years in Marseille (0.34/100,000 inhabitants) (40), incidence in French Guiana seems much higher.

One patient died during follow-up in our study (2.0%), but it is unclear whether this was related to chronic Q fever. Overall mortality rate was found at 7% at 3 years for patients with Q fever endocarditis (25).

In our study, treatment rate of acute Q fever was high, reflecting the good implementation of systematic doxycycline treatment for CAP in French Guiana, the most frequent acute Q fever form in our territory: 84.2% patients were treated with doxycycline. Early 2014, doxycycline ran out-of-stock in France, and 4 patients (10.5%) were then treated by clarithromycin, according to national recommendations for second line therapy (51). It was later demonstrated that MST 17 genotype in French Guiana is resistant to erythromycin and azithromycin (52). One study suggested that absence of antimicrobial drug treatment of acute Q fever might influence the risk of chronic Q fever development (53). In our study, two patients who received clarithromycin developed proven vascular Q fever infection, 13 and 24 months after acute Q fever.

Major difficulties for the diagnosis of chronic Q fever

Our study shows the major difficulties to reach a certain diagnosis, especially as several definitions and classifications have been published (26–28). Indeed, we obtained different results depending on the classification used: modified Duke criteria ESC 2015, French NRC score or Dutch consensus group criteria.

To be as exhaustive as possible, we included patients by three different ways: persistent high phase I IgG (≥ 800) twelve months after an acute Q fever episode, patients suspected of chronic Q fever at any time, and patients with positive PCR more than one month after an acute Q fever episode.

In the group of chronic Q fever clinical suspicion, patients had more valvular risk factors, were more symptomatic, had higher phase I IgG, more echocardiography abnormalities, making the diagnosis undoubtedly. They were mostly treated and had higher surgery rate. These patients presented with the most advanced stages of the disease, which would like to be avoided.

Positive blood PCR at > 1 month after onset of the disease does not seem to be sufficient to diagnose chronic Q fever. In this group, none of the patients had predisposing factors. They were all asymptomatic. Phase I IgG titers at inclusion were low, only one patient was above 800. TTE was mostly normal or found small abnormalities. Only one underwent TOE, none had injected CT or PET/CT. None was treated. While it can mean that the diagnosis was missed by lack of exploration, it also means the physicians in charge of the patient didn't find chronic Q fever diagnosis very plausible. This questions the specificity of PCR, which is nevertheless supposed to be very high (21). This might be partly explained by the fact that blood samples have to be sent to mainland France in order to perform PCR. On the other hand, follow-up was short, a median of 10.3 months, and 83.3% of patients were lost to follow-up before 24 months. Nevertheless, considering all patients with a positive PCR at > 1 month as chronic Q fever as suggested in the Dutch consensus group criteria (28) does not seem appropriate for our patients in absence of other arguments.

Chronic Q fever diagnosis in the group of patients followed after acute Q fever was more challenging. Yet, these patients are the most frequent, representing almost 60% of all patients in our study. Patients were mostly asymptomatic, and symptoms were non-specific when present. Due to the strong serological response to *C. burnetii* in French Guiana (40), high IgG phase I titers 6 months after an acute episode is very frequent, justifying our choice to include in this study only patients with high titers 12 months after the acute episode. Nevertheless, some patients with very high phase I IgG titers never developed chronic Q fever during follow-up, and some patients with more moderate levels developed endocarditis or vascular infections. As it has already been discussed (27), serology is not enough to affirm diagnosis, and this is particularly true in French Guiana (54).

Valvular and vascular risk factors should be detected (12,31,53). In this matter, our TTE rate after an acute Q fever episode was excellent, but TOE was insufficiently performed, especially since we found many small valvular abnormalities, that could still be at risk of endocarditis (11), or abnormalities non typical of endocarditis, which could still be Q fever endocarditis signs, as it has been described (22). Vascular risk factors detection rate with specific exams was extremely low. Patients

underwent regular CT, often for other reasons, which could still show major aneurysm, but very few had injected CT. In regard of the results of this study, we need to improve this screening. Furthermore, PET/CT has shown great interest in chronic Q fever diagnosis (55). But in our study, very few patients had PET/CT, due to the fact that there is none in French Guiana, nor in the French West Indies. Patients have to be sent to mainland France to get this procedure, which is thus rarely done. Despite the very small number of PET/CT performed, only six, one vascular infection was diagnosed. Endocarditis is the main form of chronic Q fever in mainland France (1), but during the outbreak in the Netherlands, vascular infection was the most common (56), which suggests the importance of the strain in clinical presentation (57). In our study, the two definite/proven vascular infections were diagnosed in the last two years, they all had injected CT and one had PET/CT. Absence of prior cases could be related to underdiagnosis of vascular infection due to lack of exploration so far. Indeed, physicians are now more aware of the Q fever issue in French Guiana, and its management has improved. With the unique *C. burnetii* genotype in French Guiana, we need to pay more attention to vascular infections, as they could be more frequent than previously thought.

The difficulty of chronic Q fever diagnosis underlines the need of close and prolonged monitoring, which can be difficult to accept for asymptomatic patients. In our study, 31 patients were excluded because of the absence of serology twelve months after the diagnosis, and the follow-up interruption rate before 24 months was high (27.5%). Chronic Q fever could have been missed in some of these patients.

All cases were followed in Cayenne Hospital. In French Guiana, there are 3 main hospitals, in Cayenne, Saint-Laurent-du-Maroni, in the western part of French Guiana at 250km from Cayenne, and in Kourou, between the two others. Although not quite understood, acute Q fever cases occur almost exclusively in the Cayenne area (36). Thus, our study in Cayenne Hospital provides an excellent overview of the chronic Q fever issue in French Guiana. Our study is retrospective, and patients with positive Q fever serologies were inevitably missed. However, we covered a long period, and our screening methods make it less probable that we missed chronic Q fever patients.

Finally, the comparison of ACL IgG titers between the proven and possible/probable group showed a significant difference only using the Dutch classification, but only while comparing continuous variables. Nothing significant was found using the bivariate logistic regression. These results are quite contradictory with previous studies performed by the French NRC for Q fever, which found a strong link between *Coxiella burnetii* infective endocarditis and antiphospholipid antibodies (Million, Walter et al. 2013, Million, Thuny et al. 2016, Zaratzian, Gouriet et al. 2017). This may reflect different reactions due to the MST17 genotype found in French Guiana, but this question remains unclear.

CONCLUSION

We present here the largest study on chronic Q fever ever performed in French Guiana, but also on the South American continent. The high incidence rate of acute Q fever is now well known in French Guiana, but no increase of the number of chronic Q fever case had been demonstrated. Unsurprisingly, chronic Q fever incidence in our Amazonian department is thus higher than in mainland France. Despite serological criteria and several proposed classifications, diagnosis remains the major difficulty. Serology is difficult to interpret. Positive blood PCR alone is not sufficient. In addition to TTE, more attention needs to be given to specify valvular abnormalities by TOE, to detect vascular aneurysm by injected CT and vascular infection signs by PET/CT, which may prove more difficult in French Guiana. For unstable or fragile patients, but also for undocumented patients, who are many in our territory, medical evacuation to mainland France in order to perform this exam is not always possible. A project to implement a nuclear medicine platform in French Guiana is currently being developed and would be very useful in the management of chronic Q fever diagnosis. Finally, the high incidence of Q fever, the known acute form and the newly found persistent form question the specific epidemiology of French Guiana and its specific MST17 genotype but also the possibility of wide misdiagnosis in Latin America of this difficult-to-diagnose disease.

References

1. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Oct;12(4):518–53.
2. Derrick H. “Q” fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 2. 1937;281–99.
3. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol.* 2010 Jan 27;140(3–4):297–309.
4. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2010 Mar 25;15(12).
5. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore).* 2000 Mar;79(2):109–23.
6. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med.* 1993 Mar 8;153(5):642–8.
7. Botelho-Nevers E, Fournier P-E, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2007 Sep;26(9):635–40.
8. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):115–90.
9. Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Jul;57(1):57–64.
10. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001 Aug 1;33(3):312–6.
11. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Mar 15;42(6):818–21.
12. Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Sep;57(6):836–44.
13. Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of O fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun.* 1983 Sep;41(3):1089–98.
14. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994 Mar;1(2):189–96.
15. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1996 Jun;100(6):629–33.
16. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Apr;30(4):633–8.
17. Healy B, van Woerden H, Raoult D, Graves S, Pitman J, Lloyd G, et al. Chronic Q fever: different serological results in three countries--results of a follow-up study 6 years after a point source outbreak. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Apr 15;52(8):1013–9.
18. Hung M-N, Lin L-J, Hou M-Y, Lin P-S, Wang Y-C, Shu P-Y, et al. Serologic assessment of the risk of developing chronic Q fever in cohorts of acutely infected individuals. *J Infect.* 2011 Jan;62(1):39–44.
19. Sunder S, Gras G, Bastides F, De Gialluly C, Choutet P, Bernard L. Chronic Q fever: relevance of serology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Oct;53(7):749–50.
20. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):350–6.

21. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol*. 2004 Nov;42(11):4919–24.
22. Lepidi H, Houpiqian P, Liang Z, Raoult D. Cardiac valves in patients with Q fever endocarditis: microbiological, molecular, and histologic studies. *J Infect Dis*. 2003 Apr 1;187(7):1097–106.
23. Eldin C, Melenotte C, Million M, Cammilleri S, Sotto A, Elsendoorn A, et al. 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection: A consecutive case series. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4287.
24. Raoult D, Houpiqian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):167–73.
25. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis*. 2010 Aug;10(8):527–35.
26. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
27. Raoult D. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect*. 2012 Aug;65(2):102–8.
28. Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren MEE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect*. 2012 Mar;64(3):247–59.
29. Million M, Lepidi H, Raoult D. [Q fever: current diagnosis and treatment options]. *Médecine Mal Infect*. 2009 Feb;39(2):82–94.
30. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 May 15;44(10):1337–40.
31. Eldin C, Mailhe M, Lions C, Carrieri P, Safi H, Brouqui P, et al. Treatment and Prophylactic Strategy for *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms and Vascular Grafts: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(12):e2810.
32. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Global Forest Resources Assessment 2010 [Internet]. Report No.: 163. Available from: <http://www.fao.org/docrep/013/i1757e/i1757e.pdf>
33. Baert X. Recensement de la population en Guyane [Internet]. INSEE; 2016. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=25&ref_id=23856
34. Floch H. [Q fever in French Guiana]. *Publ Cayenne Fr Guiana Inst Pasteur Guyane Fr Inini*. 1957 Mar;18(419):1–5.
35. Pfaff F, François A, Hommel D, Jeanne I, Margery J, Guillot G, et al. Q fever in French Guiana: new trends. *Emerg Infect Dis*. 1998 Mar;4(1):131–2.
36. Gardon J, Héraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis*. 2001 Aug 1;184(3):278–84.
37. Grangier C. Epidémiologie de la fièvre Q en Guyane, 1990-2006. *Bulletin de Veille Sanitaire* [Internet]. 2009 Oct; Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/bvs/antilles_guyane/2009/bvs_ag_2009_10.pdf
38. Davoust B, Marié J-L, Pommier de Santi V, Berenger J-M, Edouard S, Raoult D. Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2014 Oct;20(10):1760–1.
39. Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, et al. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 May;10(5):e0004598.
40. Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 May;90(5):915–9.

41. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Jul;55(1):67–74.
42. Eldin C. *Epidémiologie et outils diagnostiques de la fièvre Q en Guyane Française [Thèse d'exercice de Médecine]*. [Marseille]: Aix Marseille Université; 2014.
43. Mahamat A, Edouard S, Demar M, Abboud P, Patrice J-Y, La Scola B, et al. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jul;19(7):1102–4.
44. D'Amato F, Eldin C, Georgiades K, Edouard S, Delerce J, Labas N, et al. Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2015 Aug;41:35–41.
45. Hurpeau B. Panorama de la population immigrée en Guyane. INSEE Antilles-Guyane; 2012 Sep.
46. Costa PSG da, Brigatte ME, Greco DB. Questing one Brazilian query: reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2006 Feb;48(1):5–9.
47. Lemos ERS, Rozental T, Mares-Guia MAM, Almeida DNP, Moreira N, Silva RG, et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. 2011 Jan;11(1):85–7.
48. Rozental T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, Gomes R, Mattos GS, Magno CC, et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Aug;107(5):695–7.
49. Lamas C da C, Ramos RG, Lopes GQ, Santos MS, Golebiovski WF, Weksler C, et al. *Bartonella* and *Coxiella* infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2013 Jan;17(1):e65–66.
50. Mattar S, Contreras V, González M, Camargo F, Álvarez J, Oteo JA. *Coxiella burnetii* infection in a patient from a rural area of Monteria, Colombia. *Rev Salud Pública Bogotá Colomb*. 2014 Dec;16(6):958–61.
51. HCSP. Fièvre Q. Recommandations de prise en charge [Internet]. 2013. Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=402>
52. Eldin C, Perreal C, Mahamat A, Djossou F, Edouard S, Raoult D. Antibiotic susceptibility determination for six strains of *Coxiella burnetii* MST 17 from Cayenne, French Guiana. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Nov;46(5):600–2.
53. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenaars JCJP, Lestrade PJ, Renders NHM, de Jager-Leclercq MGL, et al. Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2012 Apr;18(4):563–70.
54. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Oct;91(4):771–6.
55. Hagenaars JCJP, Wever PC, Vlaker AW, Renders NHM, van Petersen AS, Hilbink M, et al. Value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing chronic Q fever in patients with central vascular disease. *Neth J Med*. 2016 Aug;74(7):301–8.
56. Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RHH, Wegdam-Blans MCA, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MGL, et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microbiol*. 2014 May;52(5):1637–43.
57. D'Amato F, Eldin C, Raoult D. The contribution of genomics to the study of Q fever. *Future Microbiol*. 2016;11(2):253–72.

La fièvre Q chronique en Guyane française: une entité méconnue



D. Sanderink^{1,2}, C. Melenotte³, G. Walter¹, B. Bidaud¹, S. Jauréguiberry⁴, A. Mahamat³, M. Demar¹, P. Abboud¹, F. Djossou¹, L. Epelboin¹

1. Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales, CH de Cayenne, Guyane française; 2. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU d'Angers; 3. CNR des Rickettsia, Coxiella et Bartonella, CHU de Marseille; 4. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Pitié-Salpêtrière

INTRODUCTION

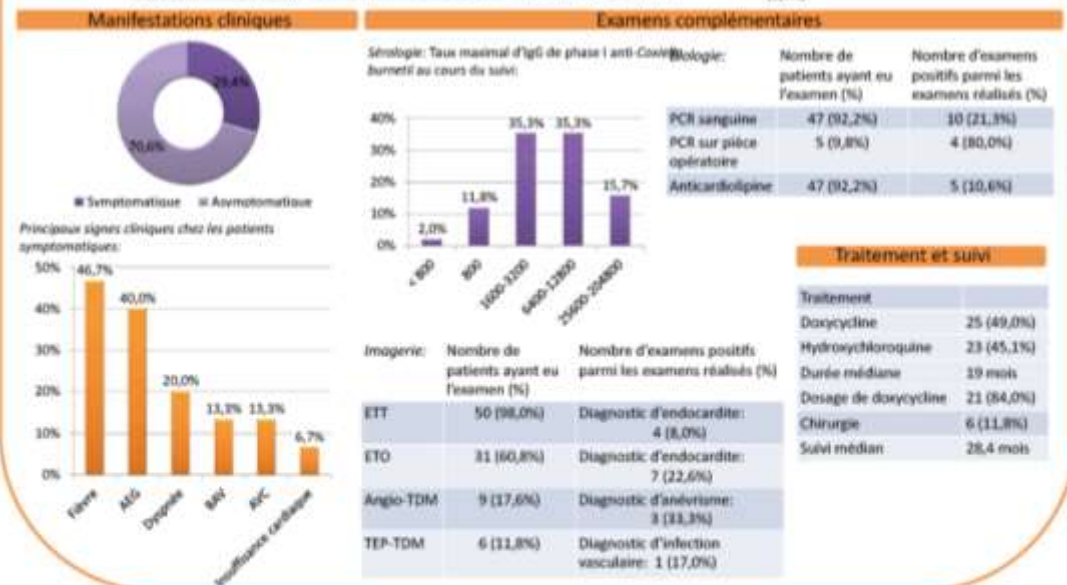
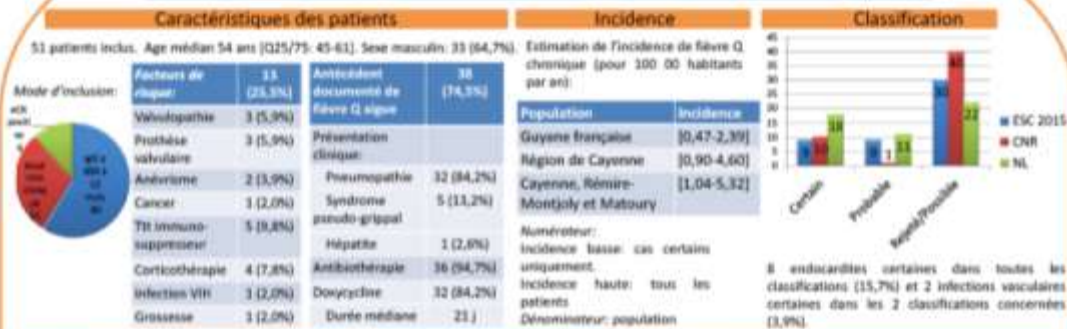
Coxiella burnetii (C.b.) est responsable de formes aiguës mais aussi persistantes de fièvre Q, essentiellement endocardites et infections vasculaires. En Amérique latine, seuls de rares cas cliniques ou petites séries de fièvre Q chronique ont été rapportés. L'incidence de la fièvre Q aiguë en Guyane est la plus élevée au monde, mais la forme persistante est peu connue. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'incidence de la fièvre Q persistante et d'en décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques.

PATIENTS ET METHODES

- Étude rétrospective au Centre Hospitalier de Cayenne, Guyane française de 2008 à 2016.
- Les patients étaient inclus selon trois critères:
 - 1/ IgG de phase I \geq 800 à plus de 12 mois d'un épisode de fièvre Q aiguë,
 - 2/ PCR sanguine C.b. positive à plus d'un mois d'un épisode de fièvre Q aiguë
 - 3/ Suspicion clinique (endocardite, infection vasculaire) et sérologie positive en IgG de phase I
- Classification selon 3 consensus différents : 1/les recommandations 2015 de l'ESC sur les endocardites infectieuses, 2/le score du CNR français des Rickettsies et 3/ les recommandations du groupe de consensus néerlandais sur la fièvre Q.



RESULTATS



CONCLUSION

- Il s'agit de la plus grande étude jamais réalisée sur la fièvre Q persistante en milieu tropical. L'incidence en Guyane est élevée, et pourrait être largement sous-estimée en Amérique latine.
- Le diagnostic est difficile. Les patients sont souvent asymptomatiques et la sérologie est d'interprétation délicate car très élevée. Le dépistage des facteurs de risque, notamment des anévrismes, doit être réalisé plus fréquemment, et la réalisation d'un TEP-TDM semble très intéressant dans le diagnostic des infections vasculaires. Mais en l'absence de médecine nucléaire aux Antilles-Guyane, les patients doivent souvent être envoyés en métropole pour explorations.

10.2.2. Des particularités climatiques et géographiques inédites

10.2.2.1. Particularités géographiques

D'emblée, lors de la première étude publiée en 1998, apparaissait le fait que la majorité des cas de fièvre Q survenait chez des personnes vivant à Cayenne. (tableau 13) avec un taux de séroprévalence pour *Cb* plus élevé à Cayenne qu'en zone rurale (21/161 (13.0%) vs. 4/114 (3.5% ; $p < 0.01$), ce qui était un phénomène très inhabituel, cette pathologie étant généralement rurale. (Pfaff, Francois et al. 1998).

Lors de l'étude réalisée par Gardon et al et publiée en 2001, le lieu de résidence de chaque cas a été relevé : seuls 7 cas sur les 132 analysés étaient situés à l'extérieur de Cayenne et de ses environs (Gardon, Heraud et al. 2001). Les médecins des hôpitaux de Kourou et St Laurent du Maroni, situés respectivement à 50 et 250 km de Cayenne n'ont enregistré pour la même période aucun cas de fièvre Q. Les cas recensés dans l'île de Cayenne étaient largement dispersés ce qui n'était pas en faveur d'une dissémination de la bactérie par le vent à partir une source unique (élevage ou abattoir) comme cela a déjà été décrit dans d'autres épidémies urbaines. Dans cette étude on retrouvait que le réservoir était probablement différent de ceux habituellement décrits, à savoir les animaux d'élevage, chez lesquels les sérologies se sont avérées peu contributive.

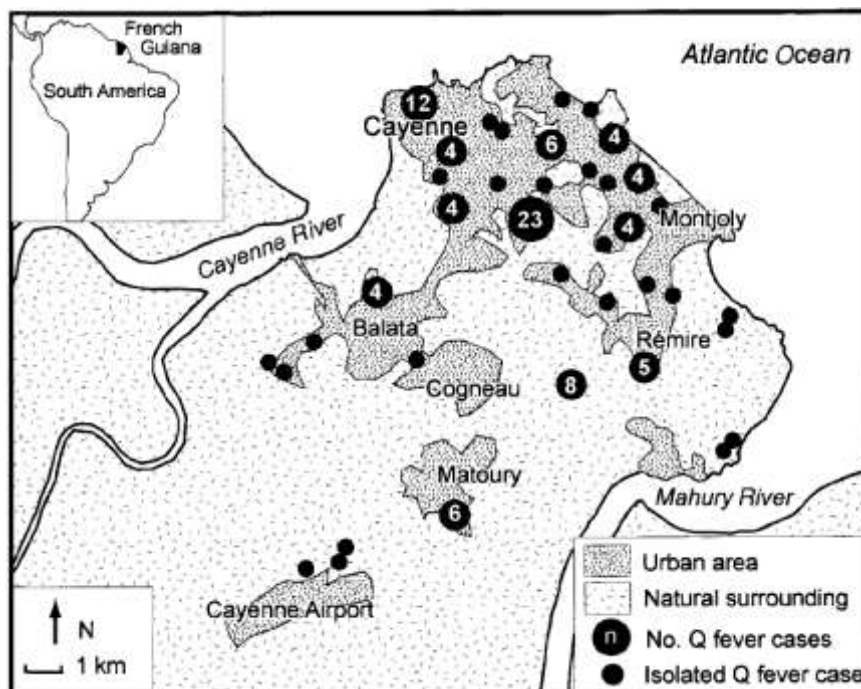


Figure 31. Localisation des cas de fièvre Q survenus en Guyane française entre juillet 1996 et octobre 2000. (Gardon, Heraud et al. 2001)



Figure 32. Vue satellite de l'île de Cayenne, incluant Cayenne, Rémire-Montjoly et Matoury, et permettant de visualiser des hotspots de la fièvre Q tels que la montagne du Tigre et la colline du Rorota (Eldin 2014)



Figure 33. Répartition des groupes communes de résidence des 106 patients avec pneumopathies à *C. burnetii* vs les 169 témoins (Eldin 2014)

Actuellement, plusieurs phénomènes continuent à être observés au quotidien en consultation : une majorité de cas survient chez des patients vivant à Rémire-Montjoly, en particulier à proximité de la colline du Rorota, mais aussi à Cayenne et à Matoury (Figures 31 & 32). Dans l'étude de Carole Eldin, portant sur 106 pneumopathies à CB vs. 169 pneumopathies autres entre 2008 et 2012, 43,2% des patients vivaient à Cayenne, 60 (22,6%) à Rémire-Montjoly, 52 (19,5%) à Matoury, et 8 patients (3%) vivaient à Macouria (Eldin 2014). Il y avait significativement plus de patients vivant à Rémire-Montjoly dans le groupe Fièvre Q que dans le groupe témoin (29,4% vs. 18,3% $p= 0,04$) et une proportion significativement moindre de patients du groupe Fièvre Q vivait dans des villes situées en dehors de la péninsule de Cayenne (5,9% vs. 15,2%, $p= 0,02$) (Figure 33).

Quelques cas sporadiques ont été décrits ailleurs : Cacao, camp militaire de Saint Jean du Maroni, mais ces cas restent anecdotiques. On constate enfin la sur-

venue de clusters géographiques avec des cas groupés survenant dans un lotissement ou dans un quartier, même si parfois étalés sur plusieurs années, comme le cluster de l'allée des palétuviers rouges, lotissement situé sur la route des Plages, et où une demi-douzaine de cas sont survenus successivement à 6 mois d'intervalle (unpublished data). Ce cluster a été signalé à l'ARS et à la CIRE en mars 2015, mais aucune action n'a été jugée nécessaire.

Un lieu en Guyane attire particulièrement l'attention ces dernières années. En effet, la Montagne du Tigre, située à Cayenne, non loin du CHAR, et lieu de résidence de nombreuses familles de militaires, a été le théâtre de trois épidémies de fièvre Q, entre 2000 et 2013. La dernière a abouti à la fermeture du site et l'interdiction d'y habiter. Cette situation a même pris une tournure politique délicate, le haut commandement militaire des Forces Armées de Guyane (FAG) souhaitant faire rouvrir le site avec demande d'intervention des plus hautes autorités médicales françaises (Annexe 2), sans compter les 2 articles publiés à peu de temps d'intervalle dans le quotidien France Guyane que cette épidémie avait suscité (Annexes 3 & 4))

10.2.2.2. Particularités climatiques

En Guyane, la répartition temporelle des cas est également inhabituelle puisque l'on retrouve une corrélation avec la pluviométrie et l'alternance saison sèche / saison des pluies (Figure 34). Ainsi, dans l'étude de 2001 de Gardon et al., était retrouvé des pics d'incidence intervenaient une à deux fois par an en juillet, au début de la grande saison sèche et en mars, au début de la petite saison sèche (petit été de mars, avec une diminution de la transmission entre décembre et février). La courbe d'incidence a montré une forte corrélation entre l'incidence et le taux de précipitations, montrant que la transmission est interrompue durant la saison sèche, et qu'un délai de 1 à 3 mois sépare les périodes de fortes précipitations des contaminations.

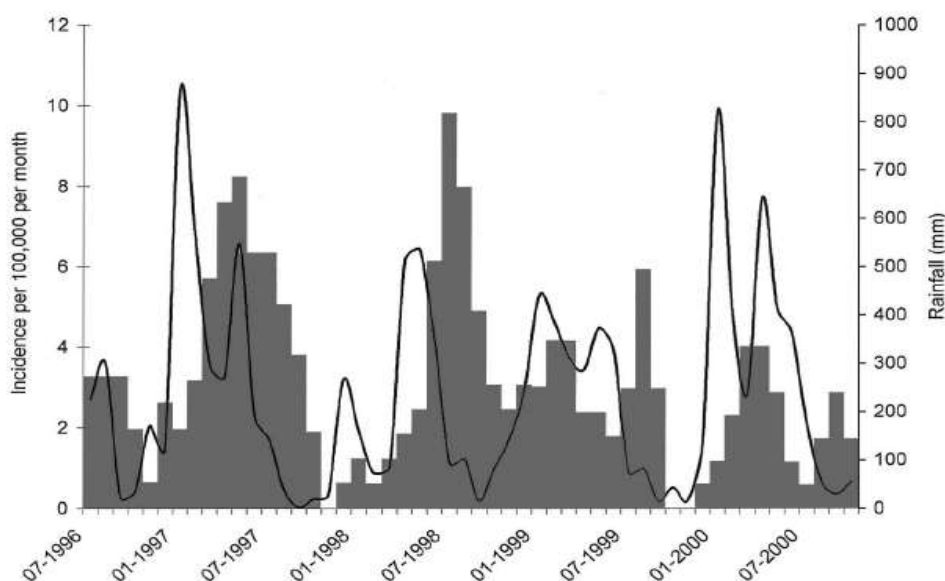


Figure 34. Incidence mensuelle de la fièvre Q pour 100 000 habitants (zones grisées) et précipitations (courbe) en Guyane de juillet 1996 à octobre 2000. (Gardon, Heraud et al. 2001).

Une étude publiée en 2015 par Carole Eldin et Aba Mahamat fait le lien entre la survenue pics d'incidence de fièvre Q et le rythme de naissance des paresseux (Figure 35)(Eldin, Mahamat et al. 2015). La relation de causalité semble toutefois douteuse, puisqu'un très grand nombre de phénomènes naturels en Guyane sont liés à la succession de la saison sèche et de la saison des pluies, et les conclusions de cet article semblent devoir être prises avec prudence (Figure 35).

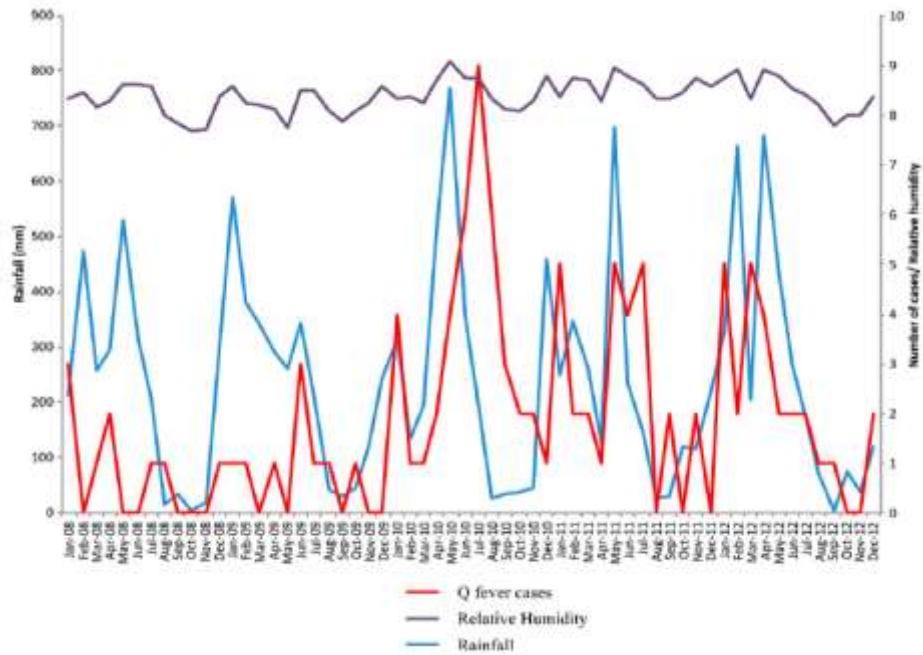


Figure 35. Représentation de la pluviométrie (mm), de l'humidité relative (%/10) mensuelles et du nombre de cas de fièvre Q par mois entre 2008 et 2012 (Eldin, Mahamat et al. 2015)

10.2.3. Des facteurs d'exposition inhabituels

L'étude de Gardon et al, publiée en 2001, et déjà citée à plusieurs reprises, avaient également étudié les facteurs de risque de fièvre Q (Gardon, Heraud et al. 2001). Une étude cas-témoins a ainsi été réalisée comparant 60 cas de fièvre Q à 98 témoins avec suspicion de dengue, date de début des signes supérieure à 15 jours et titre total d'anticorps anti *Cb* < 80. Les résultats de l'analyse bivariée et multivariée sont présentés dans les tableaux 26 et 27. Plusieurs facteurs de risque ont ainsi pu être mis en évidence, résumés dans le tableau ci-dessous.

Variable	Case patients (n = 60)	Control subjects (n = 98)	OR	P
Profession				
Building trade or public works	21.7	7.1	3.60	.011
Administration	31.7	42.9	0.62	
Technical sector	16.7	20.4	0.78	
Military	10.0	13.3	0.73	
Other	6.7	6.1	1.28	
Diet				
Raw meat	24.0	34.7	0.59	
Milk	70.0	74.5	0.80	
Cheese	93.3	94.9	0.75	
Yogurt	80.0	88.8	0.51	
Smoked meat or fish	67.3	59.2	1.42	
Barbecue	57.1	70.1	0.57	
Environment around residence				
Proximity to forest	79.7	51.0	3.76	<.001
Animals in false ceiling	53.3	37.8	1.85	
Have a garden	80.0	79.6	1.03	
Variable				
	Case patients (n = 60)	Control subjects (n = 98)	OR	P
Practice gardening	40.5	21.2	2.53 ^a	.039
See marsupials near house	40.0	24.5	2.06	.041
See bats near house	75.0	50.0	3.00	.002
See other wild mammals near house	33.3	9.2	4.94	<.001
See birds near house	16.7	14.3	1.20	
See reptiles near house	33.3	33.7	0.98	
Earth-moving activity near house	58.5	30.8	3.18 ^a	.004
Pets				
Cat at home	26.7	24.5	1.12	
Dog at home	55.0	42.9	1.63	
Entered forest during preceding month	21.7	25.5	0.81	
Tick bite in past	30.8	38.0	0.72	
Tick bite during past month	5.7	5.4	1.06	
Air-conditioning				
At work	55.0	63.3	0.71	
In vehicle	39.0	21.1	2.40	.017
At home	28.3	25.5	1.15	

Tableau 25. Facteurs de risque de d'infection à *C. burnetii* en comparant comparant 60 cas de fièvre Q à 98 témoins en analyse bivariée. (Gardon, Heraud et al. 2001).

Variable	OR	CI	P
Work in building trade or public works	3.54	1.1–11.0	.03
See bats near house	2.58	1.2–5.6	.02
See other wild mammals near house	3.07	1.2–8.1	.02
Proximity to forest	2.71	1.2–6.3	.02

Tableau 26. Facteurs de risque de d'infection à *C. burnetii* en comparant comparant 60 cas de fièvre Q à 98 témoins en analyse multivariée. (Gardon, Heraud et al. 2001).

En 2007, le poster présenté aux JNI s'intéressait au facteurs d'expositions des 24 patients hospitalisés pour fièvre Q (Vaz, Mahamat et al. 2007). Près de 50,0% d'entre avaient été en contact avec les déjections des chauves-souris ou des volailles; les autres avaient été exposés à une aérosolisation de la terre à l'occasion des travaux de terrassement ou d'abattis. Il avait ainsi été conclu que l'aérosolisation des produits de l'environnement pouvait être un facteur d'exposition et vecteur de l'agent bactérien à travers les voies aériennes supérieures, ce qui peut expliquerait la prédominance des tableaux de pneumopathie rencontrés dans la fièvre Q aiguë en Guyane.

Une autre étude de facteurs de risque, réalisée par Carole Eldin pour sa thèse de médecine, malheureusement jamais publiée, a porté sur l'étude de 275 pneumopathies prises en charge entre le 01/01/2008 et le 21/12/2012 à l'UMIT au CHAR. Outre la prévalence encore plus élevée que celle publiée dans Clin Inf Dis en 2012, on trouvait en analyse multivariée, en sus des critères biologiques déjà retrouvés, les facteurs de risque suivants : le fait d'être originaire de la France métropolitaine et d'avoir des chantiers de construction à proximité de son domicile (Epelboin, Chesnais et al. 2012, Eldin 2014).

De décembre 2012 à Juin 2013, survient sur le site militaire de la Montagne du Tigre, une épidémie parmi les familles des militaires y vivant (Pommier de Santi, Mahamat et al. 2015). Parmi les 54 occupants des lieux 11 développent la maladie (taux d'attaque $11/54 = 20\%$) et 50% (8/16) des foyers sont touchés. Parmi les 11 malades, 4 diagnostics de pneumopathie, 4 toux fébriles, 3 fièvres isolées, et aucun cas asymptomatique n'est identifié après étude de séroprévalence parmi les sujets sains. Pour 3 d'entre eux, une PCR revient positive avec le génotype *Cb* MST 17, sur lequel nous reviendront.

L'étude menée parmi les habitants de cette colline a retrouvé que les deux principaux facteurs d'exposition retrouvés en analyse multivariée lors de cette épidémie était le fait d'avoir fait le ménage (au balai) et d'avoir porté un paresseux dans ses bras (Tableau 28). La conclusion était que le mode de contamination probable était une inhalation de poussières contaminées par *Coxiella burnetii* par remise en suspension lors d'activité ménagère. Les analyses statistiques et microbiologiques suggéraient un rôle du paresseux et/ou de ses tiques dans cette épidémie. Cette étude étayait l'hypothèse d'un cycle selvatique de *Cb* MST17.

	Malades (n=11)	Non malades (n=43)	Univariée	Multivariée
Facteurs d'exposition	n (%*)	n (%**)	RR (IC95%)	RRa (IC95%)
Age ≥ 15 ans	10 (28,6)	1 (5,3)	5,4 [0,8-39,3]	-
Faire le ménage	10 (34,5)	1 (4,6)	8,6 [1,2-62,7]	7,5 [1,03-55,3]
Nettoyeur haute pression	5 (41,7)	6 (14,3)	2,9 [1,1-7,9]	-
Bricoler au sous-sol	7 (33,3)	4 (12,1)	2,8 [0,9-8,3]	-
Jardiner	5 (27,8)	6 (16,7)	1,7 [0,6-4,7]	-
Morsure de tique	1 (25,0)	3 (20,0)	1,3 [0,2-7,5]	-
Porter un paresseux	3 (60,0)	8 (14,8)	3,7 [1,4-9,6]	2,6 [1,1-5,8]

* Incidence de la fièvre Q pour les exposés ; ** Incidence de la fièvre Q chez les non exposés

Tableau 27. Analyses univariée et multivariée des facteurs associés à la fièvre Q lors de l'épidémie e la Montagne du Tigre 12/2012-06/2013 (Pommier de Santi, Mahamat et al. 2015)

10.2.4. Quête d'un réservoir animal

10.2.4.1. Vaines recherches jusqu'en 2013

Dès les premières études sur la fièvre Q en Guyane, il est apparu que les réservoirs classiques et ubiquitaires mondiaux de la bactérie n'étaient pas en cause. Ainsi lors de l'étude réalisée à la fin des années 1990, des sérologies avaient été réalisées sur des sérums de bovins, d'ovins et de caprins, afin de déterminer la séroprévalence de la pathologie dans ce réservoir classique. Parmi le cheptel animal testé, 6 bovins (1,7 %) possédaient des anticorps anti-*C. burnetii* à des taux faibles, mais aucun ovin ou caprin n'en avait. (Pfaff, Francois et al. 1998). Lors de l'étude de Gardon et al., plusieurs facteurs d'exposition, tels que la proximité de la forêt des habitations, le fait de voir des micromammifères et des chauves-souris depuis le domicile avait fait évoquer un réservoir dans la faune sauvage (Gardon, Heraud et al. 2001, Capot 2002). Plusieurs études à la recherche d'un réservoir animal ont été successivement menées au sein de la faune domestique et sauvage, rongeurs, marsupiaux, oiseaux, chiroptères, bétail, chiens, chats avec enquêtes sérologiques et recherche de portage par PCR, dont aucune n'a été concluante (Debin 2007). En effet, aucun portage n'a été retrouvé, et les taux de séroprévalence, notamment chez le bétail, étaient faibles. Tout conduisait donc à suspecter l'existence d'un réservoir sauvage, dont la dynamique pourrait dépendre des précipitations, et qui pourrait vivre dans les collines boisées de Cayenne sans pour autant écarter totalement un cycle chez des animaux domestiques. Jusqu'en 2013, et la découverte du « fameux paresseux à trois doigts de la Montagne du Tigre » sur lequel nous allons revenir, le mystère était entier.

10.2.4.2. Pommier de Santi V, Marié J-L, Briolant S, Mahamat A, Djossou F, Epelboin L, et al. Spécificités épidémiologiques de la fièvre Q en Guyane. Bull Acad Vét France. 2016

En 2016, une collaboration de plusieurs équipes : FAG, CHAR, CNR Marseille, permet la publication, dans le Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, une synthèse de la recherche du réservoir animal de la fièvre Q (Pommier de Santi, Marié et al. 2016).

SPÉCIFICITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA FIÈVRE Q EN GUYANE

Q FEVER IN FRENCH GUIANA: A SPECIFIC EPIDEMIOLOGICAL CONTEXT

Par Vincent POMMIER de SANTI^(1*), Jean-Lou MARIE^(3,4*), Sébastien BRIOLANT^(2,5),
Aba MAHAMAT⁽⁷⁾, Félix DJOSSOU⁽⁷⁾, Loïc EPELBOIN⁽⁷⁾, Thierry LAMOUR⁽²⁾,
Benoît de THOISY⁽⁶⁾, Didier RAOULT⁽⁸⁾, Sophie EDOUARD⁽⁸⁾ et Bernard DAVOUST^(3,8)

(Communication présentée le 23 Juin 2016)

Manuscrit accepté le 26 Juillet 2016)

RÉSUMÉ

Les études scientifiques menées sur la fièvre Q en Guyane au cours des quinze dernières années ont permis de répondre à de nombreuses interrogations sur l'épidémiologie humaine et animale de cette maladie. Les résultats observés démontrent une réelle spécificité locale de la fièvre Q, avec une souche de *Coxiella burnetii* unique et hypervirulente, une transmission suburbaine et en bordure de forêt, principalement sur la ville de Cayenne et ses alentours, des formes pulmonaires prédominantes, un réservoir sauvage de la bactérie et la possibilité d'une transmission vectorielle par les tiques. La prévalence réelle de la maladie dans la population guyanaise reste inconnue et conditionne la mise en œuvre d'une stratégie de santé publique dédiée. Cette communication se propose de faire une synthèse sur l'ensemble des connaissances acquises et sur les questions qui demeurent, dans une approche *One Health*.

Mots-clés : *Coxiella burnetii*, Fièvre Q, Guyane, épidémiologie.

ABSTRACT

During the last 15 years, several studies have been conducted to describe the epidemiology of animal and human Q fever in French Guiana. The main findings highlight disease specificity in this area associated with a unique and hypervirulent strain of *Coxiella burnetii*, suburban and close to forested area of transmission, pneumonia as primary manifestation of acute Q fever, wild animal reservoir and ticks as putative vector of the bacterium. Prevalence of the disease in French Guianese population remains unknown. A comprehensive health strategy is needed to prevent the disease. We present recent acquired knowledge and outstanding issues, in a "One Health" approach.

Key words: *Coxiella burnetii*, Q fever, French Guiana, epidemiology.

INTRODUCTION

La fièvre Q est une zoonose cosmopolite due à une bactérie intracellulaire stricte : *Coxiella burnetii* (Maurin & Raoult, 1999; Raoult et al. 2005). Elle a été décrite pour la première fois en 1935 à Brisbane en Australie par ED Derrick, lors d'une épidémie d'épisodes fébriles survenue parmi les employés d'un abattoir (Derrick, 1937). Il lui donne son nom de « Q fever »,

Q pour « Query » ou « Question » pour souligner le caractère incertain de son origine. La bactérie sera identifiée quelques années plus tard (Cox, 1941) et séparée officiellement des rickettsies au début des années 2000 (Seshadri et al. 2003). Les ruminants domestiques, ovins, caprins et bovins constituent le principal réservoir de la bactérie. *C. burnetii* a aussi été iden-

(1) Médecin spécialiste de santé publique, chef adjoint du Service de surveillance épidémiologique du Centre d'épidémiologie et de santé publique des armées (CESPA), GSBdD Marseille Aubagne - CESPA BP 40029 - 13568 Marseille Cedex 02, France.

Mail : v.pommierdesanti@gmail.com.

(2) Direction Interarmées du Service de Santé en Guyane, Quartier La Madeleine, BP 6019, 97306 Cayenne Cedex, France.

(3) Vétérinaire en chef, référent épidémiologie animale du Service de Santé des Armées, DRSSA de Toulon, BP 680, 83800 Toulon Cedex 9, jean-lou.marie@wanadoo.fr

(4) École du Val-de-Grâce, Paris, France.

(5) Institut de Recherche Biomédicale des Armées, BP 73, 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex, France.

(6) Institut Pasteur de la Guyane, 23 Av. Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, France.

(7) Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales, Av. des flamboyants, Cayenne, France.

(8) Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes, UMR CNRS 7278, INSERM U1015 - IRD 198 - Aix-Marseille Université, Marseille, France.

(*) Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à la communication

tifiée chez d'autres animaux domestiques, comme les chats, chiens, oiseaux et dans la faune sauvage (Raoult *et al.* 2005; Parker *et al.* 2006; Million & Raoult, 2015). L'avortement est un signe fréquent de la fièvre Q chez les ruminants et fait l'objet d'une surveillance réglementaire en France (Gaumont & Trap, 1980). Les animaux infectés éliminent la bactérie en grande quantité dans les produits de mise bas (placenta, liquide amniotique, sécrétions vaginales) et d'avortement mais également dans les urines, les selles et plus rarement le lait (Raoult & Marrie, 1995). Plus de 40 espèces de tiques sont infectées par *C. burnetii* et ces arthropodes participent au maintien de l'agent infectieux dans la nature ainsi qu'à sa transmission (Porter *et al.* 2011). Les tiques excrètent la bactérie dans la salive ainsi que dans leurs matières fécales déposées sur la peau de l'hôte. La concentration en bactéries virulentes dans les matières fécales des tiques peut atteindre 10^{12} micro-organismes par gramme (Porter *et al.* 2011).

La forme extracellulaire de la bactérie disséminée dans l'environnement est très résistante aux agressions physiques et chimiques et peut être remise en suspension pour former des aérosols infectieux plusieurs mois après son excrétion (Wiebe *et al.* 1972). La transmission à l'homme se fait essentiellement par voie respiratoire (Stoker & Marmion, 1955; Maurin & Raoult, 1999). Dans les conditions expérimentales, l'inhalation d'une seule bactérie peut provoquer l'infection et la maladie chez l'homme (Tigertt *et al.* 1961). Le vent peut transporter les bactéries sur plusieurs kilomètres (Tissot-Dupont *et al.* 2004). Les autres voies possibles de transmission décrites sont la voie percutanée, la voie sexuelle, la voie digestive et la transmission verticale lors d'une infection aiguë au cours de la grossesse (Raoult *et al.* 2002). La forte infectiosité de *C. burnetii* et la contamination de l'homme par voie respiratoire expliquent son potentiel épidémique et sa classification comme agent du risque biologique intentionnel (Madariaga *et al.* 2003). La fièvre Q est donc à double titre une maladie d'intérêt pour le Service de santé des Armées et fait partie des 60 événements de santé soumis à surveillance épidémiologique dans les Armées françaises. L'expression clinique de la fièvre Q chez l'homme est polymorphe et peut varier selon la virulence propre de la souche de *C. burnetii*. Chez un sujet non-immun, l'infection aiguë est fréquemment asymptomatique (dans 60% des cas) ou se manifeste par une fièvre isolée, un syndrome pseudo-grippal, une pneumopathie, une hépatite et plus rarement une myocardite, une méningo-encéphalite ou des neuropathies périphériques (Raoult *et al.* 2005; Million & Raoult, 2015). Une fièvre Q au cours de la grossesse peut entraîner un retard de croissance *in utero*, un accouchement prématuré, des malformations fœtales et une fausse-couche (Million & Raoult, 2015). La fièvre Q aiguë peut évoluer vers une forme persistante caractérisée principalement par des endocardites et des infections vasculaires. Ces formes persistantes surviennent le plus souvent chez des patients ayant des lésions valvulaires ou vasculaires préexistantes et/ou présentant une immunodépression et chez les femmes enceintes qui peuvent aussi présenter des complications obstétricales récidivantes (Fenollar *et al.* 2001).

La première description de la fièvre Q en Guyane remonte aux travaux de H. Floch en 1953 (Floch, 1957). Deux sérologies positives avaient alors été retrouvées parmi des employés de l'abattoir de Cayenne. En 1996, une recrudescence des cas de fièvre Q a été observée à Cayenne (Pfaff *et al.* 1998). Trois patients ont été hospitalisés en réanimation avec des tableaux de détresse respiratoire aiguë et l'un d'eux décèdera. Ces événements marquent le début de nombreux travaux scientifiques sur la fièvre Q en Guyane. Cette communication propose une synthèse des connaissances accumulées depuis sur les volets humain et animal, qui illustrent les spécificités remarquables de la fièvre Q en Guyane.

SPÉCIFICITÉS DE LA FIÈVRE Q CHEZ L'HOMME EN GUYANE

Caractéristiques épidémiologiques

La problématique de la fièvre Q a émergé en Guyane avec l'épidémie de 1996 à Cayenne. Une première étude a estimé rétrospectivement la séroprévalence de la fièvre Q à partir de couples de sérums prélevés chez des patients fébriles entre 1992 et 1996 (Pfaff *et al.* 1998). Les résultats montraient une augmentation significative de la séroprévalence, passant de 1,9% en 1992 à 23,9% en 1996, confirmant l'émergence de la fièvre Q en Guyane. La majorité des cas habitaient la ville de Cayenne et sa périphérie. Le réservoir animal de la bactérie et son mode de transmission restaient inconnus. Une étude prospective réalisée entre 1996 et 2000 a permis d'estimer le taux d'incidence de la fièvre Q à 37 pour 100 000 habitants par an pour la ville de Cayenne, l'un des plus élevés au monde (Gardon *et al.* 2001). Un à plusieurs pics d'incidence étaient observés chaque année. Ces pics survenaient deux mois après les fortes précipitations des saisons des pluies. Cette même étude confirmait que le foyer de transmission se situait dans la zone urbaine et périurbaine de Cayenne. À l'intérieur même de la commune de Cayenne, plusieurs foyers épidémiques pérennes étaient observés, tous à proximité immédiate de zones forestières : la Montagne du Tigre, la Montagne du Rorota, le centre pénitencier (Tran *et al.* 2002). Les facteurs de risques identifiés étaient les activités générant des aérosols comme le jardinage ou les travaux de terrassement, le fait d'habiter à proximité de zone forestière et la présence de mammifères de la faune sauvage. Des foyers épidémiques focaux en lien avec la faune sauvage étaient alors évoqués.

Plus récemment, deux épidémies de fièvre Q ont touché les Forces Armées en Guyane. La première concernait un lotissement militaire situé en haut d'une colline boisée de Cayenne, la Montagne du Tigre. Ce foyer épidémique a été identifié pour la première fois en 2001 par Gardon (Gardon *et al.* 2001; Tran *et al.* 2002). De nouveau, en 2004, une dizaine de militaires habitant sur le site avaient contracté la maladie (Surveillance épidémiologique dans les armées - données non publiées). En 2013, une troisième épidémie est survenue et a

duré sept mois, avec un taux d'attaque de 20% (11 habitants sur 54). Les facteurs de risque identifiés alors étaient les activités générant des aérosols (ménage dans et autour de l'habitation, utilisation d'un nettoyeur haute pression) et le fait d'avoir porté dans ses bras un paresseux à trois doigts (*Bradypos tridactylus*) (figure 1) (Pommier de Santi *et al.* 2015). L'absence de mesure de contrôle efficace pour cette épidémie et la contamination évidente de l'environnement a conduit à une évacuation définitive du site. En 2014, une autre épidémie est survenue chez des marins de la Marine nationale au décours du nettoyage d'un terrain au bord du fleuve la Comté proche de Cayenne (Surveillance épidémiologique dans les Armées – données non publiées). Ces derniers avaient utilisé des débroussailleuses à fil, générant probablement ainsi un aérosol infectieux à partir d'un environnement contaminé. Le taux d'attaque était de 40% (cinq malades sur 12 participants), quatre sur cinq présentant une pneumopathie dans les trois semaines suivant l'activité à risque. Le site, fermé à titre conservatoire, a été de nouveau nettoyé trois mois plus tard, les militaires utilisant cette fois des masques respiratoires FFP2 pendant les opérations de débroussaillage. Une jeune femme militaire est restée en retrait des opérations de débroussaillage sans mettre de masque respiratoire malgré les recommandations prescrites par le Service de santé des Armées. Cette personne a présenté une fièvre Q avec une pneumonie trois semaines plus tard. Outre le taux d'attaque important dans un groupe d'individus en huis-clos, l'autre aspect de cette épidémie était son caractère non urbain, survenant à une grande distance de tout lieu habité, en bord de fleuve et entouré par la forêt.

Ces observations renforcent les conclusions des précédentes études, à savoir une transmission de la fièvre Q sur l'île de Cayenne principalement, avec des foyers épidémiques à proximité immédiate de la forêt et une transmission par voie respiratoire à partir d'un environnement contaminé.

Caractéristiques cliniques et microbiologiques

La fièvre Q en Guyane se présente sous des formes cliniques particulièrement sévères (Epelboin *et al.* 2012; Eldin *et al.* 2014). Les pneumonies représentent 90% des formes cliniques symptomatiques alors que cette proportion varie entre 8% et 37% seulement en France métropolitaine (Edouard *et al.* 2014). Ces pneumonies sont associées à des céphalées marquées et des arthromyalgies. Au total 24,4% des pneumonies traitées à l'hôpital de Cayenne entre 2004 et 2007 étaient dues à *C. burnetii*, soit la prévalence la plus élevée au monde (Epelboin *et al.* 2012). L'incidence des formes persistantes ne serait par contre pas plus élevée qu'en métropole (Edouard *et al.* 2014). Les épidémies suivies en milieu militaire en 2013 et 2014, basées sur des enquêtes de séroprévalence, ont permis de démontrer l'absence de formes asymptomatiques de la maladie (Pommier de Santi *et al.* 2015). Ces formes sévères de la maladie sont liées à une seule et unique souche de *C. burnetii* circulant en Guyane, *C. burnetii* génotype MST 17. Cette souche est spécifique à la Guyane et a été isolée en culture

puis séquencée pour la première fois en 2012, permettant la mise au point d'outils spécifiques de diagnostic en biologie moléculaire (Polymérase Chain Réaction – PCR) (Mahamat *et al.* 2013; D'Amato *et al.* 2015). Les réponses immunitaires à *C. burnetii* MST 17 sont marquées par des titres d'anticorps IgG de phase I très élevés (Edouard *et al.* 2014). Un titre élevé d'IgG de phase I persistant plusieurs mois après les symptômes est reconnu comme étant associé aux formes chroniques de la maladie mais la valeur prédictive positive d'endocardite pour des IgG de phase I >800 est faible en Guyane (Frankel *et al.* 2011; Edouard *et al.* 2014). Cette virulence spécifique de *C. burnetii* MST 17 pourrait être liée à une délétion d'un fragment de 6105 pb qui correspond à la région de l'opéron *hlyCABD* du système de sécrétion type I (T1SS) (D'Amato *et al.* 2015).

SPÉCIFICITÉS DE LA FIÈVRE Q CHEZ L'ANIMAL EN GUYANE

Lors des premières enquêtes réalisées sur les animaux, il est rapidement apparu que les ruminants domestiques n'étaient pas à l'origine des cas humains (Francois *et al.* 1997; Gardon *et al.* 2001). En effet, la séroprévalence chez les bovins, ovins et caprins était très proche de zéro et bien plus faible que dans d'autres pays dans le monde où sévit la fièvre Q (tableau 1). La prévalence d'infection chez les chiens est en général supérieure à celle des autres espèces domestiques (tableau 1) mais il est peu probable qu'il s'agisse du réservoir principal en Guyane. En effet, une étude a montré que la séroprévalence à *C. burnetii* de chiens vivant à proximité des foyers d'infection n'était pas statistiquement plus élevée que celle des autres chiens (Gardon *et al.* 2001). Les chiens pourraient donc constituer un réservoir secondaire voire simplement révéler la contamination environnementale, tout comme l'homme.

Ces éléments associés avec les résultats d'enquêtes cas-témoins ont conduit à suspecter un réservoir animal constitué d'une ou plusieurs espèces sauvages. Une première étude a montré que le fait de vivre à proximité de la forêt et de voir des animaux sauvages près de sa résidence, constituaient des facteurs de risque associés à la fièvre Q (marsupiaux, chauves-souris et autres mammifères en analyse univariée, chauves-souris et autres mammifères non marsupiaux en multivariée) (Gardon *et al.* 2001). Dans cette même étude, les morsures de tiques n'étaient pas identifiées comme facteur de risque.

Des espèces de rongeurs, notamment le rat épineux (*Proechimys* sp.), et d'opossums ont été trouvées infectées mais en nombre trop limité pour pouvoir évoquer un véritable réservoir (tableau 1). Les chauves-souris étaient souvent mises en cause par les personnes atteintes de fièvre Q et leur entourage. Toutefois les investigations à grande échelle menées en 2013, associant sérologie et recherche par PCR de *C. burnetii* sur des prélèvements vaginaux de 199 chauves-souris capturées (puis relâchées) sur le littoral guyanais, n'ont pas confirmé cette hypothèse (tableau 1). Malgré cela, même en 2016, de nombreux patients pris en charge pour fièvre Q restent persuadés

Espèces	Méthodes	Prévalence	Références et observations
Bovins	Fixation du complément (FC)	1,7% (6/355)	François et al. 1997
	ELISA	0% (0/179)	Debin, 2007
Ovins	FC	0% (0/200)	François et al. 1997
	ELISA	0% (0/37)	Debin, 2007
Caprins	FC	0% (0/500)	François et al. 1997
	ELISA	0% (0/16)	Debin, 2007
Porcs	FC	0% (0/25)	Gardon et al. 2001
	ELISA	« 1,9% (2/103) dont 2 douteux »	Debin, 2007
Chevaux	ELISA	3,4% (3/88) dont 2 douteux	Debin, 2007
Chiens	IFI	5,2% (1/19)	Boni et al. 1998
	FC	12,3% (7/57)	Gardon et al. 2001
	ELISA	20,33% (12/59) dont 6 douteux	Debin, 2007
	qPCR [†] (IS1111) Écouvillons vaginaux	5,6% (6/107)	Données non publiées, 2013* 12 positifs avec Ct>35*
	qPCR (IS30A) Écouvillons vaginaux	0% (0/95)	Données non publiées, 2014*
	Immunofluorescence indirecte (IFI)	3,6% (2/56)	Données non publiées, 2014*
Chats	IFI	1% (1/95)	Données non publiées, 2016*
	FC	0% (0/6)	Gardon et al. 2001
Rongeurs	IFI	0% (0/10)	Données non publiées, 2016*
	IFI	3,4% (4/117)	Gardon et al. 2001
	PCR	0% (0/117)	Titres élevés pour 4 rats épineux
	qPCR IS1111 Foie	0% (0/27)	Données non publiées, 2013* Rongeurs de la région de Roura 1 rat épineux avec Ct>35
Suidés sauvages	qPCR IS1111 Jus musculaire	3,2% (1/31)	Données non publiées, 2013* 1 capybara positif ; 1 capybara avec Ct>35
	qPCR IS1111 Jus musculaire	0% (0/38)	Données non publiées, 2013* 3 pécaris avec Ct>35
Marsupiaux	IFI	11,9% (5/42)	Gardon et al. 2001
	PCR	0% (0/42)	
Chiroptères	IFI	0% (0/86)	Gardon et al. 2001
	PCR	0% (0/86)	
	qPCR (IS30A) Écouvillons vaginaux	0% (0/199)	Données non publiées, 2013* Chiroptères du littoral 6 positifs avec Ct>35
	ELISA	0% (0/41)	Données non publiées, 2013*
Oiseaux (hirondelles)	IFI	1,4% (1/69)	Gardon et al. 2001
	PCR	0% (0/69)	Prison de Remire
Batraciens	IFI	0% (0/47)	Gardon et al. 2001
	PCR	0% (0/47)	

* Marié JL & Davoust B. Études de recherche d'un réservoir animal de *C. burnetii*. Données non publiées.
[†] qPCR : Polymerase Chain Reaction quantitative (ou PCR en temps réel).

‡ Ct : Cycle Threshold ou cycle seuil en qPCR. Un Ct>35 signe un faible nombre de copies d'ADN dans l'échantillon.

Tableau 1 : Récapitulatif des études de recherche d'un réservoir animal de *Coxiella burnetii* en Guyane (hors étude menée sur la Montagne du Tigre en 2013 et 2014, rapportée dans le texte).

que les chauves-souris sont le principal animal en cause dans la transmission de cette maladie en Guyane. Par contre des marsupiaux ont été retrouvés positifs en sérologie pour *C. burnetii* dans 12% (5/42) des cas : *Philander opossum* (4/36) et *Didelphis marsupialis* (1/4), confirmant une exposition à la bactérie (**tableau 1**).

En janvier 2014, un paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus* - **figure 1**) retrouvé mort accidenté sur l'unique route menant au sommet de la montagne du Tigre, à proximité du foyer survenu en 2013, a fait l'objet de prélèvements de matières fécales, rate, foie, rein, poumon, utérus et de 16 tiques fixées sur sa peau. La présence de *C. burnetii* a été confirmée par PCR en temps réel (qPCR) ciblant les gènes IS1111 et IS30a dans les matières fécales (Ct de 23 correspondant à 7 log₁₀ copies d'ADN/ml) et dans la rate (Ct de 34 correspondant à 3,6 log₁₀ copies d'ADN/ml). Les tiques (*Amblyomma geayi*) étaient également majoritairement infectées (14/16 soit 88%) (Davoust et al. 2014). Le génotypage réalisé sur l'ADN des fèces et de six tiques a conclu à la présence de MST 17, c'est-à-dire le génotype à l'origine de l'épidémie humaine sur Cayenne. Ultérieurement, une enquête cas témoins réalisée dans le cadre de l'épidémie survenue sur le camp du Tigre en 2013, a identifié comme facteur de risque le fait d'avoir porté un paresseux dans ses bras (Pommier de Santi et al. 2015). Sur le même site, tous les autres échantillons animaux recueillis (sept chauves-souris, 34 oiseaux, deux opossums, une chatte, deux chiennes, quatre iguanes, 17 geckos) se sont avérés négatifs en qPCR (Davoust et al. 2014). Un élevage d'ovins et de caprins vivant à proximité et en amont des vents dominants par rapport au site de l'épidémie, a été testé mais tous les animaux se sont aussi avérés négatifs (37 sérologies, 19 écouvillons vaginaux, un échantillon de lait). Les prélèvements environnementaux collectés dans les anciennes habitations des malades (13 échantillons de poussières, dont neuf échantillons prélevés sur les grilles moustiquaires des habitations et



Figure 1 : Paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus*) dans son habitat naturel à Cayenne (avec l'aimable autorisation de Sandrine Fernandes-Lanfranchi – photographe).

huit échantillons de nids d'oiseaux) se sont également avérés négatifs en qPCR (données non publiées). Par contre 17% (3/18) des marsupiaux capturés étaient positifs en sérologie *C. burnetii* dont 2/12 *Didelphis marsupialis* et 1/6 *Philander opossum*, deux espèces opportunistes particulièrement bien adaptées au milieu urbain et périurbain. Ces résultats démontrent une fois de plus l'exposition de la faune sauvage à *C. burnetii*.

Il a également pu être montré que le nombre de cas de fièvre Q à Cayenne était statistiquement corrélé au nombre de naissances de paresseux à trois doigts, avec un décalage d'un à deux mois (Eldin *et al.* 2015). Cette étude a également confirmé la corrélation qui avait déjà été observée entre l'incidence de la fièvre Q et les précipitations, avec un décalage de deux mois. Il faut toutefois mentionner que le pic des naissances survient en saison humide pour de nombreuses espèces en Guyane (Epelboin *et al.* 2016).

Au mois d'avril 2014, trois autres paresseux à trois doigts ont été capturés sur la Montagne du Tigre. Il s'agissait d'un mâle ainsi que d'une femelle avec son bébé. Toutes les recherches de *C. burnetii* réalisées par qPCR (IS1111) sur des écouvillons rectaux, écouvillons vaginaux pour la femelle, tiques (environ 90) ainsi que des poils prélevés en région péri-annale et à proximité des points d'implantation des tiques, ont été négatives (données non publiées). À la même période, des échantillons ont également été recueillis chez 13 paresseux présents dans les locaux d'une association de défense et de protection de ces animaux : écouvillons rectaux sur 11 animaux, écouvillons vaginaux sur huit femelles, poils prélevés en zone-péri-anales sur 12 animaux et matières fécales de mélange en six points. Tous les résultats se sont avérés négatifs en qPCR IS1111 (données non publiées).

Si l'implication du paresseux infecté de la Montagne du Tigre dans l'épidémie humaine survenue sur ce site en 2013 est probable, il est difficile à ce stade de considérer que cette espèce est le seul réservoir de *C. burnetii* en Guyane.

DISCUSSION

La situation épidémiologique de la fièvre Q à Cayenne n'est observée nulle part ailleurs en Guyane ni même en Amérique du Sud ou dans le reste du monde (Epelboin *et al.* 2016). La transmission de la fièvre Q à Cayenne est endémo-épidémique, avec des recrudescences saisonnières et des foyers épidémiques. Les études ponctuelles menées en population ne permettent cependant toujours pas une description complète de l'épidémiologie locale. Une étude de séroprévalence en population générale permettrait par exemple à la fois d'estimer la morbidité réelle de la fièvre Q en Guyane, de mieux caractériser les facteurs de risque de cette exposition et d'estimer le poids des formes persistantes. Les résultats d'une telle étude permettraient la mise en œuvre d'un véritable

programme de santé publique dédié à cette maladie en Guyane. Intégrer la fièvre Q dans la liste des maladies à déclaration obligatoire reste un des meilleurs moyens d'avoir une estimation de l'incidence annuelle et des tendances de cette maladie en Guyane. La déclaration de tout cas nécessiterait une recherche active d'autre cas dans l'entourage (famille, quartier) et leur prise en charge. Ainsi, lors de l'épidémie de fièvre Q en milieu militaire sur la Montagne du Tigre, la recherche active de cas autour du cas index a permis d'en diagnostiquer 10 autres dans l'entourage, dont 50% de manière rétrospective. Cette stratégie permet un diagnostic et un traitement précoce des nouveaux cas, ainsi que la mise en route d'un traitement de longue durée associant doxycycline et hydroxy-chloroquine en cas de valvulopathie préexistante pour limiter le risque d'endocardite secondaire (Million *et al.* 2013 ; Edouard *et al.* 2014). Lors de cas groupés de fièvre Q, il importerait également de réaliser des investigations chez les animaux vertébrés et invertébrés présents dans l'entourage ainsi que des investigations environnementales, afin d'approfondir les connaissances sur la source de contamination et de mettre en place des mesures de santé publique.

La contamination environnementale n'a pas été clairement démontrée en Guyane. Plusieurs méthodes d'investigation environnementale ont été publiées dans la littérature et pourraient être mise en œuvre lors d'épidémies (Hogerwerf *et al.* 2012 ; Ratmanov *et al.* 2013). Elles permettraient à la fois de confirmer la contamination des poussières mais surtout de montrer comment les aérosols infectieux sont générés : passage de la débroussailleuse, passage du nettoyeur haute pression sur les terrasses, travaux de terrassement, etc. ? Les réponses à ces questions pourraient déboucher sur des recommandations

pratiques pour les personnes habitant dans des foyers épidémiques identifiés en évitant ou en sécurisant les activités à risque. La question de la durée de la persistance de la forme extracellulaire de la bactérie dans l'environnement et sous un climat équatorial reste encore d'actualité. D'un point de vue militaire, maintenir des troupes dans un environnement contaminé par un agent du risque biologique même naturel n'est pas acceptable et en contradiction avec l'objectif de maintien de la capacité opérationnelle. Si l'on conçoit de pouvoir fermer un site militaire isolé, une telle stratégie est envisageable à l'échelle d'une ville. La question de la maîtrise des expositions environnementales est donc cruciale pour protéger la population.

Le fait qu'un *Bradypus tridactylus* ait été retrouvé infecté et excréteur de *C. burnetii* dans l'épidémie de la Montagne du Tigre confirme les hypothèses d'une implication de la faune sauvage dans la transmission (Davoust *et al.* 2014). En outre,

la découverte de tiques (*Amblyomma geayi*) infectées par *C. burnetii* et de sérologies positives chez 17% des marsupiaux capturés suggère un cycle selvatique de transmission plus large dans la faune sauvage (Pommier de Santi *et al.* 2015 ; Gardon *et al.* 2001 ; Davoust *et al.* 2014). L'identification formelle de la souche guyanaise et la mise au point d'une PCR spécifique de cette souche devraient permettre la réalisation d'études plus efficaces que les études sérologiques pour décrire l'épidémiologie de la fièvre Q en milieu animal. Si le paresseux a probablement été impliqué dans l'épidémie survenue sur la Montagne du Tigre en 2013, il existe possiblement d'autres réservoirs en Guyane, nécessaires pour expliquer l'ampleur de ce problème de santé publique (Epelboin *et al.* 2016).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Carole Ilcinkas, Georges Hyvert, Denis Blanchet, Benjamin Lespinet et Enguerrane Martínez-Lorenzi pour leur implication dans la prise en charge des épidémies survenues en milieu militaire en Guyane. Ils expriment leur gratitude à Annick Abeille et Claude Nappes pour leur excellent travail au laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- Cox HR. Cultivation of *Rickettsiae* of the Rocky Mountain spotted fever, typhus and Q fever groups in the embryonic tissues of developing chicks. *Science*. 1941; 94(2444): 399-403. doi: 10.1126/science.94.2444.399.
- Boni M, Davoust B, Tissot-Dupont H, Raoult D. Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast. *Vet Microbiol*. 1998; 64(1): 1-5.
- D'Amato F, Eldin C, Georgiades K, Edouard S, Delerce J, Labas N *et al.* Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2015; 41: 35-41. doi: 10.1016/j.cimid.2015.04.003.
- Davoust B, Marié JL, Pommier de Santi V, Berenger JM, Edouard S, Raoult D. Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(10): 1760-1. doi: 10.3201/eid2010.140694.
- Debin M. La fièvre Q en Guyane Française : actualités et recherche d'un réservoir animal. Thèse d'exercice. Toulouse: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2007. 175. disponible sur : <http://oatao.univ-toulouse.fr/1846/1/debouch_1846.pdf>; (consulté le 03.05.2016).
- Derrick EH. Q fever, a new entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust*. 1937; 2: 281-99.
- Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(5): 915-9. doi: ajtmh.13-0164 [pii]10.4269/ajtmh.13-0164.
- Edouard S, Million M, Royer G, Giorgi R, Grisoli D, Raoult D. Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center. *J Infect*. 2014; 68(2): 141-8. doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.010.
- Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91(4): 771-6. doi: ajtmh.14-0282 [pii]10.4269/ajtmh.14-0282.
- Eldin C, Mahamat A, Djossou F, Raoult D. Rainfall and sloth births in may, q Fever in july, cayenne, French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92(5): 979-81. doi: ajtmh.14-0751 [pii]10.4269/ajtmh.14-0751.
- Epelboin L, Chesnais C, Boule C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F *et al.* Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(1): 67-74. doi: 10.1093/cid/cis288.
- Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C *et al.* Q Fever in French Guiana: Tip of the iceberg or epidemiological exception? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(5): e0004598. doi: 10.1371/journal.pntd.0004598.
- Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(3): 312-6. doi: 10.1086/321889.
- Floch H. La fièvre Q en Guyane française. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*. 1957; 18: 1-5.
- François A, Pfaff F, Hommel D, Fouquet E, Favre J, Jeanne I *et al.* Fièvre Q en Guyane : une épidémiologie particulière. *Bull Epidémiol Hebd*. 1997; 35: 159.
- Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(3): 350-6. doi: 10.3201/eid1703.100882.
- Gardon J, Heraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E *et al.* Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis*. 2001; 184(3): 278-84.
- Gaumont R & Trap D. Les avortements non brucelliques des bovins. *Bull GTV*. 1980; 28175: 89-91.

- Hogerwerf L, Borlee F, Stille K, Heederik D, van Rotterdam B, de Bruin A *et al.* Detection of *Coxiella burnetii* DNA in inhalable airborne dust samples from goat farms after mandatory culling. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(15): 5410-2. doi: 10.1128/AEM.00677-12.
- Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(11): 709-21.
- Mahamat A, Edouard S, Demar M, Abboud P, Patrice JY, La Scola B *et al.* Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(7): 1102-4. doi: 10.3201/eid1907.130044.
- Maurin M & Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(4): 518-53.
- Million M & Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect.* 2015; 71 Suppl 1: S2-9. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.024.
- Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(6): 836-44. doi: 10.1093/cid/cit419.
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet.* 2006; 367(9511): 679-88.
- Pfaff F, Francois A, Hommel D, Jeanne I, Margery J, Guillot G *et al.* Q fever in French Guiana: new trends. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4(1): 131-2.
- Pommier de Santi V, Mahamat A, Ilcinkas C, Marié JL, de Thoisy B, Davoust B *et al.* La fièvre Q soulève encore des questions. 16e Journées nationales d'inféctiologie, 10 - 12 Juin 2015, Nancy [en ligne] Disponible sur : <http://www.inféctiologie.com/UserFiles/File/mgdtas/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-BACT_09.pdf> ; (consulté le 26.05.2016).
- Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Guatteo R, Saegerman C. Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *Int J Microbiol.* 2011; 2011: 248418. doi: 10.1155/2011/248418.
- Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med.* 2002; 162(6): 701-4.
- Raoult D & Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis.* 1995 ; 20(3): 489-95.
- Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(4): 219-26. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70052-9.
- Ratmanov P, Bassene H, Fenollar F, Tall A, Sokhna C, Raoult D *et al.* The correlation of Q fever and *Coxiella burnetii* DNA in household environments in rural Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 ; 13(1): 70-2. doi: 10.1089/vbz.2012.1060.
- Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, Read TD, Nelson KE, Nelson WC *et al.* Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(9): 5455-60.
- Stoker MG & Marmion BP. The spread of Q fever from animals to man. *Bull World Health Organ.* 1955; 13: 781-806.
- Tigertt WD, Benenson AS, Gochenour WS. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev.* 1961; 25: 285-93.
- Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis.* 2004 ; 10(7): 1264-9. doi: 10.3201/eid1007.030724.
- Tran A, Gardon J, Weber S, Polidori L. Mapping disease incidence in suburban areas using remotely sensed data. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(7): 662-8.
- Wiebe ME, Burton PR, Shankel DM. Isolation and characterization of two cell types of *Coxiella burnetii* phase I. *J Bacteriol.* 1972; 110(1): 368-77.

10.2.4.3. L'histoire du « fameux paresseux à trois doigts de la Montagne du Tigre »



Figure 36. Paresseux à 3 doigts (*Bradypus tridactylus*). Crédit Photo : L. Epelboin

A l'occasion de l'investigation réalisée en 2013 sur le site de la Montagne du Tigre un paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus*) a été retrouvé mort sur le bord de la route (Figure 36). Les prélèvements réalisés sur celui-ci étaient positifs dans les fèces et la rate en PCR, ainsi que sur 14 des 16 tiques (*Amblyomma geayi*) et pour le génotype MST 17 (Davoust, Marie et al. 2014). L'annonce de ce résultat a été assez fracassante puisqu'il s'agissait du 1^{er} prélèvement positif chez un animal en Guyane pour la fièvre Q. Comme ce résultat corroborait l'enquête réalisée chez les humains de la Montagne du Tigre qui retrouvait comme facteur d'exposition le fait d'avoir porté ce paisible animal dans ses bras (tableau 27), les conclusions ont été vite tirées, le mouton paresseux a dès lors été incriminé comme probable principal réservoir de la fièvre Q en Guyane.

Million et Raoult écrivaient dans un update publié en 2015 : « *L'augmentation significative des cas de fièvre Q diagnostiquée dans la de Cayenne dans les années 2000 semble être liée à l'ouverture d'un abri pour les animaux dans le centre-ville qui est fortement visité en raison de l'intérêt de la population pour ces animaux* » (Million and Raoult 2015). Cette affirmation semble exagérée quand on connaît la réalité de la vie des Cayennais et que l'on interroge les nombreux patients consultant pour fièvre Q au CHAR. Pour poursuivre dans ce sens, 3 autres paresseux à trois doigts, un mâle et ses 55 tiques, et 1 femelle son petit et ses 30 tiques

sont revenus négatifs lors de cette investigation sur la Montagne du Tigre. Enfin, comme le suggère l'équipe du CNR, il existe bien une association de défense des paresseux nommée chou-aï, mais qui a siège à environ 15 km du centre ville de Cayenne et plutôt 25 km de Rémire-Montjoly, et une investigation y a été menée. Ainsi, les fèces prélevés dans 10 cages et les 2 écouvillons anaux se sont révélés négatifs, et aucune tique n'est revenue positive (Pommier de Santi, Marié et al. 2016).

10.2.4.4. Le carbet de la marine, le cabiaï et la Comté

La dernière nouveauté en date concernant le portage de *Coxiella burnetii* par la faune sauvage remonte à 2014. Ainsi en aout 2014, à l'occasion d'un week-end festif dans un carbet (maison en bois en forêt, grand classique guyanais), plusieurs jeunes marins contractent la fièvre Q. Des investigations environnementales exhaustives sont menées et des dizaines de prélèvements sont réalisés dans et autour du carbet. Des crottes, retrouvées à proximité du carbet, reviennent positives à *Cb* en PCR (Figure 37). Après avis auprès de spécialistes, il s'avère qu'il s'agit de fèces de cabiaï ou capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*), considéré comme le plus gros rongeur du monde, très répandu et consommé dans toute l'Amazonie, et fréquentant abondamment les milieux aquatiques (Figure 38) (work in prep, cf. infra).



Figure 37. Crottes de cabiaï retrouvées à proximité du carbet de la Marine de la Comté (crédit photo : Vincent Pommier de Santi)



Figure 38. Famille de cabiaï ou capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). Source : <http://arc-aventure-guyanaise.over-blog.com>

10.2.4.5. *Coxiella burnetii* et faune sauvage et domestique dans le reste de l'Amérique latine

Concernant les autres pays du continent, les publications sont rares concernant la fièvre Q en Amérique Latine et proviennent principalement de régions d'élevage (Argentine, Uruguay, Minas Gerais au Brésil) (Ribeiro-Netto, Nikitin et al. 1964, Somma-Moreira, Caffarena et al. 1987). Des prélèvements positifs en PCR ont été retrouvés dans l'Etat de Rio de Janeiro au Brésil, dans le lait et le sang de chèvre et chez des chiens réalisés dans le cadre d'une enquête autour d'un cas chez un humain (Mares-Guia Monteiro de Mello, Rozental et al. 2014). Récemment en 2017, une étude brésilienne publiée dans *Acta Tropica* a rapporté les résultats d'une collecte de 131 rongeurs sauvages dans huit municipalités de l'Etat de Rio de Janeiro parmi lesquels 6/131 (4,6%) étaient positifs en PNR à *Cb*. Les 3 espèces de rongeurs chez lesquelles la bactérie a été trouvée étaient : *Akodon cursor* (3/6), *Mus musculus* (souris grise) (1), *Oxymycterus dasytrichus* (1) et *Oligoryzomys nigripes* (1).

10.2.5. La fièvre Q guyanaise, un génotype unique à l'origine d'une virulence accrue ?

Assez tôt, la notion d'une possible virulence plus importante de la souche guyanaise de la fièvre Q a été évoquée. Ainsi en 2010, *Cb* n'avait encore jamais été identifiée par PCR en Guyane alors même que des cas surviennent régulièrement chez l'homme et que des centaines d'organes d'animaux ont été testés par PCR (Epelboin and Chesnais 2009). Ces constatation soulève de nombreuses interrogations, et était évoquée la présence en Guyane d'une espèce de *Coxiella* différente, ou d'une souche de *C. burnetii* éloignée de Nine Mile (utilisée pour les amorces de PCR), agent pathogène différent dont la sérologie croiserait avec *Coxiella* (type *Bartonella* ou *Legionella*), possibilité d'un réservoir strictement sauvage et pas domestique (Debin 2007). Un autre argument clinique évoqué était celui de la plus grande fréquence des pneumopathies et la plus faible fréquence des formes asymptomatiques, avec également plus de patient fébrile qu'en métropole (97% versus 81% in Marseille, $p < 0.0001$) (Edouard, Mahamat et al. 2014). De plus, l'étude publiée en 2012 et portant sur la comparaison des PAC liées à *Cb* vs les témoins retrouvait en analyse bivariée plus de frissons, plus de céphalées, plus de sueurs nocturnes, plus d'arthralgies que pour les PAC témoin (Epelboin, Chesnais et al. 2012).

On constate globalement que les titres d'anticorps développés au décours d'une fièvre Q aiguë en Guyane, montent de façon plus importante qu'habituellement décrit et persistent beaucoup plus longtemps, parfois au-delà de 12 à 18 mois, comme décrit dans la thèse de médecine de Laurence Eloto (figure 39) (Eloto 2011). Dans l'étude qui compare les fièvres Q aiguës guyanaises et marseillaises, on retrouve une réponse immune plus forte et plus prolongée que les patients

marseillais, au décours d'une fièvre Q aiguë (figure 40) (Edouard, Mahamat et al. 2014).

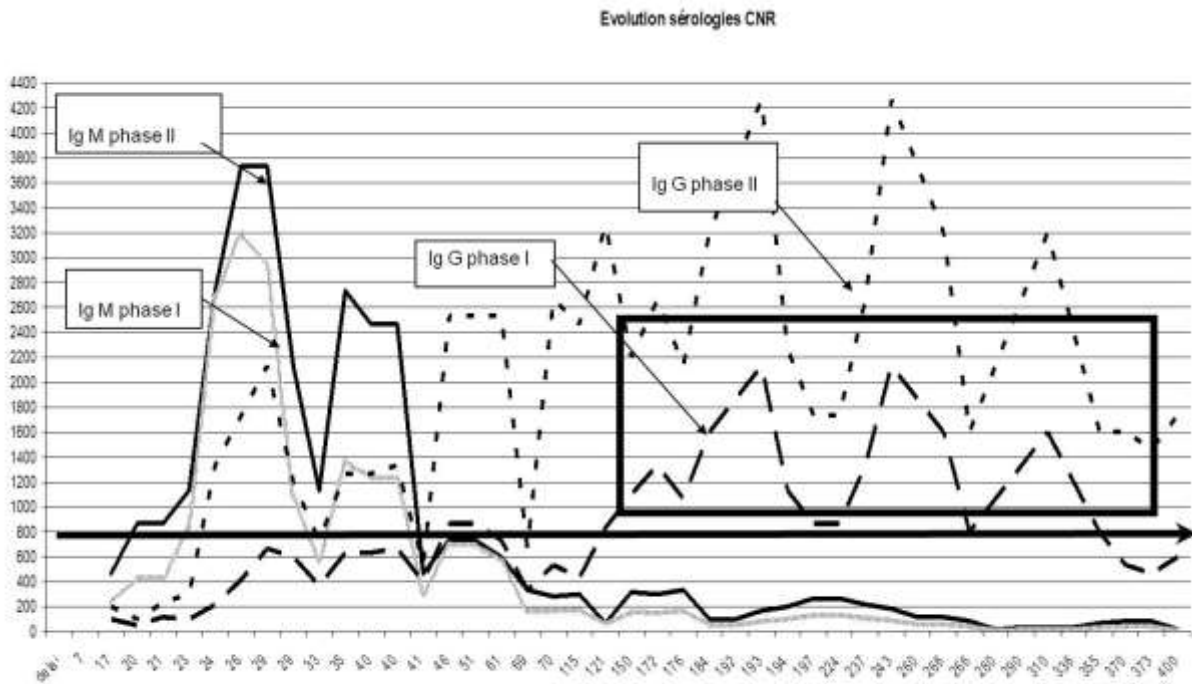


Figure 39. Evolution des différents anticorps anti-Cb de phase I et II chez les patients de Cayenne suivi pour une pneumopathie à Cb (Eloto 2011)

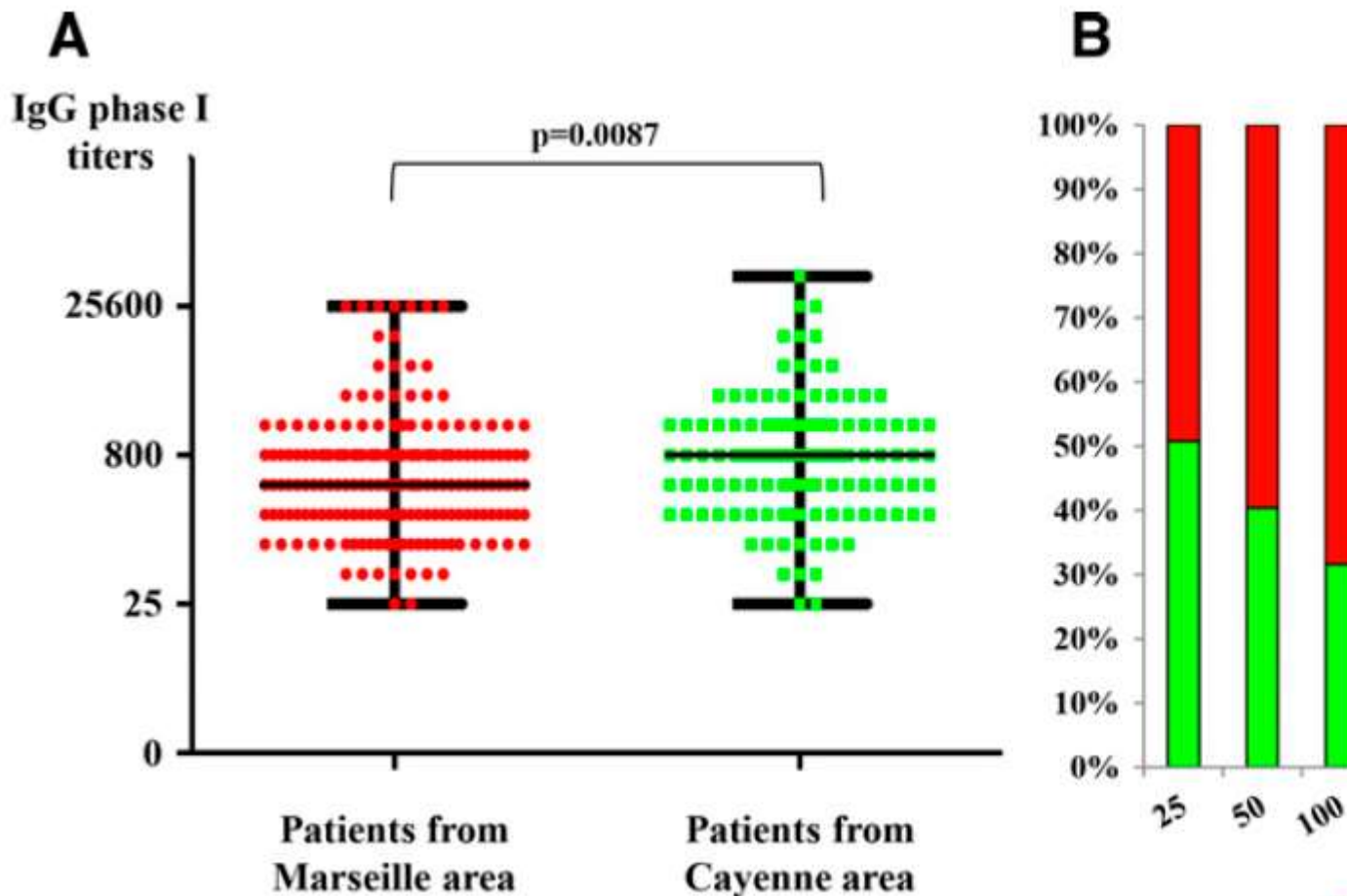


Figure 40. A, Comparaison des titres d'IgG de phase I chez des patients de Marseille vs. Les valeurs sont exprimées en médiane +/- des titres d'IgG I obtenus auprès de patients de Marseille (400, range = 25-25,600) (1) et Cayenne (800, range 25-51 200) ($p = 0,008$) (Edouard, Mahamat et al. 2014)

En 2013, est publiée pour la première fois l'identification moléculaire de la souche guyanaise issue de prélèvements précoces de 4 patients pris en charge pour une pneumopathie à Cayenne et 1 valve obtenue par chirurgie cardiaque pour remplacement valvulaire en Martinique chez un patient évacué de Guyane (Mahamat, Edouard et al. 2013). La valve est revenue positive en culture et en PCR, tandis que parmi les prélèvements sanguins, 3 revenaient positifs en culture et 1 en qPCR. Cet article amène des résultats surprenants. Tous les prélèvements décrits étaient liés à un clone unique le génotype MST 17 (Figure 41), le même génotype qui sera retrouvé en 2013 chez 3 patients de l'épidémie de la Montagne du Tigre ainsi que chez le paresseux et ses tiques (Davoust, Marie et al. 2014).

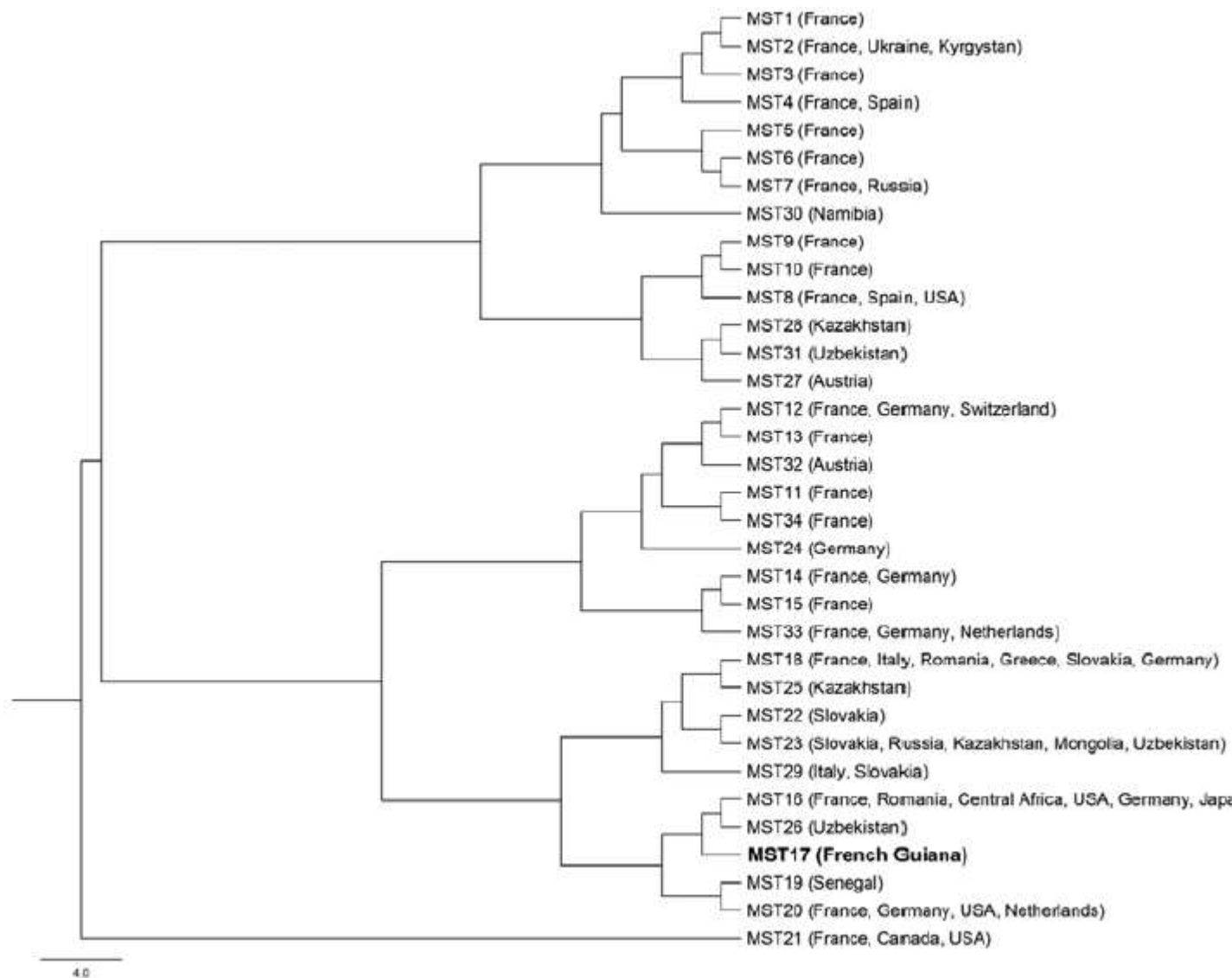


Figure 41. Diversité phylogénétique de 34 génotypes de *Coxiella burnetii* identifiés par l'utilisation du multispacer sequence typing (MST). Le clone de Guyane isolé dans cette étude est indiqué en caractères gras. La barre d'échelle indique des substitutions de nucléotides par site

La conclusion de l'article est : « le génotype 17 de *Cb* circule en Guyane française et provoque des infections aiguës et une endocardite. Cette souche est épidémique et provoque probablement plus d'infections aiguës avec des réponses immunitaires exacerbées que d'autres génotypes connus de *Cb*. Le génotype 17 pourrait être le génotype le plus virulent de *Cb* décrit à ce jour ».

Une comparaison avec tous les autres isolats du CNR français pour la fièvre Q a montré que 100% des souches de génotype 17 identifiées dans le laboratoire ont été obtenues auprès de patients qui vivaient ou avaient vécu à Cayenne (Eldin, Mahamat et al. 2014). Ainsi, ce clone serait unique dans cette région à ce jour (Tableau 29).

CONTINENT/Country	Genotype
EUROPE	
France	MST1, MST2 , MST3, MST4 , MST5, MST6, MST7 , MST8 , MST9, MST10, MST11, MST12 , MST13 , MST14, MST15, MST16 , MST20 , MST21
Germany	MST12 , MST14, MST16 , MST18, MST20 , MST24, MST33
Spain	MST4 , MST8 , MST 13 , MST 18, MST 20
Slovakia	MST18, MST22, MST23 , MST29
Netherlands	MST16 , MST20 , MST33
Portugal	MST4, MST8, MST13
Austria	MST27, MST32
Romania	MST18, MST16
Italy	MST18, MST29
Switzerland	MST12
Greece	MST18
Ukraine	MST2
ASIA	
Kazakhstan	MST 23 , MST25, MST28
Uzbekistan	MST 23 , MST26, MST31
Russia	MST7 , MST23
Mongolia	MST23
Japan	MST16
Kyrgystan	MST2
AFRICA	
Senegal	MST19
Namibia	MST30
Central Africa	MST16
AMERICA	
USA	MST 16 , MST8 , MST20 , MST21
French guiana	MST17
Canada	MST21

Tableau 28. Génotypes de *Coxiella burnetii* décrits autour du monde (Eldin, Mahamat et al. 2014).

* Les génotypes trouvés dans 2 pays ou plus sont signalés en gras. MST = multispacer sequencing type.

Récemment, une souche MST 17 (*C. burnetii* 175) a été séquencée et a révélé une caractéristique unique: une délétion de 6105 pb dans l'opéron hlyCABD du système de sécrétion de type 1 (T1SS). Cette délétion a été détectée par qPCR dans huit autres souches MST 17 et dans aucune des 298 souches de la base de données du CNR (D'Amato, Eldin et al. 2015). La réduction du génome observée dans le clone MST 17 est probablement liée à sa pathogénicité exceptionnelle et à son émergence à Cayenne. Il est enfin à noter que la souche MST17 est résistante in vitro aux macrolides (Eldin, Perreal et al. 2015). L'étude de ces 6 souches a montré un profil sensible à doxycycline, minocycline, lévofloxacine, sulfaméthoxazole/triméthoprime et tigécycline mais résistante à l'érythromycine et l'azithromycine. Une seule souche était résistante à la télichromycine.

Une étude en cours de publication a été réalisée au CNR de Marseille par Cléa Melenotte, dans le cadre d'un master 2, dont l'objectif était de mettre au point un modèle murin de pneumopathie par aérosolisation afin d'étudier la pathogénicité des souches épidémiques de *Cb*: la souche dite Guiana (MST17) vs. la souche Netherland-like (MST33), comparées à la souche Nine Mile (Melenotte 2015,

Melenotte, Nappez et al. 2016). Pour chaque souche étudiée, des souris ont reçu une aérosolisation puis sacrifiées à différents stades et *Cb* a été recherché. Les lésions pulmonaires sont apparues plus précocement dans le groupe Guiana que dans le groupe de référence J7 versus J14. Le taux d'anticorps était significativement plus élevé avec les souches épidémiques qu'avec la souche de référence. Enfin, la charge bactérienne était significativement plus élevée dans tous les organes pour les souches Guiana et Netherland-like que pour la souche Nine Mile.

Malgré ces multiples études tendant à montrer une plus grande virulence de la souche guyanaise, il est à noter que si les patients ont souvent une symptomatologie marquée au cours des pneumopathies à *Cb*, les formes graves nécessitant un passage en réanimation sont rares. Une thèse soutenue en 2016 et portant sur 82 pneumopathies aiguës communautaires sévères hospitalisées entre janvier 2011 et décembre 2015 n'a retrouvé que 2 cas (2,4%) dans la réanimation du CHAR (Courcol 2016). Si ce résultat est intéressant et modère la notion de gravité de la fièvre Q guyanaise, il semble cependant que le diagnostic n'ait pas été recherché de façon exhaustive dans cette série, avec réalisation systématique d'une sérologie *Cb* à J15-21 du début des signes.

10.3. Projets d'études et études en cours sur la fièvre Q en Guyane

10.3.1. Cluster de fièvre Q au carbet de la Marine

Il s'agit d'un article en cours de rédaction, en collaboration avec le Dr Vincent Pommier de Santi, médecin épidémiologiste des FAG au sein du Centre médical Inter-Armées jusqu'à mi 2016.

Cet épisode a commencé à être évoqué au paragraphe sur les réservoirs animaux un cluster de fièvre Q qui a eu lieu en août 2014 sur le fleuve Comté. En effet, 15 jeunes militaires de la Marine Nationale sont venus passer le week-end dans un carbet de la Comté, un fleuve situé à un peu moins d'une heure en voiture de Cayenne, le carbet lui-même situé à environ 20 minutes en remontant le fleuve depuis le pont de la Comté sur la RN2, les 15, 16 et 17 août 2014 (Figure 42). Parmi eux 5 (40%) ont présenté une pneumopathie à *Cb* de fin août à début septembre, avec sur les 5, une hospitalisation prolongée avec un tableau très disséminé (pneumopathie multifocale) et pseudo-méningé, et un rapatriement sur Brest pour un second. Les investigations épidémiologiques et environnementales ont permis de démontrer (Annexe 5)

- l'absence d'autres cas en dehors de ce week-end,

- l'absence de formes asymptomatiques (tous les personnels infectés ont eu des symptômes),
- l'utilisation ou le fait d'être à proximité du passage du rotofil comme facteur de risque significativement associé à la survenue de la maladie,
- la présence confirmée de la bactérie dans des selles de gros rongeur prélevées sur site, probablement de capybara ou cabiaï (*Hydrochoerus hydrochaeris*), appelé aussi cabiaï en Guyane, à génotype 17
- l'absence de bactérie dans tous les autres prélèvements réalisés (eau de récupération aux différents points de distribution, poussières dans le carbet, dans le plancher et dans les locaux de stockage, prélèvements de terre au niveau des différents terriers de rongeurs et sous le carbet, chez les insectes présents type fourmi Atta (fourmi manioc) ou termites).

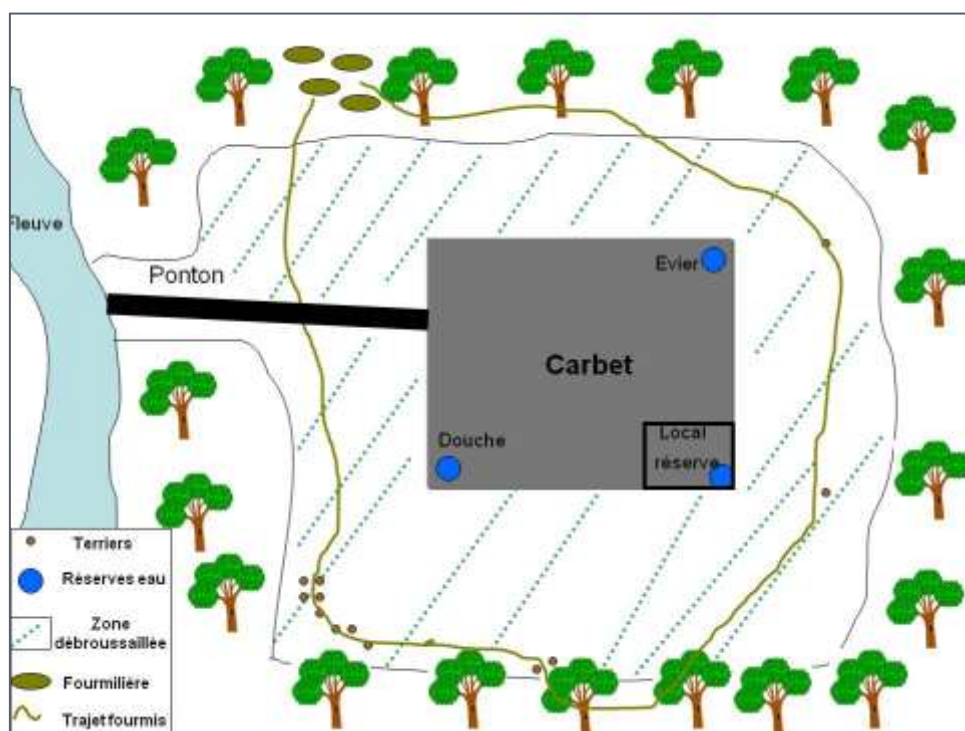


Figure 42. Schéma du Carbet de la Comté, août 2014. (Réalisation V. Pommier de Santi)

Le modèle d'exposition retenu avait été le suivant : passage de capybara réservoir jusqu'alors ignoré de *Coxiella burnetii* sur le site du carbet et excréation de selles contaminées sur le site, remise en suspension de matières fécales contaminées lors du passage du rotofil (débroussailleuse), et inhalation de la bactérie par 5 des personnels présents. Le carbet a été interdit d'accès et réouvert 2 mois plus tard avec, compte tenu des éléments, un certain nombre de précaution à respecter :

- le nettoyage du terrain avec un rotofil devra se faire en portant un masque FFP2 (disponible sur demande à la DIASS Guyane) et de préférence avec une tenue de travail de type combinaison ;
- La combinaison sera retirée en gardant le masque, mise dans un sac jetable puis lavée à 60°C ou plus ;
- l'herbe coupée ne sera pas ramassée ou alors uniquement avec port de masque et combinaison ;

- le sol du carbet sera nettoyé à l'eau (serpillière) afin d'éviter la remise en suspension de poussières.

Néanmoins, lors de l'ouverture, une équipe de la Marine est envoyé pour nettoyer le carbet avec les précautions susdites. Malheureusement, l'une des participantes, qui n'avait pas participé au débroussaillage, mais était resté dans le carbet à faire la cuisine, sans masque FFP2, a développé à son tour une fièvre Q. Peu de temps après on diagnostiquait une grossesse concomitante, ce qui a obligé la patiente à un traitement par cotrimoxazole tout au long de la grossesse.

Cette épidémie focalisée est riche d'enseignement à plusieurs niveau.

1. Elle met en évidence un nouvel animal réservoir potentiel dans la faune sauvage, le capybara (jusqu'alors seul le paresseux à 3 doigts avait été identifié)
2. Elle montre le taux d'attaque élevé (40%) en cas de facteur d'exposition commun, passage de la débroussailleuse dans un endroit contaminé avec nouveau cas chez la seule personne qui n'avait pas mis de masque lors de la réexposition, montrant alors l'efficacité probable du port du masque ffp2 pour prévenir cette contamination → recommandations aux jardiniers de Cayenne ?
3. Survenue de cas en dehors de l'île de Cayenne, en pleine zone forestière
4. Formes clinique variables alors qu'exposition équivalent à un même inoculum.
5. Montre à nouveau, comme sur la Montagne de Tigre, l'enjeu politique que la fermeture d'un site peut provoquer (Annexe 6), puisqu'ici, sans que les pressions ait été aussi importantes que sur l'autre site, le fait que ce lieu soit celui de villégiature de gradés de l'armée qui ne pouvaient plus profiter de leur résidence de week-end a quand même joué dans sa réouverture précoce.

10.3.2. Etude rétrospective sur la fièvre Q pédiatrique

La fièvre Q est dite rare chez l'enfant, et les publications sur le sujet peu nombreuses. En Guyane, les données sur le sujet sont inexistantes. Une étude a été initiée, mis en place par Simon Bessis, interne début 2017 à Saint Laurent du Maroni, et qui s'est intéressé à la fièvre Q chez les enfants en Guyane, en collaboration avec l'IPG et le CNR de Marseille. Les sérologies positives chez les enfants de moins de 18 ans ont été identifiées et les dossiers cliniques étudiés. L'analyse du tableau clinico-biologique ainsi que la répartition géographique des cas est en cours.

10.3.3. Comparaison de l'évolution de la fièvre Q aiguë traitée par macrolides vs. doxycycline

Au cours du 1^{er} semestre 2014, une rupture de stock nationale de doxycycline, le traitement de référence de la fièvre Q, a obligé à revoir le traitement des suspicions d'infection aiguë à *C. burnetii*. Après consultation du rapport du HCSP, il a été dé-

cidé de traité plutôt par macrolides ces patients, de façon à éviter de donner des fluoroquinolones à l'aveugle (Haut Conseil de la Santé Publique 2013). Ainsi sur une période de plusieurs mois, des patients ont été par macrolides, avant que ne paraisse la publication suggérant une résistance in vitro de la souche guyanaise de *Cb* à cette famille d'antibiotiques. Une étude a donc été mise en place pour voir s'il existait une évolution clinique et sérologique des patients qui avaient été traités exclusivement par macrolides. L'étude est actuellement en stand by, essentiellement pour des problèmes de perdus de vue et de récupération rétrospective de données concernant l'évolution des patients.

10.3.4. Projet d'études de séroprévalence

Des projets d'étude séroprévalence de la fièvre Q en Guyane sont en train de se greffer sur des projets existants avec des sérums potentiellement disponibles. EPI-ARBO est une enquête sur la séro-épidémiologie des arboviroses prioritaires en Guyane mise en place par le département d'épidémiologie de l'IPG, Claude Flamand et Camille Fritzell. Cette étude de séroprévalence vise à améliorer la connaissance de l'épidémiologie des principales arboviroses (Dengue, Chikungunya et Zika) circulant en Guyane. Des enquêteurs ont été déployés sur les 22 communes de Guyane afin de recueillir à la fois des prélèvements pour sérologie mais aussi des questionnaires auprès de 2 500 personnes âgées de 2 à 75 ans. ORPAL est une étude menée en 2015 par Maylis Douine Du CIC qui a abouti à la création d'une collection de 421 échantillons sanguins de sujets orpailleurs clandestins travaillant en Guyane (Douine, Musset et al. 2016, Douine 2017, Douine, Mosnier et al. 2017, Douine, Musset et al. 2017).

L'idée évoquée récemment est d'utiliser les prélèvements résiduels de ces deux études afin d'obtenir une idée de la séroprévalence de la fièvre Q dans différents types de population.

Divers projets et discussions ont d'ailleurs eu lieu en juin 2017 à l'occasion d'une rencontre organisée par l'ARS, et collaboration avec le CHAR, la CIRE Guyane, l'IPG et les FAG, de façon a élaboré ensemble des projets concernant l'étude et la prévention de la fièvre Q en Guyane (Annexes 7 & 7 bis).

10.3.5. Connaissance et perception des pneumopathies aiguës communautaires et de la fièvre Q par les médecins généralistes de Guyane

Vu l'incidence extrêmement élevée de la fièvre Q en Guyane, et la nécessité d'une prise en charge clinique, traitement et suivi appropriés, l'évaluation de la connaissance des médecins de ville était essentielle. Oriane Denis, interne en Médecine Générale, a donc décidé de consacrer sa thèse d'exercice à l'évaluation des connaissances et la perception des médecins généralistes de Guyane. Sur environ 150

médecins généralistes identifiés en Guyane, une cinquantaine a bien voulu répondre à son questionnaire. L'analyse est en cours.

10.4. Vulgarisation scientifique

Après les arbovirus, qui ont par lesquels a commencé la « Chronique néotropicale de Doc Lucho », dans le magazine une saison en Guyane, la 2^{ème} chronique dédiée à la vulgarisation médicale et scientifique a été consacrée à la fièvre Q en Guyane, toujours avec l'aide de Max Sibille, jeune illustrateur talentueux, qui, bien que plutôt habitué au format manga, n'hésite pas depuis 5 numéros à s'essayer à l'humour scientifique, dans la droite ligne de la chronique de Dédé la Science de Charlie hebdo (Epelboin and Sibille 2016).



Chronique néotropicale de **Doc Lucho**



La fièvre Q en Guyane : une bactérie qui n'a pas dévoilé tous ses secrets.

Qu'est-ce donc que cette satanée

fièvre Q, dont on nous rebat les oreilles à Cayenne ? Parce que si cette infection est retrouvée à peu près partout sur le globe terrestre, les particularités de la forme guyanaise sont uniques au monde. Alors essayons d'en savoir un peu plus sur cette fièvre mystérieuse.

???



D'OÙ VIEND CE NOM Q-RIEUX ?

Laissons de côté certains jeux de mots douteux faisant référence à l'échauffement anormal d'une partie intime du corps humain. L'énigmatique "Q" vient des Australiens : cette maladie a été décrite pour la première fois dans le

Queensland, région australe, dans les années 30. Le Q viendrait à la fois de *query* en anglais qui veut dire mystère, mais aussi de l'initiale de ladite région.

C'est une infection due à une bactérie appelée *Coxiella burnetii*, responsable d'une zoonose, c'est-à-dire une maladie transmise d'un animal vertébré à l'homme et cosmopolite, car rapportée dans la plupart des pays du monde.

LA FIÈVRE Q, ÇA FAIT QUOI ?

La fièvre Q est à l'origine d'une infection aiguë, avec fièvre élevée, douleurs diffuses, maux de tête, et atteinte des poumons (pneumopathie) caractérisée par toux, crachats, et/ou douleur dans la poitrine. Cette pneumopathie est confirmée à l'auscultation des poumons, puis à la radiographie du thorax. Elle se présente parfois sous la forme d'une fièvre dite "nue" et peut alors être confondue avec d'autres infections, telles que la dengue ou le paludisme. Le diagnostic repose sur la sérologie, c'est-à-dire la recherche des anticorps dans le sang développés par le patient pour se défendre contre la bactérie. Ces anticorps n'apparaissent cependant dans le sang que 10 à

21 jours après le début des symptômes, et le diagnostic n'est souvent confirmé qu'après la fin du traitement antibiotique qui repose sur la doxycycline pendant 3 semaines.

Si la phase aiguë de la fièvre Q évolue en général rapidement et favorablement, elle peut, dans de rares cas persister et donner après plusieurs mois une atteinte, une valve du cœur dite endocardite, réalisant une fièvre Q chronique. C'est pourquoi les patients ayant fait une fièvre Q sont suivis avec des prises de sang pendant au moins un an qui permettent de vérifier la décroissance progressive des anticorps. Ils bénéficient d'une échographie cardiaque à la recherche d'une anomalie des valves qui favoriserait la persistance de la bactérie.

QU'EST CE QU'ELLE A DE SI SPÉCIAL LA FIÈVRE Q DE LAGWIYANN' ?

Dans le reste du monde, cette maladie ne présente plus beaucoup de mystères. Elle circule chez un certain nombre d'animaux sauvages et domestiques tels que les ovins et les bovins, chez qui elle provoque avortements et décès précoces.

Les humains en contact avec ces animaux comme les agriculteurs, vétérinaires, personnels d'abattoirs, sont les plus exposés.

En Guyane, la fièvre Q présente des caractéristiques bien particulières qui la rendent unique au monde. Tout d'abord, elle est beaucoup plus fréquente : sur l'île de Cayenne, le taux d'incidence (le nombre de nouveaux cas chaque année par habitant) est le plus élevé au monde, 100 à 500 fois plus





importante qu'en métropole. Elle est dite endémique, c'est-à-dire que des cas surviennent de façon régulière toute l'année, avec un pic au début de la saison des pluies. L'une des principales inconnues à l'équation est la voie par laquelle les malades contractent la maladie, car ceux-ci ne rapportent généralement pas de contact avec du bétail. La recherche de la bactérie dans différentes familles de vertébrés, domestiques (bétail, chiens, chats) ou sauvages

(oiseaux, chauves-souris, mammifères terrestres), n'a pas permis d'identifier un réservoir animal sérieux de la maladie. Récemment, à l'occasion d'une enquête autour d'une épidémie de fièvre Q sur la montagne du Tigre à Cayenne, un paresseux à trois doigts mort a été trouvé porteur de la bactérie.

ENFIN UNE PISTE ?

En tout cas, plusieurs publications ont rapidement affirmé que le paresseux était "le" réservoir de la maladie à Cayenne. D'ail-

leurs, l'interrogatoire des patients ayant contracté cette infection à la montagne du Tigre tigre montrait qu'ils avaient plus souvent fait des câlins à un paresseux que ceux qui ne l'avaient pas attrapé. Cependant, là où le bât blesse, c'est que d'autres paresseux ont été prélevés et analysés : rien!!! Puis quand l'on interroge les dizaines de patients qui attrapent cette maladie chaque année dans la région, la grande majorité n'a jamais approché, de près ou de loin, cette sympathique bestiole. Cette découverte ne permet donc pas encore d'incriminer de façon formelle ce mammifère arboricole dans l'endémie cayennaise.

Enfin, certaines caractéristiques communes ont été retrouvées chez les patients qui avaient contracté l'infection vive à proximité de forêt, voir des animaux sauvages depuis chez soi, se trouver à proximité de chantiers (poussières), et faire de l'entretien d'espaces verts (débroussaillage).



QU'EN EST-IL DES PAYS ALENTOURS ?

Un dernier mystère, mais non des moindres: la plupart des cas sont diagnostiqués à Cayenne et ses alentours, tandis que le reste du département semble indemne de cette infection. De même, malgré le taux d'incidence très élevé en Guyane, cette maladie n'est paradoxalement pas rapportée par les pays voisins comme le Suriname, le Guyana et dans les états amazoniens du Brésil. Étrange, on a du mal à croire que nos bactéries s'arrêtent aux frontières. Ainsi, il est difficile de savoir si l'écosystème de l'île de Cayenne est propice au développement de la bactérie ou bien si le diagnostic n'est pas porté ailleurs, faute de connaissance, ou faute de moyens diagnostics.

Au final, la fièvre Q n'a pas encore dévoilé en 2016 tous ses mystères, il reste donc du pain sur la planche en perspective pour les médecins et chercheurs. Alors avis à la population, on a besoin de nouveaux cas!

Texte: Loïc Epelboin, médecin infectiologue, Centre Hospitalier de Cayenne
Illustrations: Max Sibille



11. NOTION D'ÉMERGENCE ET COMPARAISON DE DEUX EPIDEMIOLOGIES DIFFERENTES

11.1. Qu'est ce que l'émergence en infectiologie?

Le terme d'émergence est un concept à la mode, et cette notion est souvent utilisée à l'heure actuelle en pathologie humaine ou animale. Néanmoins, ce concept n'a rien de nouveau puisqu'il était déjà évoqué, sans être cité, par Charles Nicolle en 1933 (voir l'épigraphe) (Nicolle 1933). Si l'on cherche l'origine récente de cette dénomination, il faut prendre les travaux de Steven Morse et de Fred Murphy, aux Etats-Unis, qui introduisirent le concept au cours des années 90, dans le cadre de l'apparition de la maladie de Lyme et de la légionellose (Chastel 2000). Actuellement, les termes de « maladie émergente » et de « maladie ré-émergente » sont utilisés pour qualifier de nombreuses maladies, souvent à bon escient, mais parfois de façon abusive.

Il existe de nombreuses définitions de l'émergence, des maladies infectieuses émergentes et des zoonoses émergentes, dont nous ne citerons que les plus récentes :

Selon la revue *Emerging Infectious Diseases*, revue américaine associée aux Centers for Diseases Control (CDC) d'Atlanta (USA) : « Les maladies infectieuses émergentes sont des maladies infectieuses dont l'incidence chez l'Homme a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui menace d'augmenter dans un avenir proche ». Il peut s'agir:

- De nouvelles infections résultant de changements ou d'évolution des organismes existants
- D'infections connues se propageant à de nouvelles zones géographiques ou populations
- D'infections précédemment non reconnues apparaissant dans les zones en transition écologique
- D'anciennes infections survenant en raison de la résistance antimicrobienne dans des agents connus ou des pannes dans les mesures de santé publique.

Selon l'OMS : Une maladie émergente est celle qui est apparue dans une population pour la première fois, ou qui a déjà existé, mais qu'elle augmente rapidement en fonction de l'incidence ou de la répartition géographique. (http://www.who.int/topics/emerging_diseases/en/)

Selon le HCSP, qui se réfère à la définition adoptée par la Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (CP-MIE) (ministère de la Recherche,

2006) : une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux – ou présumé infectieux – inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie), touchant l'homme, l'animal ou les deux (Haut Conseil de la santé publique 2011). Il peut s'agir :

- d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée ;
- d'une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné.

Elle peut résulter d'une modification qualitative ou quantitative des caractéristiques de l'agent infectieux, de la population touchée ou de son environnement. Elle souligne quelques constantes de ces maladies : augmentation, souvent assez brutale, de l'incidence dans le temps et/ou l'espace, conditions d'expansion modifiées, et incertitude quant à l'ampleur du phénomène. Son importance peut en effet être très variable, depuis des phénomènes concernant un faible nombre de cas localisés qui s'estompent en un temps relativement court, jusqu'à des phénomènes de grande ampleur s'étendant sur plusieurs territoires et jusqu'à l'échelle de la planète (pandémie), parfois en peu de temps.

« L'émergence ou la réémergence d'une infection découle d'une interaction complexe entre des facteurs liés aux agents infectieux, parfois à un ou plusieurs vecteurs, à leurs hôtes (animal ou humain) et à l'environnement dans lequel évoluent et s'adaptent tous ces êtres vivants. D'emblée la notion a mis en avant l'aspect anthropique des mécanismes de l'émergence. L'homme, principal acteur, est exposé, d'une part, en raison de l'augmentation de sa susceptibilité à certains agents infectieux due à une altération temporaire ou prolongée de ses moyens de défense (immunodépression, techniques invasives, matériel étranger implanté, etc.), et d'autre part, du fait de modifications de ses comportements et modes de vie (sexualité plus ouverte, usage de drogues par voie veineuse, majoration des voyages, etc.). Les facteurs favorisant de types environnementaux peuvent être physiques (déforestation, changements climatiques, habitudes agricoles, etc.), entraînant un déséquilibre des écosystèmes, socio-économiques (guerres, déplacements massifs, urbanisation, industrialisation, etc.), et/ou organisationnels avec défaillance des structures et des conditions sanitaires » (Haut Conseil de la santé publique 2011).

11.2. Zoonoses, biodiversité et émergence en Amazonie ?

La consultation conjointe OMS / FAO / OIE sur les maladies zoonotiques émergentes tenue à Genève du 3 au 5 mai 2004 a défini une zoonose émergente comme «une zoonose nouvellement reconnue ou avec une évolution nouvelle, ou qui s'est déjà produite, mais qui montre une augmentation de l'incidence ou expansion à l'échelle géographique, de l'hôte du vecteur. De nombreux facteurs peuvent conduire

à l'émergence de maladies zoonotiques. Les changements environnementaux, la démographie humaine et animale, les changements de pathogènes et les changements dans les pratiques agricoles sont quelques-uns d'entre eux. Les facteurs sociaux et culturels tels que les habitudes alimentaires et les croyances religieuses jouent également un rôle ».

Bien que la plupart des pandémies soient des zoonoses, la plupart des zoonoses ne causent pas de pandémies. Le schéma suivant montre comment la transmission de l'infection et l'amplification chez l'humain (rouge vif) survient après qu'un pathogène provenant de la faune sauvage (rose) passe au bétail et provoque une épidémie (vert clair) ce qui augmente la capacité de transmission des agents pathogènes aux humains (Figure 43) (Karesh, Dobson et al. 2012).

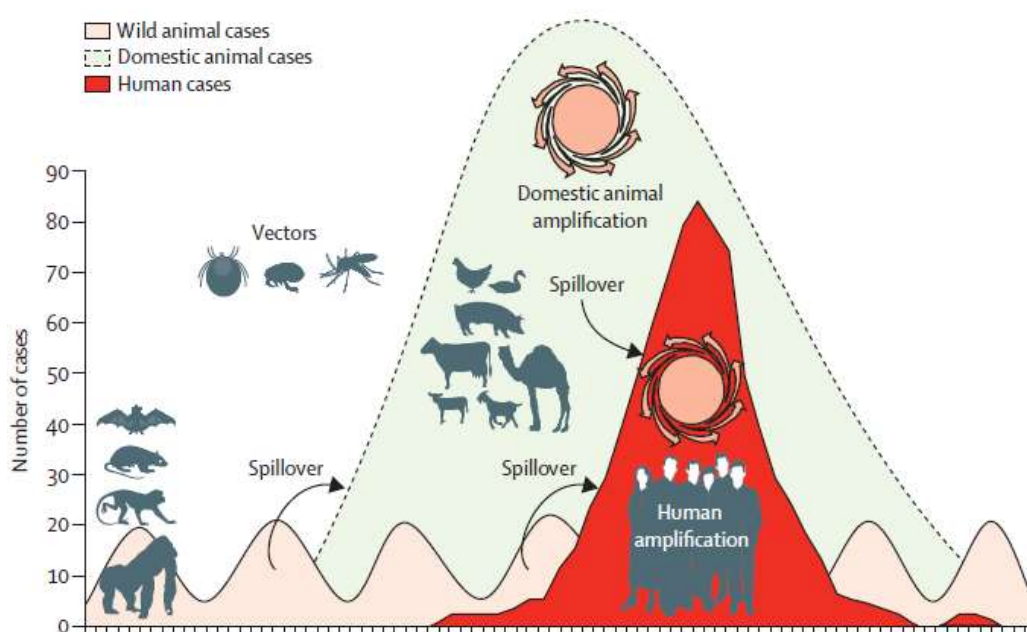


Figure 43. Représentation de l'histoire naturelle d'une zoonose

Il existe un grand nombre de publications concernant les zoonoses émergentes et les risques associés à la biodiversité. Bien que la plupart des publications soient focalisées sur l'émergence virale, le schéma publié dans une étude publiée dans nature et étudiant les tendances globales des maladies infectieuses émergentes montre les infections bactériennes et les zoonoses issues de la faune sauvage occupent une part importantes des maladies infectieuses émergentes (Figure 44) (Jones, Patel et al. 2008).

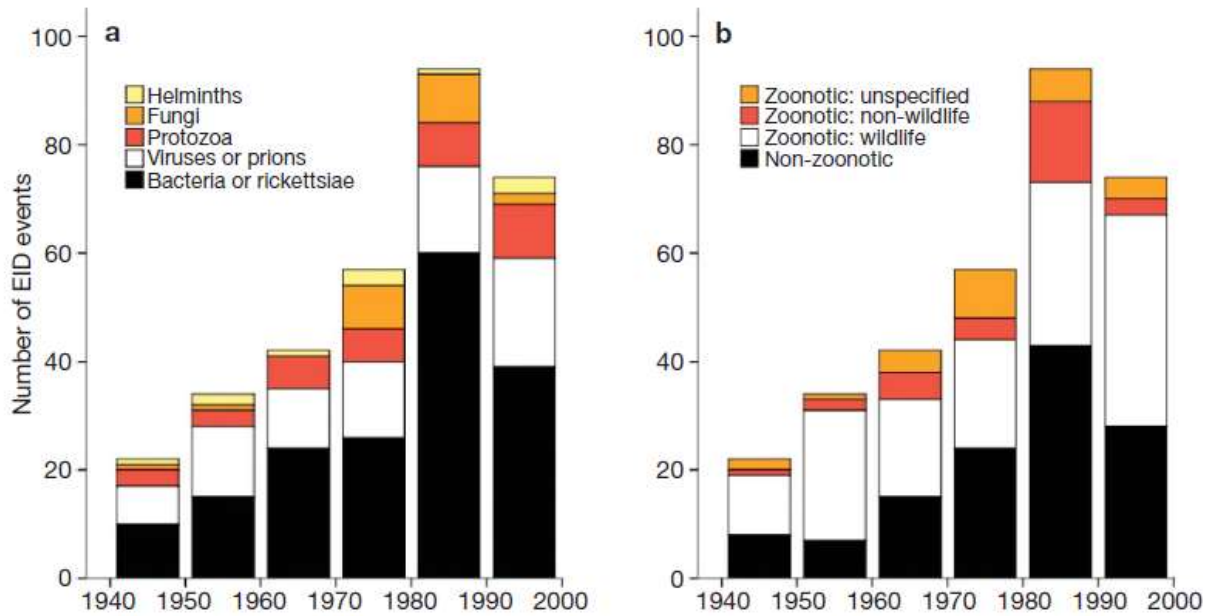


Figure 44. Nombre de maladies infectieuses émergentes (MIE) par décade
 Les MIE sont réparties soit par type de pathogène (a) soit par type de transmission (b)

Dans cette même étude, des cartes représentant le risque de survenue de MIE ne semblent pas spécialement incriminer l'Amérique Latine en dehors des maladies à transmission vectorielle (Figure 45).

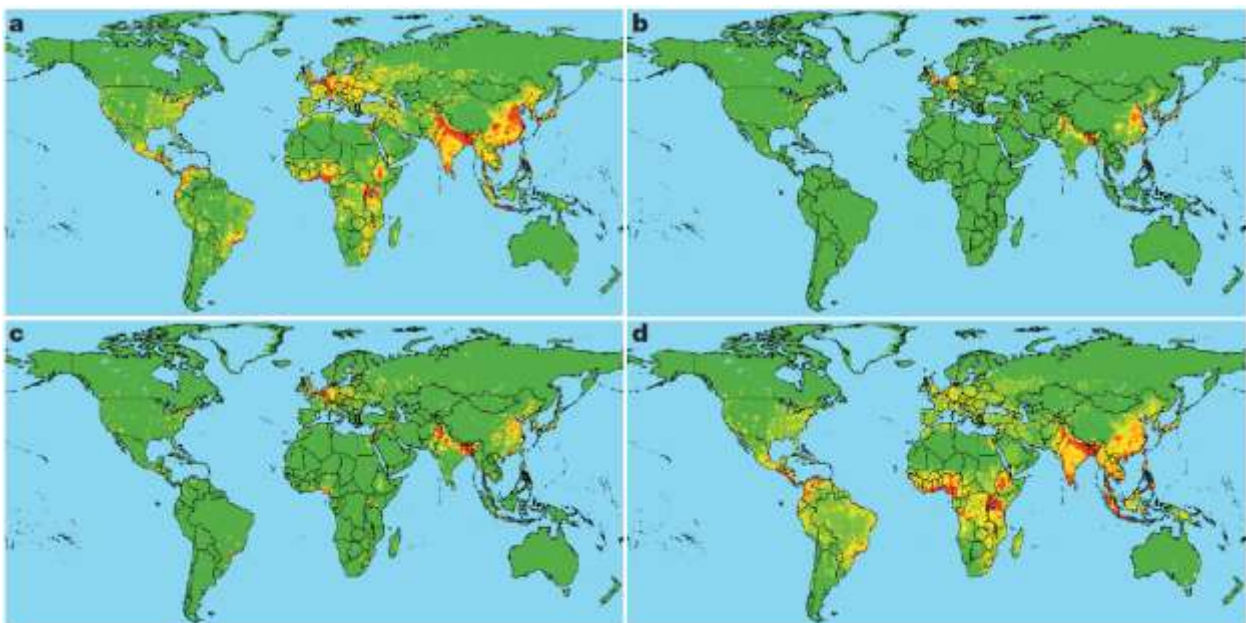


Figure 45. Distribution globale du risque relatif d'une MIE

Les cartes sont réparties pour les MIE causées : a. par des agents pathogènes zoonotiques de la faune sauvage, b, des agents pathogènes zoonotiques issus de la faune non sauvage, c, des agents pathogènes résistant aux anti-infectieux et d, des agents pathogènes à transmission vectorielle. Le risque relatif est représenté par une échelle linéaire du vert (valeurs inférieures) au rouge (valeurs plus élevées).

Partant du principe que la plupart des maladies infectieuses émergentes sont d'origine zoonotique, une étude publiée dans la revue Nature, a examiné les virus portés par des mammifères, tels que les chauves-souris, les singes et les rongeurs, et ont observé comment ils interagissent avec les humains dans différentes régions du monde (Figure 46) (Olival, Hosseini et al. 2017). Le modèle construit à partir du nombre de virus infectant une espèce donnée et la proportion à potentiel zoonotique a abouti à présenter l'Amérique latine, et en particulier la région amazonienne comme le principal futur foyer de futures pandémies mondiales

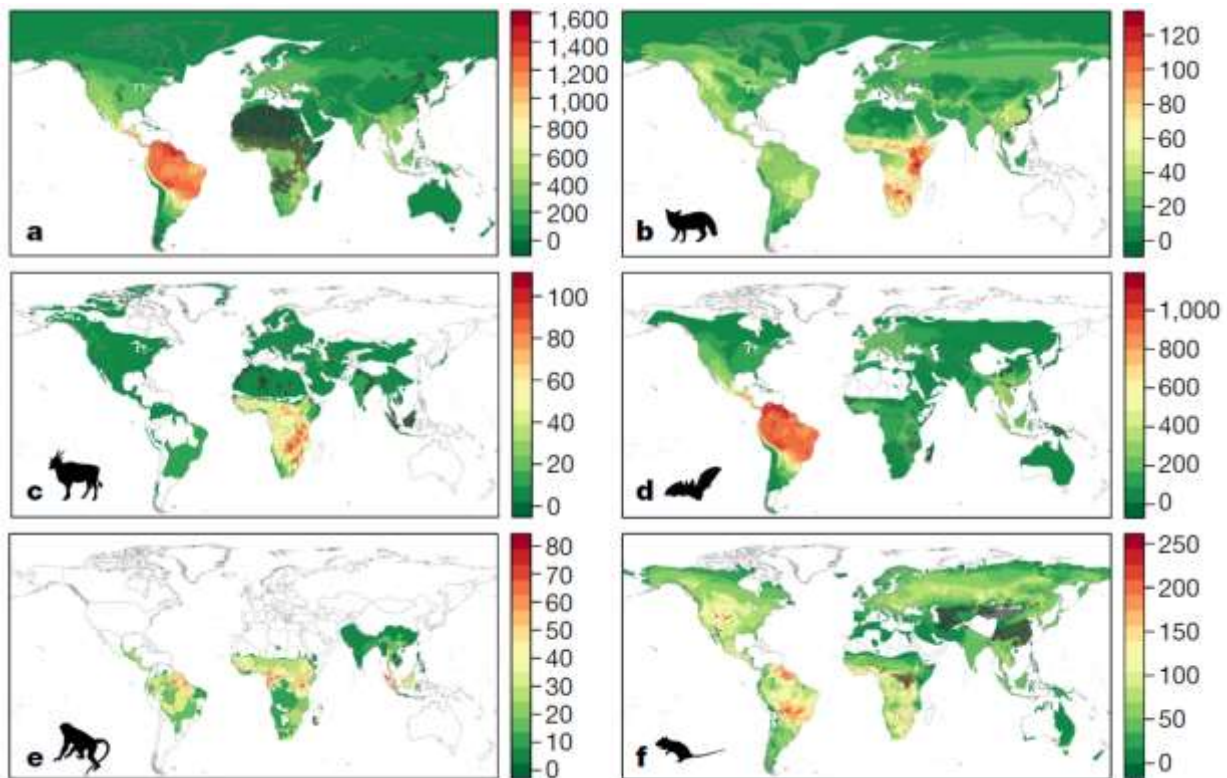


Figure 46. Distribution globale du nombre prédictif de "zoonoses manquantes" par ordre

Les couleurs plus chaudes mettent l'accent sur les zones prédites pour la plus grande probabilité de découvrir de nouveaux virus zoonotiques. A, Tous les mammifères sauvages (n = 584 espèces incluses dans le modèle le mieux adapté). B, Carnivores (ordre des carnivores, n = 55). C, Artiodactyles (ordre Cetartiodactyla, n = 70). D, Chauves-souris (ordre Chiroptera, n = 157). Et, Primates (ordre Primates, n = 73). F, les rongeurs (ordre Rodentia, n = 183). Les régions hachurées représentent des zones où les prédictions des modèles s'écartent systématiquement pour l'assemblage d'espèces dans cette cellule de grille. La leptospirose et la fièvre Q en Guyane : des maladies infectieuses émergentes ?

11.2.1. La leptospirose et la fièvre Q, des maladies infectieuses émergentes ou réémergentes en France métropolitaine ?

La leptospirose comme la fièvre, sont comme nous l'avons vu précédemment considérées comme émergentes dans le monde et en France métropolitaine. Ainsi dans l'éditorial du BEH consacré à la leptospirose dans les DOM-TOM, intitulé « la leptospirose : une maladie émergente ou un problème émergent ? », Eric bertherat s'interroge sur la véritable émergence (Bertherat 2017). « Plus surprenante est la situation de la France métropolitaine, où l'incidence de la leptospirose au cours des

deux dernières années a atteint 1 cas pour 100 000 habitants, incidence la plus élevée depuis 1920. Malgré la vaccination des personnes professionnellement exposées, une spécificité française, les égoutiers, vétérinaires et autres plongeurs en eau douce continuent à fournir leur contingent de cas. Mais au-delà, l'augmentation de l'incidence rapportée est bien réelle. Faut-il y voir l'effet du "changement climatique", du développement des activités de loisir ou tout simplement d'une meilleure surveillance épidémiologique ? Il est encore prématuré pour le dire. [...] À l'échelle du territoire français comme de la planète, il est donc difficile d'affirmer que la leptospirose est une maladie émergente, mais c'est incontestablement un problème de santé publique qui émerge ».

De même, si l'on en croit les articles issus du CNR de Marseille, la fièvre Q est également une maladie émergente ou plutôt ré-émergente en France avec un nombre croissant de cas diagnostiqués, ainsi qu'une proportion croissante de positifs parmi les prélèvements reçus (Frankel, Richet et al. 2011). Ainsi, un chapitre de l'article publié dans *Emerging Infectious Diseases* est intitulé réémergence, mais cette notion n'est finalement pas vraiment discutée. L'hypothèse d'une plus grande capacité diagnostique est écartée et cette augmentation d'incidence n'est pas décrite comme un plus grand nombre d'épidémies aboutissant à une augmentation l'incidence globale. Un autre article, pourtant ancien, s'interroge sur la caractère émergent ou réémergent de la fièvre « Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? » (Arricau-Bouvery and Rodolakis 2005). Ils offrent une analyse intéressante de la situation. Ils affirment en effet que le nombre de publications d'épidémies, d'études rétrospectives, de cas isolés ou de manifestations cliniques inhabituelles a augmenté depuis 1999. Toutefois, pour eux, la fièvre Q ne peut pas être définie comme une zoonose émergente. Cette impression de réémergence s'expliquerait par l'amélioration du diagnostic pour lequel les tests sérologiques et la PCR permettent une détection précise des troupeaux infectés ou une vigilance accrue des praticiens devant un tableau fébrile inexpliqué. La forte prévalence de la fièvre Q aiguë en France pourrait refléter une vigilance accrue des cliniciens, même si la déclaration obligatoire de la fièvre Q par les médecins, les vétérinaires et les laboratoires n'existe pas en France, contrairement à d'autres pays d'Europe. Ils en concluent même que cela montre les limites de la déclaration obligatoire.

Il semble ainsi que l'on puisse difficilement parler de zoonoses émergentes ou ré-émergentes pour la leptospirose en Europe, mais plutôt d'une sensibilisation et d'une connaissance accrue par les médecins et vétérinaires aboutissant à des recherches plus systématiques de ces pathogènes en cas de fièvre inexpliquée. Il paraît pour l'instant difficile d'incriminer le réchauffement climatique ou une modification du réservoir que représente la faune sauvage.

11.2.2. La leptospirose et la fièvre Q, des maladies infectieuses émergentes en région Amazonienne?

11.2.2.1. Quels points communs?

L'épidémiologie respective de la leptospirose et de la fièvre Q présente un certain nombre de points communs. Il s'agit pour toutes les deux de zoonose ubiquitaires trouvées pratiquement partout dans le monde. Ce sont deux infections bactériennes à développement intracellulaire dont le diagnostic microbiologique n'est pas forcément aisé, et nécessitant une certaine technologie pour le diagnostic microbiologique de routine. Ce sont deux infections bactériennes à présentation clinico-biologique potentiellement similaire, souvent un syndrome polyalgique fébrile, des céphalées et à la biologie, un syndrome inflammatoire accompagné d'une thrombopénie fréquente et d'une hypertransaminasémie. Néanmoins, la leptospirose représente un risque infectieux immédiat avec mise en jeu du pronostic vital plutôt à la phase aiguë, alors que toute la gravité de la fièvre Q réside plutôt dans sa forme focale persistante ou chronique. Elles ont toutes les deux des cycles épidémiologiques impliquant à la fois une faune domestique, en particulier le bétail, et une faune sauvage relativement vaste et variée. L'homme s'infecte généralement par le biais d'activités en rapport avec le bétail, même si d'autres modes sont possibles.

La comparaison cependant s'arrête là. En Guyane, elles ont été rapportées pour la première fois au cours de la première moitié du 20^{ième} siècle par le même homme, Hervé Floch, premier directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane et des territoires de l'Inini, mais ont suscité par la suite un intérêt variable par la suite (Floch, Taillefer-Grimaldi et al. 1946, Floch 1957).

11.2.2.2. La leptospirose : une fausse émergence ?

La leptospirose a fait l'objet d'un certains nombres de cas cliniques et petite série entre en 1939 et 1995 et a été pendant un moment sous le feu des projecteurs avant de tomber aux oubliettes. Ainsi avant les articles réalisés ces deux dernières années, on considérait la leptospirose comme anecdotique, contrairement aux Antilles où la maladie est fréquente et est un véritable enjeu de santé publique. Il est amusant de constater que cette répartition n'a pas toujours été ainsi et que des assertions remontant à plusieurs dizaines d'années ont été émises par d'illustres prédécesseurs concernant la leptospirose en Guyane dans un sens bien différent.

En 1940, Floch et al écrivaient : « la spirochétose ictéro-hémorragique n'avait pas encore été authentifiée en Guyane, aussi n'y songeait-on pratiquement pas (Floch, Goerger et al. 1940). La spirochétose ictérigène n'est certainement pas rare en Guyane ; [elle] a une importance primordiale en Guyane du fait du diagnostic différentiel qui est à faire avec la fièvre jaune [...]. L'affection est grave et certainement à mortalité élevée en Guyane, où elle est loin d'être rare. ». Quatorze ans plus tard, en 1954, Floch et al écrivaient : « les leptospiroses sont donc des affections relativement fréquentes en Guyane française où elles semblent plus communes que

dans les autres régions de la zone caraïbe, mais vraisemblablement uniquement parce qu'elles y sont plus étudiées depuis de nombreuses années » (Floch and Raba 1954). Cette assertion relue un demi-siècle plus tard, confirme que la connaissance de cette infection est directement liée à l'intérêt qu'y porte la communauté médicale et aux moyens diagnostiques disponibles. En 2016, la leptospirose est désormais un problème de santé publique majeur dans les Antilles françaises où elle a fait depuis moins de 10 ans l'objet d'études et de développements techniques locaux, alors qu'elle est toujours considérée comme anecdotique en Guyane où peu de moyens lui sont encore affectés. En 1965, Duchassin et al écrivaient à leur tour : « Au regard de l'intense pullulation [du rat...], on s'étonne que l'incidence de la leptospirose humaine dans ce territoire apparaisse si faible. On peut penser que la fréquence des cas est plus grande qu'il n'apparaît. Un dépistage systématique de la maladie leptospirosique sous tous les aspects majeurs et mineurs jusqu'à la recherche d'agglutinines chez le sujets sains pourrait modifier considérablement nos vues actuelles » (Duchassin, Lataste-Dorolle et al. 1965). Et Mailloux et al du CNRL de surrenchérir en 1973 : « Les diagnostics biologiques demandés [au CNR] proviennent en majeure partie des services de réanimation et soins intensifs en médecine des hôpitaux [...]. Nous ne recevons pratiquement pas de prélèvements des dispensaires, centres de santé, médecins praticiens. Notre statistique est donc faussée à la base : en effet, les leptospiroses « mineures » échappent complètement au diagnostic biologique. » (Mailloux 1973). Respectivement, cinquante et trente ans plus tard, ces constats sont toujours vrais et les recommandations de ces chercheurs n'ont toujours pas été suivies d'effet, et les mêmes propositions sont actuellement remises à l'ordre du jour.

Il reste ainsi de nombreuses inconnues concernant la leptospirose en Guyane. En, effet, la véritable incidence n'est pas connue, pas plus que la véritable répartition des sérogroupes, en particulier *Icterohaemorrhagiae*, qui est celui contre lequel est dirigé le vaccin Spirolept®. Ainsi, la vaccination anti-leptospirose n'est pour l'instant pas recommandée dans les professions à risque en Guyane, mais cela pourrait être modifié suite aux études récentes montrant une implication de plus de 30 % de ce séro groupe. Les facteurs de risque spécifiques ne sont pas spécialement connus. Les études sur la leptospirose dans l'environnement et dans la faune animale sont inexistantes en Guyane. Néanmoins, il existe de très nombreuses publications concernant la leptospirose chez les animaux domestiques, notamment le bétail et les animaux sauvages. Si les études locales n'existent pas, une grande partie des mammifères trouvés en Guyane, ont été identifiés comme porteurs d'anticorps dirigés contre cette pathologie (Petrakovsky, Bianchi et al. 2014). L'incidence réelle de la maladie n'est pas connue et il est tentant de chercher à mettre en place une étude similaire à celle menée aux Antilles de façon à connaître le fardeau réel que représente cette zoonose en Guyane. Sa présentation semble d'ailleurs un peu différente que ce que décrit avec une prédominance de formes pulmonaires (Epelboin, Le Turnier et al. 2017).

Ainsi la thématique de la leptospirose, longtemps délaissée, mérite désormais vraiment que l'on s'intéresse à elle et de nombreuses études et nombreux travaux sont à mettre en, place, comme évoqué dans le chapitre travaux en cours, et comme

suggéré lors du séminaire sur la leptospirose, organisé conjointement par la CIRE Antilles Guyane et le CHAR en septembre 2016 (annexe X).

Néanmoins, si cette zoonose mérite localement plus d'investigations, pour engranger de la connaissance et favoriser la prévention et le soin de cette pathologie, il ne semble pas que l'on puisse réellement parler de pathologie émergente ou ré-émergente (annexe X).

Ainsi, selon Toma et Thiry, toute maladie due à un agent « d'apparition nouvelle » ne mérite pas, *ipso facto*, le qualificatif d'émergente; ce qui fait l'émergence, ce n'est pas la nouveauté en soi, mais l'augmentation de l'incidence (Toma and Thiry 2003). Selon ces auteurs « nouvelle » maladie peut correspondre à l'une des trois situations suivantes :

- ✓ **Une maladie dont la cause (l'agent pathogène, si elle est transmissible) est effectivement nouvelle, c'est-à-dire n'existait pas antérieurement. Si cette maladie n'est constatée qu'épisodiquement, elle ne devrait mériter que le qualificatif de nouvelle maladie, mais pas celui de maladie émergente** qui implique l'idée d'une incidence croissante et d'une réussite émergentielle. L'apparition d'un nouvel agent pathogène ne provoque donc pas dans tous les cas une maladie émergente.
- ✓ **Une maladie dont la cause n'est pas nouvelle mais qui est simplement nouvellement reconnue. Comme dans le cas précédent, et a fortiori, ce cas non plus ne correspond pas à une maladie émergente si l'incidence demeure faible.** Ainsi, l'infection à virus Hendra correspond à un agent pathogène nouvellement identifié, existant probablement depuis longtemps puisque en moyenne 42% de diverses espèces de chauves-souris frugivores en Australie hébergent des anticorps reconnaissant ce virus, mais ne mérite pas le qualificatif de maladie émergente car depuis sa première manifestation clinique en 1994, seuls deux foyers de maladie de l'Homme et du cheval ont été identifiés (Mackenzie 1999) ;
- ✓ **Une maladie dont la cause est réellement nouvelle, ou simplement nouvellement reconnue, et dont l'incidence augmente. Seul ce dernier cas correspond réellement à une maladie émergente.** Une « maladie dont l'agent responsable est nouvellement identifié alors qu'elle était déjà largement répandue » n'a pas droit, automatiquement, à l'appellation de maladie émergente : il s'agit simplement d'une maladie dont l'agent pathogène est récemment identifié ce qui, bien souvent, facilite le diagnostic de la maladie correspondante et, par suite, risque d'entraîner un biais d'accroissement artificiel de son incidence à cause d'une meilleure reconnaissance et non pas d'une augmentation réelle de l'incidence.

Ils proposent donc la définition suivante : une maladie émergente est une « maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie ». A partir de cette définition, il est

possible d'en déduire une proposition de maladie ré-émergente. Une maladie ré-émergente est une « maladie qui a déjà été émergente et qui le redevient ».

Ils recommandent enfin, avant d'utiliser l'expression « maladie émergente » pour une maladie, de toujours essayer de vérifier si l'augmentation apparente de l'incidence de cette maladie n'est pas simplement due:

- À l'amélioration des outils de diagnostic et de dépistage de cette maladie au cours des dernières années,
- Ou/et à l'amélioration des modalités de son épidémiosurveillance (par exemple, création d'un réseau d'épidémiosurveillance),
- Ou/et au développement de sa médiatisation.

2. Dans la mesure du possible, réserver l'usage de l'expression « maladie émergente » à des maladies pour lesquelles l'augmentation réelle de l'incidence s'est faite de manière « inhabituelle ».

3. Ne jamais utiliser l'expression « maladie émergente » (ou « maladie ré-émergente ») sans préciser les caractéristiques de temps et d'espace correspondant à cette émergence (ou réémergence).

Ainsi, malgré une courbe ascendante extrêmement impressionnante entre 2012 et 2015, ayant d'ailleurs fait passer la Guyane dans les régions du monde à incidence élevée, il est probable que la leptospirose ait toujours été présente en Guyane avec une incidence importante. On ne constate aucun changement climatique ou comportemental ou écologique qui pourrait expliquer une telle modification de la courbe épidémiologique. La leptospirose passait certainement inaperçue faute de moyens diagnostiques et de par les nombreuses autres pathologies à présentation identique existant ici : paludisme à *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, arboviroses diverses, des plus fréquentes, les dengues, en passant par les plus graves, la fièvre jaune, dont la présentation ultime un syndrome ictéro-hémorragique, est proche de la maladie de Weil, au plus inaperçue, Tonate et Mayaro virus, sans compter les épidémiques passagères, chikungunya et zika (Heraud, Hommel et al. 1999, Epelboin, Boullé et al. 2013, Epelboin, Douine et al. 2016, Bonifay, Epelboin et al. 2017, Mutricy, Epelboin et al. 2017, Mutricy, Epelboin et al. 2017). On compte bien entendu également la fièvre Q mais aussi les salmonelloses majeures typhoïde et paratyphoïde, et la toxoplasmose amazonienne, qui peuvent donner des tableaux proches, sans compter des infections bactériennes cosmopolites, digestives ou urinaires, à présentation proche (Ajzenberg, Carme et al. 2007).

Si l'augmentation récente et massive de l'incidence de la leptospirose en Guyane est probablement multifactorielle, 2 principales raisons prédominent. En effet, de nouveaux moyens diagnostics ont été mis à disposition et notamment l'EIA IgM disponible à l'IPG depuis 2012, à la fois plus rapidement disponible et beaucoup plus sensible que le MAT. De plus la disponibilité, même avec un décalage, de la PCR par le biais des labos privés a du jouer dans le même sens. En outre, ce phénomène s'accompagne d'un phénomène de cercle vertueux, qui accompagne toute mise en évidence d'une nouvelle maladie ou supposée comme telle, une fausse émergence,. En effet, les cliniciens se sensibilisent progressivement à force de voir

des cas, ils prescrivent donc plus régulièrement le test, et ainsi de suite : le tour est joué.

11.2.2.3. La fièvre Q :: a true emerging infectious disease ?

Si les premières descriptions de la fièvre Q chez l'animal et l'homme remontent aux années 50, contrairement à la leptospirose, il ne s'est plus rien passé pendant plus de 40 ans. En effet entre 1957 et 1998, aucune publication n'est identifiée. Il semble légitime de parler d'émergence à bien des égards en ce qui concerne la fièvre Q en Guyane.

Tout d'abord des études sérologiques ont clairement montré une augmentation de l'incidence étudiée de façon rétrospective sur des collections biologiques, montrant une incidence encore jamais atteinte dans le monde. Depuis les dernières publications datant du milieu des années 2000, l'absence de veille sanitaire systématique a empêché un suivi des variations de cette incidence, mais le quotidien en clinique ne semble pas démontrer une diminution du nombre de cas, bien au contraire. Un travail est à faire au niveau du laboratoire de l'IPG qui réalise une partie des tests diagnostiques pour voir quelle est la tendance dans leur laboratoire sur ces dernières années. En outre l'étude présentée plus haut permet de montrer que non seulement l'incidence de la fièvre Q aiguë est élevée, mais également la forme focale persistante, quelles que soient les différends concernant la définition de cas. Si on ne peut pas parler de formes cliniques plus graves à proprement parler, que les formes aiguës de métropole, avec un nombre réduit de PAC à *Cb* hospitalisées en réanimation, on constate une réaction immunologique beaucoup plus importante et prolongée.

La question du réservoir en Guyane reste encore opaque. Si un portage de la bactérie a pu être démontré chez 2 espèces (le paresseux à trois doigts (1 seul individu) et le cabiai), cela n'explique pas pour l'instant la densité. Les chauves-souris restent fortement marquées dans l'esprit des Guyanais comme étant associées à la fièvre Q, alors qu'aucun prélèvement n'a jamais mis en évidence de portage de la bactérie par ces mammifères volants. De plus, une autre des particularités de la fièvre guyanaise serait l'absence de potentialisation de l'infection par un passage par le réservoir des animaux domestiques comme cela est habituellement le cas dans les zoonoses, et le cas pour la fièvre Q en métropole. Il est fort probable qu'une ou plusieurs espèces, y compris celles dont on vient de parler, excrète via les fèces des spores contagieuses et résistantes dans l'environnement que l'être humain va alors inhaler à l'occasion de mise en suspicion de particules. Ce sont ces situations de mise en suspension des particules infectantes qui vont correspondre à une partie des facteurs de risque mis en évidence : proximité des chantiers de construction, passage de débroussailleuse, en début de saison sèche quand les pluies cessent et que le sol et l'atmosphère ne sont plus nettoyées par les pluies répétées et peuvent alors s'aérosoliser facilement. Cependant il reste des mystères à bien des égards concernant les fameux facteurs de risque liés à cette pathologie.

Étonnamment, deux études successives ont montré que la population d'expatriés français ou métropolitains selon comment on veut les appeler, suivies de la population créole guyanaise, étaient plus fréquemment infectées que les personnes d'autres communautés de Guyane. Cela se remarque d'autant plus au quotidien, que tout mauvais esprit mis à part, la patientèle classique de l'infectiologue, associée aux pathologies de type VIH/Sida, tuberculose et autres maladies de la précarité, est plutôt originaire des classes sociales et des couches ethniques et géographiques les plus défavorisées. Or dans le contexte guyanais, cette prédominance de « métros » et de « créoles » vient bouleverser les schémas habituels. Les explications à cette prédominance ethnique ne sont pas évidentes. L'explication la plus probable est une explication géographique puisque ce sont ces groupes culturels que l'on retrouve de façon prédominante à Rémire-Montjoly où se concentrent la majorité des cas. Une autre explication peu convaincante serait une absence d'immunité chez ces populations plus récemment arrivées en Guyane, puisque la fièvre Q serait une maladie immunisante, mais cette explication à ses limites, notamment le fait que la maladie touche peu d'autres populations fraîchement arrivées : Haïtiens, Brésiliens, Dominicains...

Cette concentration géographique de la fièvre Q reste probablement la principale inconnue à l'équation coxiellienne guyanaise. En effet, les cas sont principalement concentrés dans les zones urbaines de Rémire-Montjoly, en particulier sur la route des Plages tout autour de la colline du Rorota, Cayenne et Matoury. Les cas hors de Cayenne sont beaucoup plus rares, même s'il existe probablement une sous-estimation dans les deux autres centres hospitaliers de Kourou et Saint Laurent du Maroni, avec une absence de demande systématique de sérologie *Cb* à J15-21 du début des signes. Au-delà des frontières guyanaises, le contraste entre cette incidence extrêmement élevée en Guyane, et le très faible nombre de cas rapportés dans le reste de l'Amérique du Sud soulève bien des questions. En effet, si l'on incrimine le paresseux à trois doigts ou le cabiaï, ces 2 espèces sont très largement répandues dans toute l'Amazonie, qui comprend ces interrogations résumées par la punch line : la fièvre Q en Guyane : exception épidémiologique ou partie émergée de l'iceberg et a fait l'objet d'un article publié par notre équipe dans le journal PLoS Neglected Tropical Diseases (Epelboin, Nacher et al. 2016).

Ainsi si l'on doute du caractère émergent de la leptospirose en Guyane, il paraît en revanche parfaitement licite de parler d'émergence en ce qui concerne la fièvre Q en Guyane, avec son l'accroissement récente et réelle de l'incidence, et les nombreuses zones d'ombre qui persistent quant à l'épidémiologie très particulière de la souche MST17 de *Coxiella burnetii*.

11.2.2.4. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception?

VIEWPOINTS

Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception?

Loïc Epelboin^{1,2*}, Mathieu Nacher^{2,3}, Aba Mahamat¹, Vincent Pommier de Santi^{4,5}, Alain Berlioz-Arthaud⁶, Carole Eldin⁷, Philippe Abboud¹, Sébastien Briolant^{4,5,6}, Emilie Mosnier^{1,2}, Margarete do Socorro Mendonça Gomes⁸, Stephen G. Vreden⁹, Magalle Pierre-Demar^{2,10}, Marcus Lacerda¹¹, Didier Raoult⁷, Elba Regina Sampaio de Lemos¹², Félix Djossou^{1,2}

1 Infectious and Tropical Diseases Department, Centre Hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, French Guiana, **2** Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale (EPAT), EA3593, Université de la Guyane, French Guiana, **3** Centre d'Investigation Clinique, CIC Inserm 1424, Centre Hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, French Guiana, **4** Army Center of Epidemiology and Public Health, Marseille, France, **5** Direction Interarmées du Service de Santé en Guyane, Cayenne, French Guiana, **6** Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, French Guiana, **7** Aix-Marseille Université, Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes, UMR63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, Marseille, France, **8** Laboratório Central de Saúde Pública do Amapá, Macapá, Amapá, Brazil, **9** Academisch Ziekenhuis Paramaribo Hospital, Paramaribo, Suriname, **10** Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, French Guiana, **11** Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Viera Dourado, Manaus, Amazonas, Brazil, **12** Laboratório de Hantavírus e Rickettsioses Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz—Fundação Oswaldo Cruz—FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

* epelboinoh@hotmail.fr



OPEN ACCESS

Citation: Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, et al. (2016) Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? PLoS Negl Trop Dis 10(5): e0004598. doi:10.1371/journal.pntd.0004598

Editor: Jenifer Coburn, Medical College of Wisconsin, UNITED STATES

Published: May 5, 2016

Copyright: © 2016 Epelboin et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

The Distribution of Knowledge and Neglect

Q fever is a cosmopolitan zoonosis caused by an intracellular bacterium, *Coxiella burnetii*. Since its discovery in 1935 in Australia, its presence has been reported almost worldwide in animals and humans [1]. In most developed countries, this infection has been widely described, and its life cycle, exposure factors, and clinical and biological pictures are well known. The incidence of Q fever is generally quite low, and most of the cases are diagnosed during short outbreaks related to direct or indirect contact of humans with cattle, sheep, or goats, which are the main reservoirs. In developing countries, information on endemicity is generally scarce and limited to seroprevalence studies in exposed populations or case reports. This presumably reflects misdiagnosis, rather than lower incidence. The diagnosis of acute Q fever mostly relies on the elevation of anti-*C. burnetii* antibodies by 15 to 21 days after the onset of the symptoms, detected by Immunofluorescence Assay, which is the gold standard for *C. burnetii* detection. However, these diagnostic techniques are often not available in tropical areas and, apparently, in numerous Latin American settings.

Indeed, an exhaustive review of the literature in English, French, Spanish, and Portuguese showed that publications on Q fever in Latin America are scarce despite the worldwide presence of the disease (Table 1). Seven countries have never reported any cases of Q fever according to the available literature (Belize, Costa Rica, Guatemala, Guyana, Honduras, Paraguay, Suriname); three haven't reported any since 1990, but some older studies do exist (Bolivia, Panama, Venezuela); seven countries reported one or two publications since 1990 (Argentina, Chile, Ecuador, El Salvador, Peru, Trinidad, Uruguay); and Colombia, Mexico, and Brazil published several publications, including mostly case reports of chronic Q fever, one case of acute Q fever, several seroprevalence studies in exposed populations, and some studies based on an acute febrile or acute respiratory syndrome approach. Recently, Q fever was confirmed in

Table 1. Review of the English, Portuguese, Spanish, and French scientific literature (using the terms “Q fever” and “*Coxiella burnetii*” in MEDLINE and Google) among Q fever in South and Central America (except the Caribbean) since 1990, except French Guiana.

Country	Year of publication ^{1,2}	Type of study	Number of cases	Context
Argentina	2000 [2]	Retrospective descriptive study	1	One case among 408 hospitalized pneumonias in Buenos Aires
Brazil	2006 [3]	Cases series	16	Investigation among 726 febrile illness in Minas Gerais 2001–2004
Brazil	2006 [4]	Retrospective descriptive study	1	Investigation among 61 blood culture–negative endocarditis, Cardiology Hospital, São Paulo
Brazil	2008 [5]	Seroprevalence study	4/125 (3.2%)	Seroprevalence among HIV patients in Rio de Janeiro
Brazil	2008, 2011, 2012 [6–8]	Case report	3	One endocarditis in São Paulo, one chronic fever PCR positive, and one pneumonia in Rio de Janeiro
Brazil	2013 [9]	One case into a large prospective study on infective endocarditis	1	One PCR positive on surgical endocarditis, Rio de Janeiro
Brazil	2015 [10]	Longitudinal observational study	4	Study among dengue-suspected cases in Rio de Janeiro state, four Q fever cases confirmed by PCR and sequencing
Chile	2003 [11]	Seroprevalence study	36/116 (31%)	Agricultural and Livestock personal
Colombia	2006 [12]	Seroprevalence study	19/81 (23.6%)	Livestock farming individuals living in towns within Cordoba and Sucre departments
Colombia	2012, 2014 [13,14]	Case report	2	One endocarditis and one asymptomatic case in a rural man
Ecuador	2009 [15]	Longitudinal observational study	15/304	Study among acute febrile illness in the Ecuadorean Amazon Basin
El Salvador	1996 [16]	Seroprevalence study	18/40 (45%)	International study on three continents in Humans and animals
Mexico	2012 [17]	Cross-sectional pilot study	17	State of Hidalgo, rural area of central Mexico. Eight cases with clinical criteria
Mexico	1997, 2012, and 2013 [18–20]	Case reports	3	Granulomatous hepatitis
Peru	2004 [21]	Retrospective descriptive study	12/152 (9%)	Outbreak of febrile illness in 2002 in the district of Sapillica
Trinidad	2011 [22]	Seroprevalence study	20/455 (4.4%)	Livestock and abattoir workers
Uruguay	1994 [23]	Case report	1	Endocarditis

¹ Existing publications before 1990, but none since then: Bolivia, Panama, Uruguay, Venezuela

² No publication found at all: Belize, Chile, Guyana, Honduras, Suriname

doi:10.1371/journal.pntd.0004598.t001

patients and animals in parts of the Brazilian Atlantic Forest (Table 1). Thus, there are no publications on Q fever in the Amazon region except in French Guiana and Ecuador.

Q Fever in Travellers and Migrants Returning from Latin America

Q fever is a rare disease in travellers, especially those returning from Latin America. Although Suriname reported no cases, one case of myocarditis due to *C. burnetii* was diagnosed in the Netherlands in an 8-year-old child whose father had recently returned from Suriname [24]. Furthermore, a seroprevalence study in the same country showed that *C. burnetii* antibodies positivity was associated with being from Suriname, Turkey, or Morocco [25]. A case of Q fever was reported in Spain in a traveller returning from 15 days of travel in the Dominican Republic and Venezuela [26]. Several cases of *C. burnetii* pneumonia were reported in travellers returning from French Guiana [27]. Recently, the French National Centre for Rickettsiosis in Marseille described genotypes of Q fever according to the presumed infection area. No case was reported in patients returning from South America, except for French Guiana.

The Singular Epidemiology of Q Fever in French Guiana

French Guiana is a French overseas territory located on the northeastern coast of South America. About 90% of its 84,000 km² surface is covered by the Amazonian rainforest; the remaining 10%, located in the north, consists of a coastal plain where 90% of the 250,000 inhabitants live. Almost half of the population lives in Cayenne. It is an outermost region of the European Union, with technical and financial resources that are closer to European countries than to the neighbouring countries in the fields of health and research.

C. burnetii was first described in 1955 in French Guiana, but the real interest arose in 1998 when three severe cases were described [28]. Antibodies to *C. burnetii* were tested among 275 stored samples from patients tested for dengue fever from 1992 to 1996: 9.1% were positive with a sharp increase in 1996 (23.9%). The seroprevalence was much higher in Cayenne than in rural areas. Subsequent studies found an annual incidence of 37 cases/100,000 persons between 1996–2000, up to 150 cases/100,000 persons in 2005 [29], and 17.5/100,000 persons between 2008 and 2011 [30]. *C. burnetii* primary infection is also more frequently symptomatic, with more patients presenting with fever in Cayenne compared to Metropolitan France (97% versus 81% in Marseille, $p < 0.0001$) [30]. While pneumonias only represent 8% to 37% of symptomatic Q fever in France [30], they account for about 90% of the cases in French Guiana [29,30]. While *C. burnetii* is the causal pathogen for about 1% of cases of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in the United Kingdom and continental Europe, 2.3% in North America, and 5.8% in Israel, a highly endemic region [31], it is implicated in 24% to 38% of pneumonias in the area of Cayenne [32], which is the highest prevalence ever described worldwide. Consequently, the empirical antibiotherapy for community-acquired pneumonia in Cayenne is comprised of doxycycline in order to treat *C. burnetii*. Also, the initial presentation of *C. burnetii* pneumonia in Cayenne is severe, with more frequent symptoms like chills, headache, night sweats, and arthromyalgia than pneumonias from other aetiologies [32]. This high rate of symptomatic *C. burnetii* primary infection has a significant public health impact. Regarding persistent focalized infections, the incidence of *C. burnetii* endocarditis is the same in Cayenne as in Metropolitan France [30], and further studies are needed to assess the prevalence of endocarditis and vascular infections by *C. burnetii*, which are very severe diseases that are probably underestimated in this territory. The strategy of screening for risk factors for endocarditis (valvulopathy and valvular prosthesis) by systematic echocardiography is the same as the one recommended in Metropolitan France. If a risk factor is detected, a prophylactic treatment (doxycycline and hydroxychloroquine) should be initiated because it has proven its efficacy in reducing the incidence of such infections [33].

C. burnetii epidemiology in French Guiana remains unclear: groups at risk are not clearly defined, and the classical risk factors are not observed, especially professional exposure to cattle. The main risk factors for *C. burnetii* infection are working in construction/public works, living near bats, wild mammals, or the forest, levelling work, and gardening [29]. Surprisingly, French expatriates were more frequently infected than people from other communities in French Guiana. The hypothesized reservoir remains currently controversial. Several studies have tested bats, cattle, sheep, goats, small mammals, domestic mammals, and birds, in vain [29,34]. Recently, the three-toed sloth (*Bradypus tridactylus*) has been incriminated as a possible reservoir of the bacterium in Cayenne. *C. burnetii* MST 17 has been detected in the spleen, stools, and ticks of a dead sloth near a recent outbreak site [34]. In addition, Q fever incidence was correlated with three-toed sloth birth numbers 1–2 months before, peaking during the rainy season in French Guiana [35]. However, for many animal species in French Guiana reproduction is related to the rainy season.

Although the role of the three-toed sloth in transmission is an interesting hypothesis to explore, it is probably not the only reservoir and seems unlikely to be the sole explanation for the magnitude of this problem in French Guiana. Another particularity of Q fever in French Guiana is that all the cases identified with Polymerase Chain Reaction (PCR) were due to the genotype MST 17 [36], isolated specifically from eight patients having travelled to or lived in Cayenne. Conversely, it was not detected in any of the 298 strains of *C. burnetii* from other geographical areas [36]. This unique MST 17 clone provokes an exceptional, strong immune response with very high levels of phase I IgG in the acute phase of the disease [30]. It is also more virulent, as illustrated by the high prevalence of Q fever pneumonia in French Guiana and the more severe initial presentation than pneumonias of other aetiologies [32,37]. Recently, an MST 17 strain (*C. burnetii* 175) was sequenced and revealed a unique feature: a 6105 bp-deletion in the *hlyCABD* operon of the Type 1 Secretion System (TISS). This deletion has been detected by qPCR in eight other MST 17 strains and in none of the 298 strains of the French National Referral Centre database [38]. The genome reduction observed in the MST 17 clone is possibly linked to its exceptional pathogenicity and emergence in Cayenne.

Local Emergence or Widespread Neglect?

Q fever is supposed to be well known and cosmopolitan. Nevertheless, the contrast between the high incidence and prevalence among pneumonias in French Guiana and the near absence of data in neighbouring countries is intriguing. It may be simply due to circumscribed emergence. However, this raises the question of the underdiagnosis of *C. burnetii* infections due to lack of diagnostic tests and the lack of awareness by physicians in the Amazonian region, where no cases were reported. This infection should be found in surrounding countries, as infectious agents are not contained by borders. Several cases of acute Q fever are diagnosed in Europe in travellers returning from the countries of the Amazon, and only endocarditis and severe cases are published in the Brazilian medical literature (Table 1). Thus, these cases may be considered as the tip of the iceberg. Although at this point estimates are speculative, the potential incidence of Q fever in French Guiana could be 17.5 to 150/100,000 inhabitants per year. Based on this estimate and assuming similar incidence in countries with similar fauna in the Guiana Shield (Guyana, Suriname, French Guiana, and Amapá combined have approximately 2,230,000 inhabitants), there may be 440 to 3,330 undiagnosed cases per year. Expanding this to the Amazonian region, including northern regions of Brazil (Acre, Rondônia, Para, Roraima, Amazonas, and Tocantins combined have approximately 17,423,343 inhabitants), estimated cases might be 2,960 to 26,135 cases a year. These computations of the potential burden of Q fever are estimates with incomplete data and don't include populations of the Amazonian areas of Colombia, Venezuela, Ecuador, Bolivia, and Peru.

It is difficult to believe that *C. burnetii* would limit its spread beyond the borders of French Guiana. This apparent "emergence" in the territory with the highest GDP per capita of the South American continent, thus with the highest diagnostic resources, suggests that a plausible explanation of the gap of cases of Q fever in most of the Amazonian part of South America is one of a vicious cycle in which a lack of diagnostic tools leads to lack of evidence from diagnostic algorithms, perpetuating the lack of diagnostic tools. It is nevertheless possible that other countries in the Amazon region do not have a high incidence of Q fever. Indeed, Nova Scotia in the 1980s had very high rates of Q fever [39], but these rates were never seen elsewhere in Canada. Ultimately, studies need to be done to test this point.

The many singularities of Q fever in French Guiana warrant further studies throughout the Amazon, such as prospective studies among fevers of unknown origin, with a special focus on community-acquired pneumonia, and molecular studies on wild animal reservoirs and

transmission. Better diagnostic techniques and rapid diagnostic tests, routine PCR, better surveillance systems, and intensified international collaboration are needed to map the true burden of Q fever in Latin America. This knowledge would then help to adapt treatment protocols of pneumonia and avoid the chronic consequences of Q fever that may develop when adequate treatment is not given. These investigations will help to propose adapted screening, prophylaxis, and treatment strategies for Q fever in this region.

Acknowledgments

The authors thank M. Max Sibille for realizing the caption picture.

References

1. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q fever. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22(3):505–14. doi: [10.1016/j.idc.2008.03.002](https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.002) PMID: 18755387
2. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*. 2000; 118(5):1344–54. PMID: 11083685
3. da Costa P, Brigatte M, Greco D. Questing one Brazilian query: reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2006; 48(1):5–9. PMID: 16547572
4. Siciliano RF, Strabelli TM, Zeigler R, Rodrigues C, Castelli JB, Grinberg M, et al. Infective endocarditis due to *Bartonella* spp. and *Coxiella burnetii*: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1078:215–22. PMID: 17114712
5. Lamas CC, Rozental T, Boia MN, Favacho AR, Kirsten AH, da Silva AP, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepagua, Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 2:140–1. doi: [10.1111/j.1469-0691.2008.02144.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02144.x) PMID: 19298403
6. Lemos ER, Rozental T, Mares-Guia MA, Almeida DN, Moreira N, Silva RG, et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(1):85–7. doi: [10.1089/vbz.2009.0261](https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0261) PMID: 20569012
7. Rozental T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, Gomes R, Mattos GS, Magno CC, et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107(5):695–7. PMID: 22850965
8. Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH, Castelli JB, Sampaio RO, Santos FC, et al. Endocardite por *Coxiella burnetii* (febre Q): doença rara ou pouco diagnosticada? Relato de caso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(4):409–12. PMID: 18853017
9. Lamas Cda C, Ramos RG, Lopes GQ, Santos MS, Golebiovski WF, Weksler C, et al. *Bartonella* and *Coxiella* infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009. *Int J Infect Dis*. 2013; 17(1):e65–6. doi: [10.1016/j.ijid.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.10.009) PMID: 23219032
10. Mares-Guia MA, Rozental T, Guterres A, dos Santos Ferreira M, Fernandes J, Almeida E, et al. Q fever during dengue outbreak in the State of Rio de Janeiro, Brazil—preliminary results. ESCCAR International Congress on Rickettsia and other Intracellular Bacteria; June 13–16, 2015 Lausanne, Switzerland 2015.
11. Gonzalez CG, Moreira R, editors. Estudio epidemiológico sobre un brote de Fiebre Q en la Estación Cuarentenaria Pecuaria, Complejo Lo Aguirre, Servicio Agrícola y Ganadero (Chile). Proceedings of the 10th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics; 2003; Santiago, Chile.
12. Mattar S, Parra M. Detección de anticuerpos contra *Anaplasma*, *Bartonella* and *Coxiella* en habitantes rurales de un área del Caribe colombiano. *Rev MVZ Córdoba*. 2006; 11(2):781–9.
13. Mattar S, Contreras V, Gonzalez M, Camargo F, Alvarez J, Oteo JA. Infection by *Coxiella burnetii* in a patient from a rural area of Montería, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2014; 16(6):958–61.
14. Betancur CA, Munera AG. Endocarditis por *Coxiella burnetii*: fiebre Q. *Acta Med Colomb*. 2012; 37:31–3.
15. Manock SR, Jacobsen KH, de Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olson JG, et al. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81(1):146–51. PMID: 19556580

16. Kovacova E, Sixl W, Stunzner D, Urvolgyi J, Kazar J. Serological examination of human and animal sera from six countries of three continents for the presence of rickettsial antibodies. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12(1):85–9. PMID: [8817184](#)
17. Araujo-Melendez J, Sifuentes-Osorio J, Bobadilla-Del-valle JM, Aguilar-Cruz A, Torres-Angeles O, Ramirez-Gonzalez JL, et al. What do we know about Q fever in Mexico? *Rev Invest Clin*. 2012; 64(6 Pt 1):541–5. PMID: [23513611](#)
18. Aguilar-Olivos N, del Carmen Manzano-Robleda M, Gutierrez-Grobo Y, Chable-Montero F, Albores-Saavedra J, Lopez-Mendez E. Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin. *Ann Hepatol*. 2013; 12(1):138–41. PMID: [23293205](#)
19. Golden MJ, Fair JR. Q Fever masquerading as prostate cancer metastases. *Clinical nuclear medicine*. 2012; 37(5):511–3. doi: [10.1097/RLU.0b013e31823ea70a](#) PMID: [22475908](#)
20. Gonzalez-Canudas JA, Vega B, Nellen-Hummel H, Lisker-Halpert A, Laredo-Sanchez F. Hepatitis granulomatosa por fiebre Q. *Gac Med Mex*. 1997; 133(5):475–7.
21. Blair PJ, Schoeler GB, Moron C, Anaya E, Caceda R, Cespedes M, et al. Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean northern Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 70(4):357–63. PMID: [15100447](#)
22. Adesiyun A, Dookeran S, Stewart-Johnson A, Rahaman S, Bissessar S. Frequency of seropositivity for *Coxiella burnetii* immunoglobulins in livestock and abattoir workers in Trinidad. *New Microbiol*. 2011; 34(2):219–24. PMID: [21617835](#)
23. Moreira Eglinger LE, Braselli A. Endocarditis a *Coxiella burnetii*. Primera comunicaci3n nacional. *Rev Med Uruguay*. 1994; 10:131–7.
24. Drexhage VR, Dumas AM, Sukhai RN, Wiltseburg M. Q-koorts als oorzaak van myocarditis op de kinderleeftijd. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1989; 133(50):2517–9.
25. van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007–2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:44. doi: [10.1186/1471-2334-11-44](#) PMID: [21314933](#)
26. Ta TH, Jimenez B, Navaro M, Meije Y, Gonzalez FJ, Lopez-Velez R. Q Fever in returned febrile travelers. *J Travel Med*. 2008; 15(2):126–9. doi: [10.1111/j.1708-8305.2008.00191.x](#) PMID: [18346248](#)
27. Ansart S, Pajot O, Grivols JP, Zeller V, Klement E, Perez L, et al. Pneumonia among travelers returning from abroad. *J Travel Med*. 2004; 11(2):87–91. PMID: [15109472](#)
28. Pfaff F, Francois A, Hommel D, Jeanne I, Margery J, Guillot G, et al. Q fever in French Guiana: new trends. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4(1):131–2. PMID: [9454566](#)
29. Gardon J, Heraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis*. 2001; 184(3):278–84. PMID: [11443552](#)
30. Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(5):915–9. doi: [10.4269/ajtmh.13-0164](#) PMID: [24639301](#)
31. British Thoracic Society (BTS). Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001; 56 Suppl 4:IV1–64. PMID: [11713364](#)
32. Epelboin L, Chesnais C, Bouille C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score. *Clin Infect Dis*. 2012.
33. Edouard S, Million M, Royer G, Giorgi R, Grisoli D, Raoult D. Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center. *J Infect*. 2014; 68(2):141–8. doi: [10.1016/j.jinf.2013.10.010](#) PMID: [24183890](#)
34. Davoust B, Marie JL, Pommier de Santi V, Berenger JM, Edouard S, Raoult D. Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(10):1760–1. doi: [10.3201/eid2010.140694](#) PMID: [25271976](#)
35. Eldin C, Mahamat A, Djossou F, Raoult D. Rainfall and sloth births in may, Q fever in july, Cayenne, French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 92(5):979–81. doi: [10.4269/ajtmh.14-0751](#) PMID: [25802429](#)
36. Mahamat A, Edouard S, Demar M, Abboud P, Patrice JY, La Scola B, et al. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(7):1102–4. doi: [10.3201/eid1907.130044](#) PMID: [23763958](#)
37. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91(4):771–6. doi: [10.4269/ajtmh.14-0282](#) PMID: [25092817](#)

38. D'Amato F, Eldin C, Georgiades K, Edouard S, Delerce J, Labas N, et al. Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2015.
39. Marrie TJ, Van Buren J, Faulkner RS, Haldane EV, Williams JC, Kwan C. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. *Canadian journal of microbiology*. 1984; 30(1):129–34. PMID: [6713300](#)

11.3. Réflexion autour de la surveillance des pathologies tropicales en Guyane

La discussion autour des profils très particuliers de la fièvre Q et la leptospirose appelle une réflexion plus générale concernant la surveillance des maladies tropicales spécifiques rencontrées en Guyane et de façon plus générale dans les DOM-TOM en opposition aux réglementations concernant les maladies à déclaration obligatoire à l'échelle nationale. Ainsi, en 2016, 33 maladies sont à déclaration obligatoire (MDO), parmi lesquelles, 31 sont des maladies infectieuses et 2 sont non-infectieuses (mésotéliomes, et saturnisme chez les enfants mineurs) (Annexe 8). On distingue deux groupes de MDO : 29 MDO qui nécessitent à la fois une intervention urgente locale, nationale ou internationale et une surveillance pour la conduite et l'évaluation des politiques publiques au sens des catégories 1 et 2 de l'article L 3113-1 du code de la santé publique ; 4 maladies pour lesquelles seule une surveillance est nécessaire au sens de la catégorie 2 de l'article L3113-1 du code la santé publique. Il s'agit de l'infection par le VIH quel que soit le stade, de l'hépatite B aiguë, du tétanos et des mésotéliomes.

L'inscription ou le retrait d'une maladie sur la liste des MDO se fait sur décision du ministre chargé de la Santé par décret pris après avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP). Selon le groupe de MDO, ce décret modifie l'article D3113-6 ou l'article D 3113-7 du CSP. Un arrêté du ministre chargé de la santé fixe pour chaque MDO les données individuelles cliniques, biologiques et sociodémographiques transmises à l'autorité sanitaire après avis de la Cnil.

Ainsi de par l'absence de ces 2 pathologies au tableau des MDO, il est extrêmement difficile de connaître leur incidence exacte en dehors d'études spécifiques. Pourtant, certaines pathologies en Guyane, principalement à transmission vectorielle, d'ailleurs rajoutées récemment au tableau des MDO, font l'objet de points épidémiologiques réguliers, tels que le paludisme, la dengue, le chikungunya, le zika et également la grippe. Vu le caractère à la fois épidémique et endémique de la fièvre Q et la leptospirose, la mise en place d'une surveillance officielle permettrait une meilleure connaissance, une meilleure prise en charge de ces pathologies, et la mise en place de mesures préventives. Néanmoins, si les mesures préventives sont connues concernant la leptospirose, et passent particulièrement par l'amélioration du niveau d'hygiène au niveau local, les recommandations professionnelles, la dératisation, les mesures pour prévenir la survenue de la fièvre Q en Guyane sont mal connues.

En outre la mise au rang de MDO à l'échelle régionale de certaines pathologies telles que celles étudiées dans ce manuscrit, aurait un vrai sens, quoique également à l'échelle nationale, puisque les chiffres actuels ne reposent que sur les CNR, rendant les informations actuelles partielles.

11.4. La Guyane et la recherche sur les maladies infectieuses et tropicales

La présentation dans ce manuscrit de ces deux zoonoses bactériennes de redécouverte récente en Guyane, et si peu retrouvées dans les pays limitrophes est l'occasion de revenir sur la situation très particulière de la Guyane dans son environnement géographique dans le contexte de l'exercice médical et la recherche en maladies infectieuses et tropicales. En effet, du fait de ressources de niveau européen, la Guyane occupe une place clé au sein de la région amazonienne. Si le nombre d'habitants est bien plus faible que dans les pays limitrophes, entraînant un nombre annuel de cas plus faible, les possibilités diagnostiques et thérapeutiques offertes par ces moyens européens donnent à la Guyane une place phare dans la région. Ainsi, certaines pathologies, telles que l'histoplasmosse du patient immunodéprimé, la toxoplasmosse amazonienne, la leptospirose ou la fièvre Q, ne sont pratiquement pas décrites dans les pays voisins, probablement du fait d'un sous-diagnostic lié à des ressources plus limitées, et la Guyane a donc un rôle moteur dans l'étude de ces pathologies. D'ailleurs cette situation exceptionnelle aboutit parfois à des résultats superlatifs qui peuvent prêter à sourire : l'étude sur les fièvres Q chroniques en Guyane n'aboutira t'elle pas à la publication de la plus grosse série de fièvre Q d'Amérique du Sud ? Des séminaires récemment ont permis de présenté aux collègues de Manaus, au Brésil ou de Bogota, en Colombie les données de l'épidémiologie très particulière de la fièvre Q en Guyane, et donné l'occasion de discussions enflammées sur la possibilité de l'existence d'un tel phénomène passé inaperçu. De même, la Guyane a permis l'avancée des connaissances rapides et en première ligne sur des pathologies à l'échelle continentale, telle que le séquençage précoce du génome du virus Zika, qui circulait pourtant au moment de la publication depuis au moins un an sur le reste du continent (Enfissi, Codrington et al. 2016). De même les travaux des équipes guyanaises sur l'histoplasmosse du sujet immunodéprimé, partagés et étendus à de nombreux pays alentours ont fait de la Guyane le territoire phare dans ce domaine, débusquant une pathologie fréquente pourtant méconnue des chercheurs et cliniciens de ces pays (Adenis, Nacher et al. 2014, Nacher, Adenis et al. 2014, Nacher 2016).

L'association de pathologies tropicales variées, de praticiens et de chercheurs ayant une expertise reconnue des pathologies infectieuses amazoniennes dans la région, et de moyens diagnostiques et thérapeutiques d'un niveau européen fait de la Guyane un terrain d'apprentissage et de recherche de choix pour des étudiants, biologistes, chercheurs et médecins du monde entier qui voudraient se former à la pathologie tropicale. Si au 20^{ème} siècle, pour des raisons historiques, l'apprentissage de la médecine tropicale se faisait en Afrique, elle pourrait au 21^{ème} siècle, se tourner vers l'Amérique latine et la Guyane. Des projets d'envergure ont ainsi récemment pris forme avec la création d'un bâtiment recherche d'échelle internationale, la création d'une « école » de médecine tropicale qui concurrencera les Universités de Paris, l'Ecole de Médecine Tropicale d'Anvers, la London School of Hygiene and Tropical Medicine ou le The Gorgas Course in Clinical Tropical Medicine du Pérou.

11.4.1. L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française

Cet article, que notre équipe a publié en 2016, était une commande du rédacteur en chef de la Lettre de l'Infectiologue, le Pr Pierre Tattevin, qui souhaitait publier un article dédié à la pathologie tropicale guyanaise. En plus d'un panel relativement large de pathologies décrites par plusieurs spécialistes du domaine du CHAR, un paragraphe a été consacré à l'intérêt de la recherche en Guyane, sous une forme un peu prosélyte (Epelboin, Chroboczek et al. 2016, Tattevin 2016).

L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française

Infectious diseases in French Guiana: the last bastion of French tropical medicine

L. Epelboin^{1,2}, T. Chroboczek¹, E. Mosnier^{1,2,3}, P. Abboud^{1,2}, A. Adenis^{2,4}, D. Blanchet^{2,5}, M. Demar^{1,2,5}, N. Guiraud⁶, M. Douine^{2,4}, A. Mahamat^{1,7}, C. Aznar^{2,5}, M. Nacher^{2,4}, P. Couppié^{2,8}, B. Carne^{2,4}, F. Djossou^{1,2}



L. Epelboin

La Guyane française est un département français d'outre-mer, situé sur la côte nord-est du continent sud-américain (figure 1). Elle fait partie du plateau des Guyanes, avec à l'ouest le Suriname (ex-Guyane néerlandaise) et le Guyana (ex-Guyane britannique), et à l'est l'État de l'Amapà au Brésil. Elle est séparée du Suriname par le fleuve Maroni, et du Brésil par le fleuve Oyapock, ainsi que par les monts Tumuc-Humac au sud (figure 2). Le climat est de type équatorial, avec 4 saisons : grande saison sèche de mi-juillet à mi-novembre ; petite saison des pluies de mi-novembre à février ; petite saison sèche en mars ; grande saison des pluies d'avril à mi-juillet. Plus de 95 % de ses 84 000 km² de surface sont recouverts par la forêt amazonienne. Les moins de 5 % restants sont les zones côtières, où se regroupent 90 % des 250 000 habitants¹, et 50 % de la population vit sur l'île de Cayenne. La population est multiethnique : Amérindiens, Créoles (Guyanais et Antillais), Métropolitains, Noirs Marrons (descendants des esclaves africains échappés aux XVIII^e et XIX^e siècles des plantations de la Guyane néerlandaise), Hmongs (originaires du Laos, arrivés à la fin des années 1970), Chinois et populations issues de migrations de pays d'Amérique et des Caraïbes : Haïti, Brésil, Antilles non francophones, pays andins, etc. Chacune de ces populations, de par son lieu de vie, les écosystèmes qu'elle fréquente, ses origines géographiques et son mode de vie, présente des facteurs de risque spécifiques pouvant orienter le diagnostic infectieux.

De même, sa localisation géographique particulière en zone équatoriale, l'immense diversité de la faune,

1. Unité des maladies infectieuses et tropicales, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

2. Écosystèmes amazoniens et pathologie tropicale (EA 3593), université de Guyane, Cayenne, Guyane française.

3. Pôle des centres délocalisés de prévention et de soins, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

4. Centre d'investigation clinique Antilles-Guyane (Inserm CIC 1424), centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

5. Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie et mycologie, unité EA 3593, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

6. Groupement de recherche en économie quantitative d'Aix-Marseille, UMR 7316, centre de la Vieillesse-Charité, Marseille.

7. Équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

8. Service de dermatologie et vénéréologie, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane française.

1. Source : INSEE, janvier 2013. <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/departement.asp?dep=973>



Figure 1. Situation géographique de la Guyane (réalisation : Noë Guiraud).

Points forts⁺

- » La Guyane française, de par sa situation géographique et climatique équatoriale – entraînant une immense biodiversité – et le caractère multiculturel et multiethnique de sa population, est le siège d'un large panel de pathologies infectieuses et tropicales, dont certaines sont assez mal connues.
- » La fièvre Q, la toxoplasmose, la cryptococcose ou l'infection à VIH sont communes aux pays tempérés, mais présentent ici de grandes spécificités, entraînant une prise en charge et un raisonnement médical parfois différents. De nombreuses pathologies tropicales sont par ailleurs présentes sur un mode endémique et/ou épidémique : paludisme, leishmaniose, maladie de Chagas, histoplasmose, dengue, chikungunya, etc.
- » Des personnes ayant séjourné en Guyane peuvent présenter des problèmes infectieux spécifiques de retour sur le continent européen, et ces pathologies doivent pouvoir être évoquées par l'infectiologue.

Mots-clés

Guyane française
Amérique du Sud
Médecine des voyages
Médecine tropicale
Épidémiologie

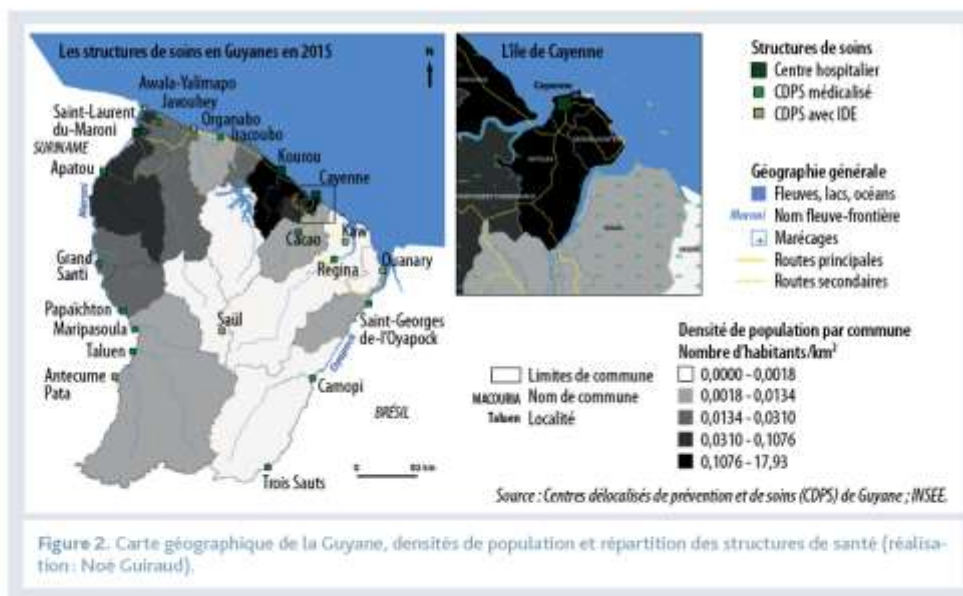


Figure 2. Carte géographique de la Guyane, densités de population et répartition des structures de santé (réalisation : Noé Guiraud).

de la flore et des écosystèmes, le *melting-pot* de populations et les moyens diagnostiques et thérapeutiques de niveau européen font que la Guyane présente un vaste panel de pathologies infectieuses parfois peu connues. Ces pathologies, auxquelles sont quotidiennement confrontés les cliniciens en Guyane, doivent être évoquées en métropole chez des patients ayant voyagé ou étant originaires de la Guyane, et, de façon plus générale, de la grande région amazonienne. L'objectif de cet article est donc de "répertorier" les pathologies tropicales les plus fréquentes et/ou les plus originales, et de partager cette expérience avec les soignants locaux et métropolitains. Les pathologies ont été artificiellement réparties en 2 groupes : les pathologies cosmopolites présentant des spécificités locales, et les maladies tropicales, plus ou moins spécifiques de la région. Au sein de chacun des 2 groupes, nous avons choisi de décliner ces affections de façon arbitraire dans l'ordre suivant : bactérioses, viroses, parasitoses et mycoses (tableau, p. 138). Ne seront que peu abordées ici les pathologies classiques, notamment bactériennes, rencontrées tout aussi fréquemment dans le reste du monde qu'en Guyane : infections urinaires, neuro-méningées, etc.

Pathologies infectieuses cosmopolites avec spécificités locales

Fièvre Q

L'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane, infection bactérienne liée à *Coxiella burnetii* (Cb), est particulière. Son incidence annuelle, très élevée, varie entre 37 et 150 cas/100 000 habitants de 1996 à 2005 versus 0,33 cas/100 000 habitants en métropole, soit plus de 100 fois les incidences les plus élevées connues (1). Cette incidence élevée n'est pas retrouvée dans les pays voisins de la région amazonienne : la Guyane est-elle une exception épidémiologique, ou bien représente-t-elle le sommet de l'iceberg d'un phénomène complètement sous-estimé en Amérique latine (2) ? La forme pulmonaire représente plus de 90 % des fièvres Q symptomatiques versus 8 à 37 % en France hexagonale [figure 3, p. 139] (3, 4). Cb est l'agent pathogène de 24 à 38 % des pneumopathies faisant l'objet d'hospitalisations à Cayenne (5) versus 1 % des pneumonies aiguës communautaires (PAC) faisant l'objet

Highlights

- » French Guiana is a French department located on the north-eastern coast of the South American continent. The Amazonian rainforest covers more than 95% of its territory.
- » This area, because of its geographical position and equatorial climate—causing a huge biodiversity—and the multicultural and multiethnic character of its population, offers a wide range of infectious and tropical diseases, some of which are barely known.
- » Some diseases such as Q fever, toxoplasmosis, cryptococcosis or HIV infection are common to temperate countries, but present with specific features, requiring sometimes different medical reasoning. Along with these pathologies, many tropical diseases are also present on an endemic and/or epidemic mode such as malaria, leishmaniasis, Chagas disease, histoplasmosis, dengue, chikungunya, etc.
- » Travelers from French Guiana may have specific infectious problems back on the European continent and these conditions must be referred to by the infectious diseases physician. The objective of this article is to help physicians working in Europe to seek pathologies to which they are not used in their daily practice, and that have not always been taught in medical school.

Keywords

French Guiana
South America
Travel medicine
Tropical medicine
Epidemiology

Tableau. Tableau récapitulatif des principales pathologies infectieuses de Guyane française, leur incidence ou prévalence, leurs principaux facteurs de risque et les principaux réservoirs.

Pathologie	Facteurs et groupes à risque	Hôtes réservoirs	Forme	Prévalence/Incidence
Infections bactériennes				
Fèvre Q	Métropolitains et Créoles de l'île de Cayenne	Inconnu : paresseux à 3 doigts (<i>Bradypus tridactylus</i>) ?	Aiguë	37 à 150 cas/100 000 hab./an selon les années
Tuberculose	Populations précaires	Homme	Chronique	18,1 cas/100 000 hab./an
Leptospirose	Orpailleurs, professions et loisirs en contact avec le milieu hydrique	Rongeurs (<i>Rattus norvegicus</i>)	Aiguë	5 à 40 cas/100 000 hab./an
Lèpre	Patients originaires du Brésil	Homme	Chronique	3 à 11 cas/100 000 hab./an
Ulcère de Buruli	Mal connus Adultes	Milieu aquatique	Chronique	2,09 cas/100 000 hab./an
Infections virales				
VIH	Jeunes adultes Hétérosexuels Patients originaires d'Haïti, du Brésil et de France	Homme	Chronique	Prévalence > 1 % Incidence : 90 cas/100 000 hab./an
Hantavirus	Cayenne et alentours Contact avec des rongeurs	Rongeurs (<i>Oligoryzomys fulvescens</i> , <i>Zygodontomys brevicauda</i>)	Aiguë	Séroprévalence : 1,4 % 4 cas rapportés depuis 2008
Dengue	Populations urbaines du littoral	Homme	Aiguë	Endémo-épidémique 11 à 18 000 cas à chaque épidémie
Chikungunya	Populations urbaines du littoral	Homme	Aiguë + formes chroniques persistantes	Épidémie 2014-2015 : 16 000 cas estimés
Virus Zika	Populations urbaines du littoral ?	Homme	Aiguë	9 630 cas rapportés au 8 septembre 2016
Virus Tonate	Savanes du littoral ?	Mammifères sauvages ? Oiseaux ?	Aiguë	Une trentaine de cas identifiés en 10 ans
Virus Mayaro	Milieux forestiers ?	Mammifères sauvages ? Oiseaux ?	Aiguë	4 cas identifiés en 10 ans
Rage	Littoral : chiens Fleuves et forêts : chauves-souris	Chiens Chauves-souris hématophages (<i>Desmodus rotundus</i>)	Subaiguë	1 cas humain mortel rapporté 15 cas animaux
HTLV1	Noirs Marrons sur le fleuve Maroni > Créoles, Haïtiens > Amérindiens	Homme	Chronique	Prévalence de 0 à 5 % selon les ethnies
Infections parasitaires				
Toxoplasmose	Populations en contact avec la forêt et consommant du gibier : militaires en mission, populations autochtones, orpailleurs	Jaguar, agouti (<i>Agouti paca</i>), tatou (<i>Dasybus novemcinctus</i>), capybara (<i>Hydrochaeris hydrochaeris</i>), pécaré (<i>Tayassu tajacu</i>), tapir (<i>Tapirus terrestris</i>), etc.	Aiguë	1-2 cas/100 000 hab./an
Paludisme	Orpailleurs, populations autochtones Fleuves Oyapock et Maroni, camps d'orpillage	Vecteur : <i>Anopheles darlingi</i>	Aiguë	60 cas/100 000 hab./an
Maladie de Chagas	Brésiliens, Amérindiens	Punaises hématophages (triatomes), Reduviidae	Chronique et aiguë	Cas aigus : 0,3 cas /100 000 hab./an Cas chroniques : 0,9 cas /100 000 hab./an Séroprévalence : 0 à 7,3 % selon l'ethnie
Leishmaniose	Forestiers, orpailleurs, chasseurs, naturalistes Zones de forêt anthropisées	<i>L. guyanensis</i> , vecteur : phlébotome <i>Lutzomyia umbratilis</i> , réservoir : paresseux didactyle (<i>Choloepus didactylus</i>)	Chronique	50-60 cas/100 000 hab./an
Infections fongiques				
Cryptococcose	Patients immunodéprimés + quelques cas chez les immunocompétents	Réservoir tellurique	Aiguë	2,3 cas/100 000 hab./an
Histoplasmosse	Patients immunodéprimés + quelques cas chez les immunocompétents	Réservoir tellurique Chauves-souris	Aiguë/subaiguë	~7,5 cas /100 000 hab./an

d'hospitalisations au Royaume-Uni et en Europe, et 2,3 % en Amérique du Nord (6).

Les facteurs de risque d'acquisition de la fièvre Q identifiés à Cayenne sont de travailler sur un chantier, de côtoyer les chauves-souris, de vivre à proximité de la forêt, d'observer des animaux sauvages près de chez soi et d'effectuer des travaux de jardinage (4). Les Métropolitains et les Créoles sont plus fréquemment atteints que les autres communautés (5). Les réservoirs ovins et bovins classiques ne sont pas retrouvés ici pour le moment. Plusieurs études ont recherché un portage chez l'animal domestique ou sauvage (rongeurs, chauves-souris, bétail, chiens, chats, oiseaux), en vain (4), en dehors d'un paresseux à 3 doigts (*Bradypus tridactylus*) [figure 4] retrouvé mort à proximité d'une zone où une épidémie avait eu lieu et qui était positif en PCR ; ce qui laisse à penser qu'il a pu être un réservoir de la maladie en Guyane (7). Du point de vue moléculaire, tous les cas identifiés par PCR en Guyane étaient dus au génotype MST 17, isolé chez 8 patients ayant vécu ou voyagé en Guyane (8). À l'inverse, MST 17 n'a été détecté dans aucune des 298 souches en provenance d'autres zones géographiques au CNR. Ce clone unique MST 17 provoque une forte réponse immunitaire, avec des taux extrêmement élevés et prolongés d'IgG de phase I à la phase aiguë, ce qui est parfois perturbant dans le suivi de ces patients, faisant évoquer trop prématurément une fièvre Q chronique (3). Du fait de la fréquence de ce pathogène, les patients pris en charge pour une pneumopathie en Guyane sont traités en première intention par la doxycycline, en plus du schéma antibiotique recommandé en métropole. Une étude, réalisée sur 131 PAC ayant fait l'objet d'hospitalisations, parmi lesquelles 32 liées à Cb, avait montré que le sexe masculin, l'âge compris entre 30 et 60 ans, les céphalées, l'absence d'hyperleucocytose et un taux de CRP élevé étaient des facteurs indépendamment associés à la fièvre Q, et a conduit à l'établissement d'un score utilisé régulièrement aux urgences du centre hospitalier de Cayenne (5). L'évolution vers une forme chronique est possible, mais serait moins fréquente qu'en France métropolitaine (3). Bien qu'évoqués dans la conférence de consensus comme une alternative possible à la doxycycline en cas de contre-indication (9), les macrolides ne sont pas recommandés chez un patient présentant une telle pathologie au retour de Guyane, d'autant qu'une étude récente du CNR a montré que la souche guyanaise était résistante à cette classe d'antibiotiques (10).



Figure 3. Radiographies et scanner thoraciques de 2 patients atteints de fièvre Q. A et B. Opacité unique systématisée du lobe supérieur droit. C et D. Opacités nodulaires disséminées bilatérales multilobaires.



Figure 4. Paresseux à 3 doigts (*Bradypus tridactylus*). Matoury, environs de Cayenne (crédit : Loïc Epelboin).

Tuberculose

La Guyane est la collectivité territoriale de France où le taux de déclaration de tuberculose est le plus élevé, avec 18,1 cas pour 100 000 habitants (11). Son incidence semble être en augmentation depuis quelques années, du fait d'une transmission endémique de la maladie, à laquelle s'associe une importation régulière de cas des pays limitrophes à fort taux de prévalence (12). La prise en charge de la maladie ne présente pas de particularités, si ce n'est la difficulté du diagnostic différentiel avec l'histo-

plasmosse disséminée chez les patients immunodéprimés par une infection à VIH. Le phénomène de multirésistance reste relativement limité en Guyane : 2,0 % des 824 souches étudiées entre 1995 et 2011 au CNR des mycobactéries de Guadeloupe présentaient une résistance associée à la rifampicine et à l'isoniazide, bien que 13,1 % d'entre elles soient résistantes à au moins un des antituberculeux majeurs (13).

Leptospirose

La leptospirose est une zoonose ubiquitaire, le plus souvent transmise par le contact avec un milieu souillé par de l'urine de rongeurs (figure 5). En Guyane, l'incidence était jusqu'à récemment considérée comme nettement inférieure à celle des Antilles, avec 2 à 10 cas pour 100 000 habitants par an (14). La recherche plus systématique de cette pathologie et les récents rapports du CNR de la leptospirose (figure 6) – Intégrant la mise en place de nouvelles techniques diagnostiques à l'institut Pasteur de la Guyane, telles que les tests IgM ELISA et la PCR – montrent une nette ascension de l'incidence de cette zoonose en Guyane ; avec 92 cas pour l'année 2014, soit une incidence de pratiquement 40/100 000 habitants par an, la Guyane est désormais considérée comme une zone de haute incidence (15). Si le principal sérotype reste *Leptospira icterohemorrhagiae*, plus de 15 autres sérotypes ont été décrits ces dernières années. L'épidémiologie spécifique de la leptospirose en Guyane reste peu connue, mais une étude récente a montré qu'un certain nombre de cas étaient liés à l'orpaillage illégal (16). Sur 72 cas identifiés de façon certaine pour la période 2007-2014 sur l'ensemble du territoire guyanais, 32 à 48 % présentaient une atteinte pulmonaire associée, et 16,7 % présentaient des critères de gravité, dont 4 % de décès (16).



Figure 5. Surmulot (*Rattus norvegicus*), vecteur de la leptospirose, près du marché de Cayenne (crédit : Olivier Tostain).

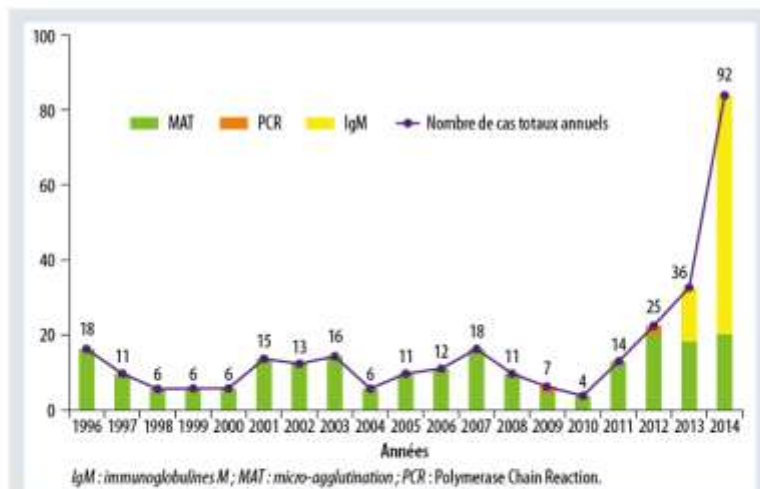


Figure 6. Évolution du nombre de cas annuels probables de leptospirose en Guyane selon le Centre national de référence de la leptospirose (1996-2014).

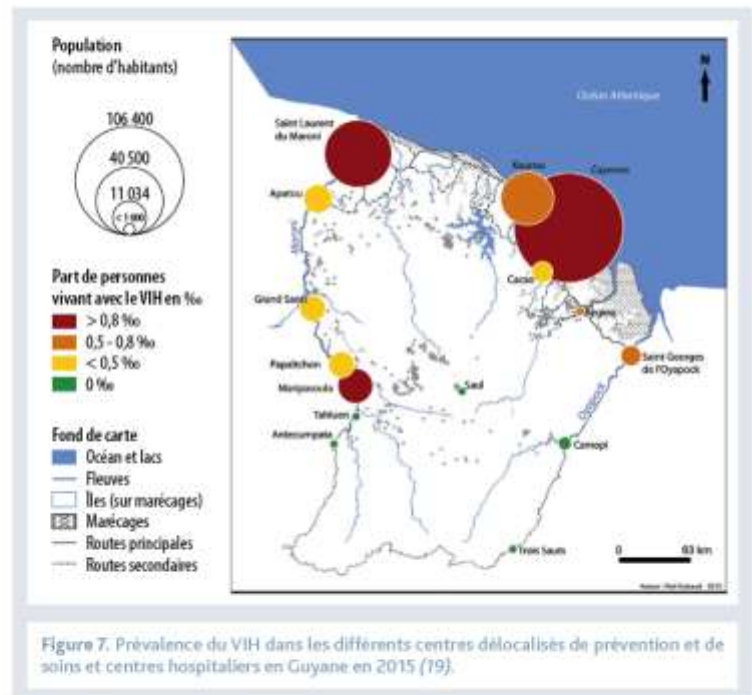
VIH

La Guyane est le département ayant la prévalence d'infection par le VIH la plus élevée de France, loin devant la Guadeloupe, la Martinique, l'Île-de-France et la prévalence française moyenne (17). La Guyane conserve les taux de découverte d'infections à VIH les plus élevés, avec 83 et 91 cas pour 100 000 habitants en 2012 et 2013, malgré une nette diminution depuis 2003 (> 200 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an) [18]. Le sexe-ratio moyen est de 1, et la classe

d'âge des 30-39 ans est la plus touchée, avec 32 % des cas. Les rapports hétérosexuels représenteraient le mode de contamination dans 95 à 98 % des cas. L'épidémiologie de l'infection est sensiblement différente selon que l'on se trouve dans les zones urbaines du littoral ou dans les zones isolées, le long des fleuves Maroni et Oyapock (figure 7). Ainsi, sur le littoral, les patients originaires d'Haïti (34,1 %) et du Suriname (26,1 %) précèdent les Français (20 %), tandis que, sur les fleuves, les patients français sont majoritaires (34 %), suivis des patients originaires du Brésil (32 %), dont la présence est souvent en lien avec l'orpaillage, et du Suriname (26,2 %). Dans le département, 35 % des patients sont dépistés à un stade tardif ($CD4 < 200/mm^3$). Les co-infections avec les hépatites virales sont rares (~ 6 %) et les ruptures de suivi sont plus fréquentes (19). Les 5 principales pathologies opportunistes classant sida sont, par ordre de fréquence : l'histoplasmosse, la candidose œsophagienne, la toxoplasmose cérébrale, la tuberculose et la pneumocystose (19, 20). La place prépondérante de l'histoplasmosse disséminée au cours de l'infection par le VIH sera détaillée un peu plus loin. Des équipes spécialisées prennent en charge les patients dans les 3 hôpitaux des 3 principales villes du littoral, et une équipe mobile dédiée à l'inféctiologie réalise des consultations tous les 1 à 3 mois dans les principaux centres de santé dits "centres délocalisés de prévention et de soins" (CDPS) isolés.

Hantavirus

Les hantavirus sont des virus à ARN de la famille des *Bunyaviridae* et du genre *Hantavirus*. On distingue les virus de l'Ancien Monde, responsables de fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) en Europe et en Asie, de ceux du Nouveau Monde, décrits pour la première fois en 1993, et responsables du syndrome pulmonaire à hantavirus (HPS). Ce syndrome se caractérise par une atteinte respiratoire fébrile hypoxémiant diffuse précédée de prodromes à type de myalgies et de troubles digestifs. Il évolue vers le décès dans la moitié des cas, en 1 semaine en moyenne dans les séries nord-américaines (21). Le tableau biologique est marqué par un syndrome inflammatoire, une thrombopénie et une cytolysse, sans la classique atteinte rénale et hémorragique retrouvée dans l'Ancien Monde (22). En 2006, une première étude sérologique retrouvait une séroprévalence de 1,4 % en Guyane pour ces virus (23). Entre 2008 et 2010, puis en 2013, 4 cas de syndromes



pulmonaires gravissimes, dont 3 décès, ont été attribués à ce virus, secondairement nommé virus Maripa, du fait d'une divergence importante des nucléotides et des acides aminés par rapport aux souches connues (24). Le séquençage du génome a finalement montré que le virus Maripa était proche du virus Rio Mamoré, dont des souches avaient été précédemment rapportées au Paraguay, au Pérou, en Bolivie et dans la région amazonienne de l'État du Maranhão au Brésil (25). Les hantavirus pathogènes sont transmis par des rongeurs, par excréation dans le milieu extérieur de fèces et d'urines, comme en témoigne leur présence chez 2 espèces de rongeurs, *Oligoryzomys fulvescens* et *Zygodontomys brevicauda* (figure 8, p.142), capturés près des maisons de 2 des patients atteints en 2009 et 2013 (26).

Rage

La rage est une encéphalomyélite virale presque toujours mortelle pour l'homme et la plupart des mammifères atteints, et est liée à différents génotypes du genre *Lyssavirus*. Il s'agit d'une zoonose accidentellement transmissible à l'homme. En Guyane, seul le génotype 1 (RABV) circule chez les chauves-souris et les mammifères terrestres, contrairement à l'Eu-



Figure 8. Rat des cannes à queue courte (*Zygodontomys brevicauda*), vecteur de l'hantavirus Maripa, Pripri (marais) de Yiyi, Sinnamary (crédit : Antoine Baglan).

rope, où le génotype 1 est retrouvé chez les chiens, les renards et les autres mammifères terrestres, tandis que les génotypes 5 et 6 sont identifiés chez les chauves-souris (*European Bat Lyssaviruses 1 & 2*) [27]. Entre 1989 et 2015, le virus a été identifié à 16 reprises en Guyane chez des animaux (10 bovins, 2 chauves-souris, 3 chiens et 1 chat), et 1 cas humain mortel a été rapporté en 2008, dont la contamination était probablement d'origine féline [28]. La prise en charge du risque rabique repose sur un centre de traitement antirabique (CTAR) situé au centre hospitalier de Cayenne, où sont disponibles les immunoglobulines antirabiques et les vaccins, et sur des antennes de traitement antirabiques (ATAR) réparties dans différents centres départementaux de prévention et

de santé (CDPS) de Guyane (figure 2, p. 137). Une étude récente a montré que, si la faune à l'origine d'une prise en charge du risque antirabique était assez variée en Guyane, les chiens représentaient 58,4 % de ce risque, et les chauves-souris 23,8 % (versus 59 et 5 % respectivement en France métropolitaine) [29]. En effet, parmi la centaine d'espèces de chauves-souris identifiées en Guyane, 2 des 3 espèces de chauves-souris vampires hémato-phages d'Amérique latine sont retrouvées, parmi lesquelles *Desmodus rotundus* est particulièrement impliquée dans les morsures sur les humains (figures 9A et 9B). Ces morsures surviennent le plus souvent la nuit, sur des personnes dormant dans un hamac sans moustiquaire dans des zones de fréquentation de ces chiroptères. Si le risque de se faire mordre est globalement faible en Guyane, certains villages, notamment le long du fleuve Maroni, et certains camps touristiques sont connus pour être à risque. Ainsi, pour le voyageur venant visiter la Guyane, la vaccination pré-exposition peut être proposée en cas de séjour aventureux prévu en forêt ou sur le fleuve Maroni avec nuits dans un hamac.

Toxoplasmose dite "amazonienne"

En Guyane, la toxoplasmose implique différentes souches de *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) circulant dans 2 cycles différents. On décrit un cycle domestique "classique", correspondant à la forme clinique habituelle de la maladie – réactivation chez les patients infectés par le VIH et primo-infection chez les femmes enceintes –, et un cycle dit "sauvage", avec les félinés de la forêt amazonienne comme hôte définitif, et leurs proies comme hôte intermédiaire, à l'origine de la toxoplasmose dite "amazonienne" [30]. Cette pathologie est plutôt rare, mais régulière, avec 2 à 3 cas diagnostiqués chaque année entre 2000 et 2011 (données du laboratoire de parasitologie du centre hospitalier de Cayenne). L'homme se contamine au contact du milieu forestier, le plus souvent en consommant du gibier peu cuit [31]. Les cas rapportés en Guyane seraient dus à des génotypes uniques atypiques plus virulents que les souches habituellement décrites [32]. Cette entité particulière à l'Amazonie se caractérise par un tableau infectieux parfois sévère, et sous forme épidémique, résistant aux antibiotiques habituels, au cours d'une primo-infection touchant le sujet jeune immunocompétent et sain. On retrouve un tableau marqué avec asthénie, associant fièvre et douleurs multiples, céphalées et signes pulmonaires, hépatite biologique et polyadénopathies [33]. L'at-



Figure 9. Vampire commun (*Desmodus rotundus*), vecteur de la rage en Guyane. A. *D. rotundus* capturé lors d'une mission inventaire dans la réserve du Mont Grand Matoury. B. Prélèvement de salive pour recherche du virus de la rage par l'institut Pasteur de la Guyane (crédit : Loïc Epelboin).

teinte viscérale est souvent unique (pulmonaire dans la majorité des cas), mais peut être aussi multiple (hépatique, cardiaque, cérébrale, ophtalmologique, etc.). Le bilan biologique retrouve souvent une hyponatrémie, un syndrome inflammatoire et une cytolysé hépatique. Le diagnostic repose sur la séro-conversion IgM et la PCR *T. gondii*. Le pronostic est lié à la pneumopathie, alvéolaire et/ou interstitielle diffuse, qui est de gravité variable, mais potentiellement sévère, avec environ un quart de patients ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [figure 10] (34). Un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole d'une durée de 4 semaines doit donc être instauré devant un tableau de pneumopathie, plutôt interstitielle, surtout s'il existe des signes de gravité et des facteurs de risque tels que la consommation de gibier.

Cryptococcose

La cryptococcose, infection fongique liée à une levure encapsulée du genre *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), présente 2 principales caractéristiques en Guyane française : elle survient de façon non anecdotique chez des patients immunocompétents, et son incidence chez les patients atteints par le VIH est plus élevée qu'en France métropolitaine (13). Une étude rétrospective, conduite entre 1998 et 2008, a permis d'identifier 43 patients atteints de cryptococcose admis dans les hôpitaux de Guyane (35). Quatorze d'entre eux (32,6 %) n'étaient pas infectés par le VIH, et parmi ces 14 patients, seuls 2 (4,7 %) présentaient une autre cause d'immunodépression. On retrouvait une fréquence élevée de patients positifs pour HTLV-1 (*Human T-Cell Lymphotropic Virus* de type 1) [12,1 %]. *C. neoformans* var. *grubii* comptait pour 77,3 % des cas et était principalement isolé chez les patients infectés par le VIH (13/17), alors que *C. gattii* (22,7 %) était strictement isolé chez des patients VIH- ne présentant aucun facteur de risque apparent. L'incidence moyenne de la cryptococcose a été évaluée à 22,6 cas/million d'habitants/an au cours de la période 1998-2008, soit environ 10 fois plus élevée qu'en France métropolitaine (1, 4). Ainsi, la cryptococcose neuroméningée doit être systématiquement évoquée et recherchée, même en l'absence d'immunodépression, chez tout patient présentant un tableau d'infection neuroméningée, voire de fièvre nue prolongée, au retour de Guyane. Le diagnostic biologique et le traitement ne présentent pas de spécificités par rapport aux cas pris en charge en métropole.



Figure 10. Scanner thoracique d'un patient atteint d'une toxoplasmose amazonienne avec atteinte pulmonaire. Syndrome alvéolo-interstitiel et épanchement pleural bilatéral.

Pathologies tropicales de Guyane

Lèpre

La lèpre est une infection cutanée tropicale due à *Mycobacterium leprae*. L'incidence moyenne annuelle est de 0,53 à 0,63 cas pour 10 000 habitants/an (de 0,28 à 1,19 selon les années) sur la période 1997-2013 (36, 37). Cela situe la Guyane proche du seuil d'élimination, défini par une prévalence inférieure à 1 cas pour 10 000 habitants. On rapporte ainsi une vingtaine de nouveaux cas par an. La prédominance des formes multibacillaires témoigne d'un risque de transmission de la maladie sur le territoire. La lèpre est donc un problème de santé publique en Guyane, notamment chez les migrants, et doit être évoquée chez tout patient présentant des lésions évocatrices (figures 11A et 11B, p. 144). Alors que le groupe traditionnellement le plus touché par la lèpre en Guyane depuis les années 1940 était celui des Noirs Marrons le long du fleuve Maroni, suivis par les Créoles, on note maintenant une surreprésentation des patients d'origine brésilienne, passant de 5,7 à 51 % des cas. La proximité immédiate et les nombreux échanges avec le Brésil, où ont été rapportés près de 46 000 cas de lèpre en 2007 – plaçant ce pays en deuxième position mondiale – mettent la Guyane dans une situation de recrudescence potentielle de la maladie (38).



Figure 11. Lèpre. A. Léprome dermique de l'oreille (crédit : Julie Dufour). B. Griffes cubitales (crédit : Loïc Epelboin).

Mycobacterium ulcerans

Mycobacterium ulcerans (*M. ulcerans*) est responsable, chez l'homme, d'une infection cutanée sévère nécrosante appelée ulcère de Buruli (figure 12). Avec la tuberculose et la lèpre, cette infection mycobactérienne émergente est devenue un problème de santé publique dans les pays en développement, entraînant sa classification parmi les 17 maladies tropicales négligées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1997 (39). Si elle est endémique dans différentes régions d'Asie du Sud-Est, d'Australie et d'Afrique centrale et de l'Ouest, seuls quelques cas ont été rapportés en Amérique latine (Pérou,



Figure 12. Ulcère de Buruli de la jambe (crédit : Julie Dufour).

Mexique, Suriname et Guyane française). Sur la période de 1969 à 2015, 250 cas d'ulcère de Buruli ont été rapportés en Guyane, ce qui, rapporté à la faible population, entraîne une incidence élevée, de l'ordre de 2,09/100 000 habitants/an, soit la plus importante du continent (40).

Contrairement à ce qui est généralement décrit ailleurs, elle touche en Guyane majoritairement les adultes. Si cette infection cutanée est connue pour être d'origine environnementale en région tropicale humide et marécageuse, elle n'avait jusqu'alors jamais été identifiée dans l'environnement en Amérique latine. Ainsi, pour la première fois en 2014, de l'ADN de *M. ulcerans* a pu être identifié sur 5 prélèvements environnementaux parmi 163 extraits de zones humides en Guyane (41).

Le traitement de l'ulcère de Buruli repose sur une association d'antibiotiques, soit rifampicine + amikacine, soit rifampicine + clarithromycine pendant 8 à 12 semaines, bien que des cas de réactions paradoxales sous traitement aient été rapportés récemment (42, 43).

Virus HTLV

Les virus HTLV appartiennent au groupe des rétrovirus. HTLV-1 est l'agent causal, chez 5 % des personnes infectées, de la leucémie/lymphome T (ATL) et d'une paraparesie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1 (TSP/HAM).

Dans les pays endémiques comme la Guyane, la voie de transmission de la mère à l'enfant est la plus importante : 15 à 20 % des enfants de mère infectée sont à leur tour infectés, majoritairement lors d'un allaitement prolongé. La transmission par voie sexuelle existe, principalement de l'homme à la femme. La prévalence de l'infection est d'ailleurs plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Enfin, la transmission par transfusion sanguine peut désormais être évitée par le dépistage des dons de sang. Ce virus est endémique dans plusieurs régions du monde, au sein de certains groupes ethniques. Des prévalences élevées (> 2 %) sont décrites dans le sud du Japon, en Afrique subsaharienne, dans les Caraïbes et dans certaines régions d'Amérique latine. Plusieurs études de séroprévalence réalisées en Guyane ont montré que les populations les plus touchées étaient les Noirs Marrons, suivis des Créoles guyanais et des Haïtiens, puis des Amérindiens, avec des prévalences variables selon les ethnies (44). L'épidémiologie moléculaire a montré que la souche portée par les Noirs Marrons était proche du sous-groupe

d'Afrique de l'Ouest, tandis que celles des Créoles et des Amérindiens avaient une origine commune similaire au sous-groupe transcontinental.

Dengue

De même que dans la majorité des pays d'Amérique latine, la dengue évolue en Guyane française sur un mode endémo-épidémique, avec cocirculation des 4 virus DENV-1 à 4 (figure 13). *Aedes aegypti* est le principal vecteur identifié (45). Au cours des dernières années, on a assisté à des épidémies de plus en plus fréquentes (2006, 2009-2010, 2013), avec un nombre de cas cliniquement évocateurs variant de 11 000 à 18 000, selon les épidémies. Lors de la dernière grande épidémie, qui a duré de septembre 2012 à octobre 2013, dominée par le virus DENV-2, le nombre de cas évocateurs a été estimé à 13 240, soit 5,7 % de la population, avec 701 hospitalisations (versus 92 à 241 au cours des épidémies précédentes), 0,5 % de taux de sévérité selon la classification OMS 2009 et 6 décès, dont 5 directement liés à la dengue (versus 1 à 4 lors des épidémies précédentes) [46]. Dans un département où sévissent plusieurs pathologies à présentations clinico-biologiques proches, telles que les virus de la dengue, du chikungunya, du zika, le paludisme, une primo-infection VIH, la fièvre Q et la leptospirose, un bilan biologique est pratiquement toujours nécessaire pour éliminer les pathologies parasitaires et bactériennes justifiant un traitement spécifique, même au cours des épidémies. Une étude réalisée en Guyane a récemment montré qu'une CRP > 50 mg/l était très évocatrice d'un diagnostic autre que la dengue, comme le paludisme, ou d'une co-infection de la dengue avec le paludisme ou une infection bactérienne (47, 48).

Virus du chikungunya

Les Amériques connaissent depuis la fin de l'année 2013 une épidémie sans précédent d'infection par le virus du chikungunya, un arbovirus de la famille des *Togaviridae* et du genre *Alphavirus*. Les cas index ont été rapportés dans les Antilles françaises, à Saint-Martin et Saint-Barthélemy, fin 2013, et les premiers cas relatés en Amérique latine continentale l'ont été en Guyane française en février 2014, avant que l'infection ne se répande sur tout le continent. L'épidémie en Guyane n'a pas été explosive comme aux Antilles, avec un nombre total estimé d'environ 16 000 cas. Dans la ville de Kourou, elle a duré 20 mois (jusqu'à fin

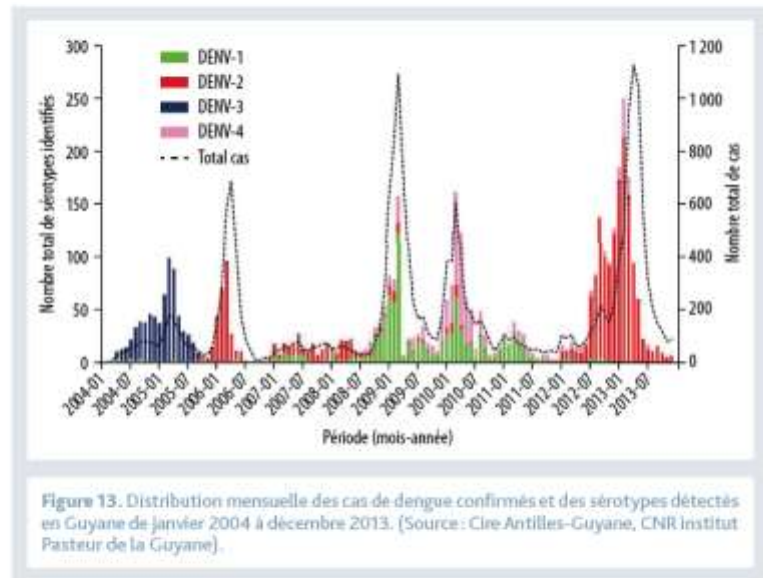


Figure 13. Distribution mensuelle des cas de dengue confirmés et des sérotypes détectés en Guyane de janvier 2004 à décembre 2013. (Source : Cire Antilles-Guyane, CNR Institut Pasteur de la Guyane).

octobre 2015), alors qu'elle était considérée comme terminée aux Antilles françaises et partout ailleurs en Guyane (49). Si la symptomatologie rapportée dans les cas guyanais est relativement superposable aux formes décrites à La Réunion, avec un tableau regroupant fièvre et arthralgies distales au premier plan, quelques cas atypiques et/ou sévères, à présentation neurologique et digestive, ont été rapportés (50, 51). Il est pour l'instant difficile d'évaluer la prévalence des cas d'arthralgies chroniques persistant au décours de l'infection aiguë dans le département, en l'absence de filière rhumatologique. Une étude réalisée au CH de Cayenne a retrouvé une persistance des douleurs articulaires chez 30 % des patients recontactés, 6 mois après l'infection aiguë (50). Ainsi, toute fièvre avec arthralgie au retour de Guyane doit faire évoquer une infection par le chikungunya, et la prise en charge de potentielles douleurs chroniques doit être envisagée.

Virus Zika

Signalée au Brésil début 2015, l'épidémie de virus Zika (ZIKV) s'est ensuite propagée à tout le continent latino-américain. Entre décembre 2015, date des premiers cas survenus en Guyane, et début 2016, 9 630 cas cliniquement évocateurs ont été identifiés (52). L'épidémie est actuellement en décroissance, tant en Guyane qu'aux Antilles. Si, jusqu'en 2014, l'infection semblait complètement bénigne, des formes beaucoup plus préoccupantes ont depuis été décrites, d'abord en Polynésie française puis au Brésil, avec, chez les adultes,

des atteintes neurologiques, dont la plus fréquente est le syndrome de Guillain-Barré, et la survenue de malformations neurologiques graves, dont la microcéphalie n'est que le sommet de l'iceberg, chez des nouveau-nés dont la mère aurait été infectée en cours de grossesse (53, 54). Début septembre 2016, 991 femmes enceintes ont eu un résultat biologique positif pour le virus Zika, et 4 cas de syndrome de Guillain-Barré y ont été rapportés. La prévention et la prise en charge des malformations néonatales sont donc un enjeu majeur de santé publique (55), et justifie des recommandations drastiques, comme celles émises par le Haut Conseil de la santé publique : report dans la mesure du possible de tout projet de grossesse, lutte antivectorielle à l'échelle collective, prévention individuelle contre les piqûres de moustiques et limitation du risque de transmission par voie sexuelle via l'utilisation systématique du préservatif (56, 57).

Virus Tonate et virus Mayaro

D'autres arboviroses plus rares, telles que les virus Tonate et Mayaro, circulent en Guyane à bas bruit et sont évoquées devant des syndromes *dengue-like* souvent bénins, mais parfois responsables de tableaux neurologiques sévères, pour lesquels les virus habituels n'ont pas été retrouvés (58-60).

Paludisme

Le paludisme reste un sujet de préoccupation en Guyane en 2016. Les 2 espèces plasmodiales les plus fréquemment rencontrées sont *Plasmodium falciparum* (Pf) et *Plasmodium vivax* (Pv). Les associations Pf/Pv sont largement sous-estimées dans le cadre du diagnostic classique et peuvent poser des problèmes thérapeutiques (61). *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) est retrouvé de façon plus anecdotique. Le moustique *Anopheles darlingi* est le principal vecteur (62, 63). L'épidémiologie du paludisme a connu au cours de ces 2 dernières décennies des modifications notables dans le département (figure 14). Jusqu'au milieu des années 2000, on constatait une augmentation importante du nombre annuel de cas, jusqu'à environ 4 000 cas associés à une nette prédominance de Pf (70 %). Depuis, le nombre de cas a considérablement diminué, avec moins de 450 répertoriés sur l'année 2014, et une inversion de la proportion des espèces : 34 % de Pf pour cette même année (64). Les facteurs associés à cette nette diminution du nombre de cas sont l'utilisation des dérivés de l'artémisinine, la lutte militaire contre l'orpaillage illégal (opération Harpie) et l'efficacité des programmes de lutte contre le paludisme dans les pays voisins.

Aujourd'hui, on observe une répartition particulière des cas et des groupes à risque : on constate la persistance de foyers sur les 2 fleuves frontières, avec des incidences parfois très élevées, comme à Élahé, village amérindien Wayana sur le Maroni, ou à Saint-Georges-de-l'Oyapock et les hameaux alentour. L'autre source difficilement tarissable de paludisme en Guyane est liée à l'activité d'orpaillage (65-67). Ainsi, une grande partie des cas pris en charge dans les hôpitaux du littoral surviennent chez des clandestins travaillant sur les sites d'orpaillage illégaux en forêt profonde, mais aussi chez les personnels militaires en contact avec ces derniers dans le cadre de la lutte contre l'orpaillage (67). Une étude menée récemment auprès de 421 personnes pratiquant l'orpaillage illégalement a montré une prévalence de 22,3 % de paludisme par PCR, majoritairement à Pf, dont plus de 84 % étaient asymptomatiques (65). Une majorité d'entre eux rapportaient une automédication fréquente par des dérivés de l'artémisinine (artémisine - pipéraquline - triméthoprime et artémèther - luméfántrine) faisant craindre l'émergence de résistances à l'artémisinine. Le traitement de première intention de l'accès palustre simple à Pf repose, en Guyane, sur une combinaison à base d'artémisinine (association artémèther-luméfántrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline). Comme ailleurs en France, l'artésunate i.v. est le traitement

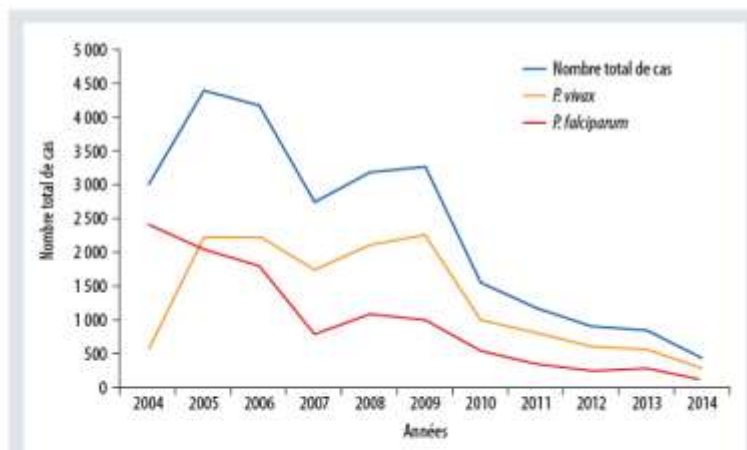


Figure 14. Évolution du nombre de cas déclarés de paludisme en Guyane entre 2004 et 2014 (source : agence régionale de santé, Ciré Antilles-Guyane). Remarque : les diagnostics réalisés dans certains centres délocalisés de prévention et de soins ne permettent pas de différencier les infections à *P. vivax* des infections à *P. malariae*. Pour l'analyse des données, au vu de l'épidémiologie du paludisme en Guyane, les infections notées "autre espèce que *P. falciparum*" ont été analysées comme des infections à *P. vivax*.

de référence en cas de forme grave. Le traitement de l'accès palustre à *Pv* repose sur la chloroquine à la dose de 25 mg/kg sur 3 jours (10-10-5 mg/kg/j), complétée par un traitement par primaquine obtenue en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, à la dose de 0,5 mg/kg/j (maximum 30 mg/j) pendant 14 jours, après vérification de l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Moins de 10 accès palustres sévères à *Pf* sont enregistrés chaque année, responsables de 0 à 3 décès par an, grâce à l'efficacité du système de soins en Guyane (figure 15) [68]. Enfin, le caractère sporadique et limité de la transmission autochtone sur le littoral permet de limiter la prévention individuelle du paludisme à la seule prophylaxie d'exposition.

Maladie de Chagas

La maladie de Chagas est une zoonose répandue en Amérique latine. Son agent infectieux, *Trypanosoma cruzi* (figure 16), est principalement transmis par passage transcutané à partir de déjections de punaises hématophages (triatomes) de la famille des Reduviidae (figure 17, p. 148). Dans la région amazonienne, cette protozoose a été identifiée depuis le milieu du XX^e siècle, avec des cas documentés en Guyane et dans l'Amazonie brésilienne. Cependant, la région n'était alors pas considérée comme endémique. La transmission de *T. cruzi* n'a été mise en évidence que depuis une quinzaine d'années, principalement sous la forme de clusters familiaux dus à une contamination orale (69). En Guyane, la séroprévalence a été évaluée en 1999 à 0,5 %, avec des variations importantes de 0 à 7,3 % selon l'âge (âge > 39 ans), l'ethnie (Amérindiens, Métropolitains et Hmongs) et le lieu de résidence (Saint-Laurent-du-Maroni, Antecume-Pata et Camopi/Trois-Sauts) [70]. La maladie évolue en 2 phases. La phase aiguë de l'infection survient 1 à 4 semaines après la contamination et comporte parfois des signes locaux (chagome au point de piqûre ou à distance, œdème bipalpébral unilatéral ou signe de Romaña) et/ou des signes généraux peu spécifiques (fièvre, adénopathies) [71]. Au cours de cette phase pauci- ou asymptomatique dans plus de 95 % des cas, des complications peuvent survenir, à type de myocardite, de défaillance cardiaque aiguë droite ou globale parfois très grave (72), et, plus rarement, de méningo-encéphalite. La phase chronique, qui survient après une phase de latence asymptomatique pouvant durer des années, voire des décennies, peut comprendre, avant tout, des atteintes cardiaques, mais aussi digestives ou neurologiques. Entre 2008 et

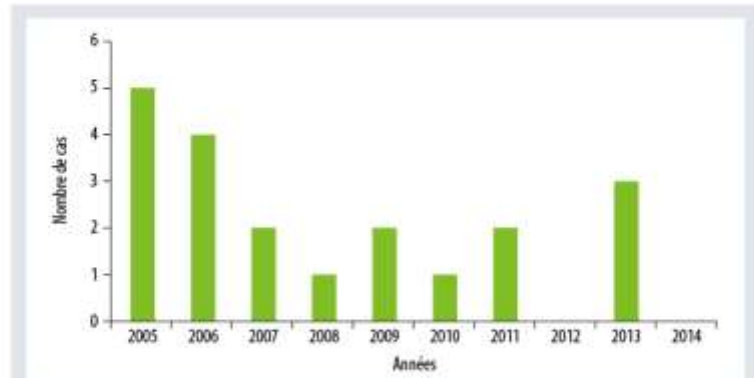


Figure 15. Évolution du nombre de décès liés au paludisme en Guyane entre 2005 et 2014.



Figure 16. *Trypanosoma cruzi* dans le sérum d'un opossum commun (*Didelphis marsupialis*). Coloration au May-Grünwald-Giemsa (crédit : Denis Blanchet).

2014, alors que 2,3 à 10,9 % des sérologies envoyées au CNR étaient positives, seuls 5 cas aigus et 15 cas chroniques avec complications tardives ont été confirmés (73). Le diagnostic biologique est difficile à établir. Il repose à la fois sur différentes techniques de sérodiagnostic et la PCR *T. cruzi*. Le traitement est fondé sur 2 médicaments aux effets indésirables non négligeables, et difficiles à obtenir du fait de l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de circuits d'approvisionnement compliqués : le benznidazole et le nifurtimox. L'indication du traitement est toujours difficile à établir faute de preuves diagnostiques, en particulier en présence d'une sérologie isolée sans symptomatologie évocatrice (74).



Figure 17. Réduve ou punaise hématophage (triatome) de la famille des Reduviidae (crédit : Denis Blanchet).

Leishmaniose cutanée

La Guyane est une zone d'endémie de la leishmaniose cutanée (LC), avec des contaminations au cours des séjours en forêt. Entre 100 et 150 cas sont rapportés chaque année (75, 76). Cinq espèces ont été décrites comme étant à l'origine de la maladie chez l'homme. *Leishmania guyanensis* est nettement prédominante (~ 85 %), suivie de *L. brasiliensis* (~ 10 %), dont l'émergence paraît relativement récente et fait craindre la survenue au cours des prochaines années de formes muqueuses, complications à distance classiques liées à cette espèce (76, 77). Les cas liés à *L. amazonensis*, *L. lansoni* et *L. naiffi* sont rapportés de façon plus anecdotique. Le cycle parasitaire de *L. guyanensis*

se déroule dans la canopée avec le phlébotome arboricole *Lutzomyia umbratilis* comme vecteur, qui pique dès la tombée du jour et durant toute la nuit. Le paresseux didactyle (*Choloepus didactylus*) est le principal réservoir (76). Le contact entre l'homme et le vecteur se fait généralement lorsqu'il y a anthropisation du milieu sauvage, notamment par déforestation. Il existe un contexte saisonnier, avec un pic des cas observé autour du mois de mars (78). La LC est une maladie bénigne, indolore et d'évolution souvent très lente, dont le préjudice est principalement esthétique. En Guyane, elle est majoritairement de type localisé, avec une atteinte unique (97 % des cas), sous forme d'une lésion ulcérée dans 93 % des cas (figures 18A et 18B), accompagnée d'un nodule satellite dans 16 % des cas, située sur une zone découverte (79). Elle touche les hommes dans 79,5 % des cas. Le délai d'évolution de la lésion est généralement d'un mois avant la consultation (variant d'une semaine à 8 ans). Des formes cliniques diffuses et cutanéomuqueuses ont également été rapportées; elles sont beaucoup plus rares. Un seul un cas de leishmaniose viscérale à *L. infantum*, probablement importé, a été rapporté chez un patient brésilien infecté par le VIH (80). Le diagnostic repose sur la détection des leishmanies par observation microscopique de frottis de sérosités dermiques colorées au May-Grünwald-Giemsa, complétée par la mise en culture de biopsies cutanées de lésions en milieu liquide synthétique RPMI 1640 et par le diagnostic d'espèce par PCR et RFLP (81). En cas d'identification de *L. guyanensis*, le traitement curatif consiste en 1 seule injection intramusculaire de 7 mg/kg d'iséthionate de pentamidine, avec une efficacité de plus de 90 %. En revanche, en cas de *L. brasiliensis*, le traitement repose sur l'antimoniate de méglumine par voie i.m. ou i.v. pendant 20 jours ou l'amphotéricine B liposomale en deuxième intention (76). La prophylaxie est fondée sur le port de vêtements longs, l'utilisation de répulsifs et de moustiquaires imprégnées à fines mailles; il est conseillé d'éviter si possible les déplacements en forêt pendant la période de transmission maximale (petite saison des pluies [décembre-mars]).



Figure 18. A. Lésion de leishmaniose cutanée à *Leishmania guyanensis* de la main gauche, Guyane (crédit : Julie Dufour). B. Lésion de leishmaniose cutanée sur la joue d'un bébé, Rondônia, Brésil (crédit : Loïc Epefboin).

Parasitoses digestives

Si les études publiées sur les parasitoses digestives sont plutôt rares en Guyane, il n'en existe pas moins une forte prévalence des nématodes

Intestinaux et des amibes au sein de certaines communautés de l'intérieur du pays (82, 83). Parmi les nématodes, les espèces parasitaires les plus fréquentes étaient *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* (anguillule) et *Necator americanus* (ankylostome) dans une étude publiée en 2002 réalisée chez les Amérindiens Wayāpi du Haut-Oyapock. Des enquêtes menées récemment auprès de populations d'orpailleurs brésiliens illégaux ont montré un taux de portage d'ankylostomes très élevé, associé à des carences et à des infections multiples (84, 85).

Si le portage chronique d'anguillulose ne prête pas beaucoup à conséquence, avec une absence de symptômes ou des troubles digestifs modérés, il existe dans certains cas un risque d'anguillulose maligne, ou syndrome d'hyperinfection à *Strongyloides stercoralis*. Ainsi, les personnes infectées par HTLV-1, rétrovirose très fréquente dans certaines populations en Guyane (lire infra), présentent un surrisque d'infection strongyloïdienne ainsi qu'un risque accru d'anguillulose maligne (86, 87). Chez les patients séronégatifs pour HTLV-1, le principal facteur de risque de cette forme grave est l'immunodépression, notamment celle induite par une corticothérapie au long cours, retrouvée dans 113 des cas étudiés (83,5 %) dans 6 services de réanimation parisiens (88). Paradoxalement, cette forme grave de nématodose est rare en Guyane, ce qui peut s'expliquer par le déparasitage systématique des patients mis sous immunosuppresseurs et corticoïdes au long cours. Néanmoins, un déparasitage systématique par ivermectine doit être proposé à l'instauration de tels traitements chez tout patient originaire de Guyane ou y ayant voyagé.

Histoplasmose américaine

Mycose profonde due à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, l'histoplasmose américaine est responsable de 2 tableaux cliniques bien différents. Chez l'immunocompétent, sa forme symptomatique, rare par rapport aux infections asymptomatiques, est à l'origine d'un tableau de fièvre isolée ou de pneumopathie aiguë ou subaiguë (figure 19). Elle survient en général chez des sujets ayant été en contact de façon intense et prolongée avec des fientes de chauves-souris, à l'occasion de la visite de grottes ou de bâtiments abandonnés et colonisés par des chiroptères. Cette pathologie, finalement rare en Guyane, est d'évolution favorable sous traitement par itraconazole, avec de

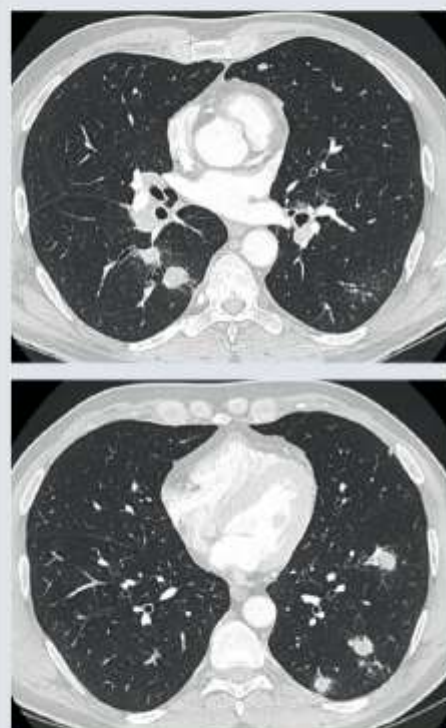


Figure 19. Scanner thoracique d'une histoplasmose pulmonaire de l'immunocompétent chez un militaire. Opacités nodulaires arrondies multiples disséminées dans le parenchyme pulmonaire.

l'amphotéricine B à la phase initiale pour les tableaux les plus sévères. L'histoplasmose disséminée du sujet immunodéprimé, en particulier VIH+, pose en revanche un véritable problème de santé publique en Guyane, assorti de difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Avec un taux d'incidence de 1,5 cas par patients-années, il s'agit de la première cause d'infection classant sida dans le département. Une étude récente, conduite à l'hôpital de Saint-Laurent-du-Maroni, a montré que 41 % des patients fébriles hospitalisés avec un taux de CD4 < 200/mm³ et 85 % des patients avec moins de 50 CD4/mm³ avaient une histoplasmose (89). Dans cette population, elle se présente sous la forme d'une fièvre au long cours, associée de façon variable à une atteinte ganglionnaire, pulmonaire, digestive et/ou hématologique (90). Son principal diagnostic différentiel est la tuberculose, qui est la deuxième infection opportuniste majeure en Guyane. Une étude comparative a été menée sur 205 patients hospitalisés à Cayenne et

Références bibliographiques

1. Grangier C, Debin M, Ardillon V et al. *Epidémiologie de la fièvre Q en Guyane, 1990-2006*. Bulletin de veille sanitaire. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane. 2009;10:2-4.
2. Epelboin L, Nacher M, Mahamat A et al. *Q fever in French Guiana: tip of the iceberg or epidemiological exception?* PLoS Negl Trop Dis 2016;10(5):e0004598.
3. Édouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. *Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France*. Am J Trop Med Hyg 2014;90(5):915-9.
4. Gardon J, Héraud JM, Laventure S et al. *Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir*. J Infect Dis 2001;184(3):278-84.
5. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C et al. *Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score*. Clin Infect Dis 2012;55(1):67-74.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L. Epelboin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article. Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

infectés par le VIH (99 avec tuberculose et 106 avec histoplasmosse). Les variables associées à la tuberculose étaient la toux et une CRP supérieure à 70 mg/l, tandis que celles associées à l'histoplasmosse étaient l'origine guyanaise, la présence concomitante d'une autre infection opportuniste, le caractère disséminé de l'atteinte, un taux de CD4 < 60/mm³, des polynucléaires neutrophiles < 2750/mm³, des plaquettes < 150 G/l et des gamma GT > 72 UI/l (97). L'histoplasmosse peut être documentée par les prélèvements suivants : urines, hémocultures, lavage broncho-alvéolaire, biopsies colique, ganglionnaire, œsophagienne, hépatique, et surtout myélogramme, qui est réalisé de façon quasi systématique en cas de fièvre chez un patient infecté par le VIH très immunodéprimé. Le diagnostic reposera alors sur l'examen direct, la culture mycologique et la PCR, en attendant des tests antigéniques qui sont actuellement en développement. Enfin, les localisations cutanées et muqueuses sont relativement fréquentes (12 % en Guyane) et permettent un diagnostic mycologique plus facile que dans les autres formes (90). Ces étapes sont importantes, dans la mesure où cette infection est grevée d'une mortalité très élevée, de 12 à 39 % (92). Malgré ces recherches, il est courant que les cliniciens soient amenés à mettre en place un traitement antifongique d'épreuve par amphotéricine B liposomale i.v. ou itraconazole, en fonction de l'état du patient (93). Le traitement par itraconazole est instauré à la dose de charge pendant au moins 3 mois, puis est poursuivi à dose d'entretien pour une durée variant selon l'évolution de l'immunité du patient. Les cas de co-infections histoplasmosse et tuberculose ne sont pas rares et complexifient encore la prise en charge de ces patients.

Conclusion

Le panel des pathologies infectieuses présentées ici, s'il n'est pas exhaustif, donne un aperçu du quotidien des cliniciens et des chercheurs en Guyane. Du fait de ressources de niveau européen, la recherche en Guyane occupe une place clé au sein de la région amazonienne, malgré une population bien plus faible que dans les pays limitrophes, entraînant un nombre annuel de cas plus faible. Ainsi, certaines pathologies, telles que l'histoplasmosse du patient immunodéprimé, la toxoplasmose amazonienne ou la fièvre Q, ne sont pratiquement pas décrites dans les pays voisins, probablement du fait d'un sous-diagnostic lié à des ressources plus limitées, et la Guyane a donc un rôle moteur dans l'étude de ces pathologies. Les auteurs espèrent que cet article permettra d'orienter les cliniciens en situation de pathologie d'importation devant prendre en charge un patient au retour de Guyane : une pneumopathie devra systématiquement faire évoquer une fièvre Q ; une fièvre nue un accès palustre, une dengue ou une leptospirose ; une fièvre chez un immunodéprimé, VIH ou non, une histoplasmosse disséminée. Le dépistage des infections sexuellement transmissibles devra être proposé systématiquement, à la recherche d'une infection par le VIH notamment. L'association de pathologies tropicales variées, de praticiens et de chercheurs ayant une expertise reconnue des pathologies infectieuses amazoniennes dans la région, et de moyens diagnostiques et thérapeutiques d'un niveau européen fait de la Guyane un terrain d'apprentissage de choix pour des étudiants, biologistes, chercheurs et médecins du monde entier qui voudraient se frotter et se former à la pathologie tropicale, le tout dans un environnement magique : la forêt amazonienne. ■

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef.

Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnement,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) et liens privilégiés avec la SPILE,
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.

Références bibliographiques

6. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults*. *Thorax* 2001;56(Suppl. 4):JVI-64.
7. Davoust B, Marié JL, Pommier de Santi V, Berenger JM, Edouard S, Raoult D. Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii* in Cayenne, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2014;20(10):1760-1.
8. Mahamat A, Edouard S, Demar M et al. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2013;19(7):1102-4.
9. Haut Conseil de la santé publique. *Fièvre Q. Recommandations de prise en charge. Collection avis et rapports*. 2013. www.hcsp.fr/Explorateur/avisrapportdomaine/clefr=402
10. Eldin C, Perreál C, Mahamat A, Djossou F, Edouard S, Raoult D. Antibiotic susceptibility determination for six strains of *Coxiella burnetii* MST 17 from Cayenne, French Guiana. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(5):600-2.
11. Ait Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2015;9-10:164-71.
12. Guernier V, Sola C, Brudey K, Guégan JF, Rastogi N. Use of cluster-graphs from spoligotyping data to study genotype similarities and a comparison of three indices to quantify recent tuberculosis transmission among culture positive cases in French Guiana during a eight year period. *BMC Infect Dis* 2008;8:46.
13. Millet J, Strait E, Berchel M et al. A systematic follow-up of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance and associated genotypic lineages in the French Departments of the Americas over a seventeen-year period. *Biomed Res Int* 2014;2014:689852.
14. Fioch H, Raba A. Les leptospiroses en Guyane française et dans la région Caraïbe. *Rev Pathol Gen Physiol Clin* 1954;54(659):834-43.
15. Centre national de référence de la leptospirose. *Rapport annuel d'activité 2014. Année d'exercice 2014*.
16. Le Turnier P, Epelboin L, Mosnier E et al. Humair leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014). *ECCMID 2016, Amsterdam*.
17. Cazain F, Le Strat Y, Sarr A et al. Dépiage de l'infection par le VIH en France, 2003-2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;32-33:534-40.
18. Melin M. Surveillance des infections à VIH et du sida dans les départements français d'Amérique : données 2013 et évolution depuis 2003. *Bulletin de veille sanitaire. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane*. 2014;6:2-10.
19. Mosnier E, Guiraud N, Epelboin L et al. Diagnostic et prise en charge des PVVIH en zones isolées et frontalières en Guyane. *Bulletin de veille sanitaire. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane*. 2015;11:10-6.
20. Nacher M, Adenis A, Adriouch L et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84(2):239-40.
21. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ et al. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(14):949-55.
22. Flamand C, de Thoisy B, Mathéus S et al. Investigations épidémiologiques et environnementales et mesures de contrôle autour d'un cas humain d'infection par Hantavirus, décembre 2009. *Bulletin de veille sanitaire. Cellule interrégionale d'épidémiologie Antilles-Guyane* 2012;7:7-11.
23. Mathéus S, Meynard JB, Rollin P, Maubert B, Morvan J. New World hantavirus in humans, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2006;12(8):1294-5.
24. Mathéus S, Djossou F, Moua D et al. Hantavirus pulmonary syndrome, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2010;16(4):739-41.
25. Mathéus S, Lavergne A, de Thoisy B, Dussart P, Lacoste V. Complete genome sequence of a novel hantavirus variant of Rio Marmoré virus, Maripa virus, from French Guiana. *J Virol* 2012;86(9):5399.
26. De Thoisy B, Mathéus S, Catrakis F et al. Maripa hantavirus in French Guiana: phylogenetic position and predicted spatial distribution of rodent hosts. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90(6):988-92.
27. Stahl JP, Gautret P, Ribadeau-Dumas F et al. Update on human rabies in a dog- and fox-rabies-free country. *Med Mal Infect* 2014;44(7):292-301.
28. Meynard JB, Flamand C, Dupuy C et al. First human rabies case in French Guiana, 2008: epidemiological investigation and control. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(2):e1537.
29. Epelboin L, Viannon E, Vesin G et al. Morsures de chauves-souris vampires et exposition au risque rabique en Guyane. 4th Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles-Guyane. 5-7 nov. 2015, Martinique. *Bulletin de veille sanitaire* 2015;8:9:30.
30. Carme B, Bissuel F, Aizenberg D et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. *J Clin Microbiol* 2002;40(11):4037-44.
31. Demar M, Elenga N, Simon S, Djossou F, Carme B. Toxoplasmosis amazonienne: une entité clinique particulière et problématique décrite en Guyane française. 3th Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles-Guyane, Octobre 2012, Guadeloupe.
32. Demar M, Hommel D, Djossou F et al. Acute toxoplasmosis in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):E221-31.
33. Demar M, Aizenberg D, Maubon D et al. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e88-95.
34. Carme B, Demar M, Aizenberg D, Dardé ML. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*. French Guiana. *Emerg Infect Dis* 2009;15(4):656-8.
35. Debourgogne A, Intart X, Blanchet D et al. Characteristics and specificities of Cryptococcus infections in French Guiana, 1998-2008. *Med Mycol* 2011;49(8):864-71.
36. Domergue V, Cilyt E, Sainte-Marie D, Huber F, Marty C, Coupplé P. La lèpre en Guyane française. étude rétrospective de 1997 à 2006. *Med Trop (Mars)* 2008;68(1):33-7.
37. Graille J. Réémergence de la lèpre comme problème de santé publique en Guyane: étude épidémiologique de 2007 à 2013. Thèse pour le doctorat en médecine. Cayenne: Université des Antilles et de la Guyane. 2014.
38. Institut de veille sanitaire. *Situation et surveillance de la lèpre dans le monde, en France métropolitaine et d'outre-mer*. 3 juin 2009.
39. Prévot G, Marsollier L, Carbonelle B et al. Diagnostic de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* en Guyane française. *Presse Med* 2004;33(21):1516.
40. Reynaud Y, Millet J, Couvin D et al. Heterogeneity among *Mycobacterium ulcerans* from French Guiana revealed by multilocus variable number tandem repeat analysis (MLVA). *PLoS One* 2015;10(2):e0118597.
41. Morris A, Gozlan R, Marion E et al. First detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in environmental samples from South America. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2660.
42. Sambourg E, Dufour J, Edouard S et al. Réponses et réactions paradoxales au cours du traitement médicamenteux de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli). Quatre observations en Guyane française. *Ann Dermatol Venerol* 2014;141(6-7):413-8.
43. Organisation mondiale de la santé. *Traitement de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli). Recommandations à l'intention des agents de santé*. Genève: Organisation mondiale de la santé, avril 2012: 77 p.
44. Kazanji M, Gessain A. Human T-cell Lymphotropic Virus types I and II (HTLV-I/II) in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. *Cad Saude Publica* 2003;19(5):1227-40.
45. Meynard JB, Ardillon V, Venturin C et al. First description of a dengue fever outbreak in the interior of French Guiana, February 2006. *Eur J Public Health* 2009;19(2):183-8.
46. Carvalho L, Ardillon V, Prince C et al. Épidémie de dengue 2012-2013 en Guyane: bilan et perspectives pour la surveillance épidémiologique. 4th Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles-Guyane. 5-7 nov. 2015, Martinique. *Bulletin de veille sanitaire. Antilles-Guyane* 2015;2:3:2-10.
47. Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S et al. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(9):e2420.
48. Epelboin L, Harif M, Dussart P et al. Is dengue and malaria co-infection more severe than single infections? A retrospective matched-pair study in French Guiana. *Malar J* 2012;11:142.
49. Cire Antilles Guyane. *Surveillance du chikungunya*. *Bulletin périodique : semaines 2015-42 et 2015-43*. *Le Point épidémiologique* 2015;21:1-4.
50. Epelboin L, Bonifay T, Bidaud B, Lienne J-F, Vesin G, Abboud P et al. Clinical and biological characteristics of the first cases of chikungunya and risk factors for chronic pain in adults supported in Cayenne, French Guiana. *ASM's Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy and International Society of Chemotherapy's International Congress of Chemotherapy and Infection (ICAAC/ICC)*. 2015 September 17-21, San Diego, California, USA.
51. Epelboin L, Neyra C, Prince C et al. Formes inhabituelles et/ou graves d'infection à chikungunya des adultes hospitalisés à Cayenne. 16th Journées nationales d'infectiologie (JNI). 10-12 juin 2015, Nancy, France. *Abstr. TROP 12*.
52. CIRE Antilles Guyane. *Surveillance du virus Zika aux Antilles Guyane. Situation épidémiologique. Point épidémiologique du 8 septembre 2016*. *Le Point épidémiologique* 2016; 35: 1-6.
53. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387(10027):1531-9.
54. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feltosa IM et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62.
55. Epelboin L, Douine M, Carles G et al. Épidémie de virus Zika en Amérique latine : quels enjeux pour la Guyane française en avril 2016 ? *Bull Soc Pathol Exot* 2016;109(2):114-25.
56. Haut Conseil de la santé publique. *Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika*. 5 janvier 2016.
57. Haut Conseil de la santé publique. *Avis relatif à la transmission du virus Zika par voie sexuelle*. 8 février 2016.
58. Hommel D, Heraud JM, Hulín A, Talarmin A. Association of Tonatevirus (subtype 1B) of the Venezuelan equine encephalitis complex with encephalitis in a human. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):188-90.

Références bibliographiques

59. Nutricy R, Epelboin L, Martínez-Lorente E et al, editors. Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. *JNI* 2016, Lille.
60. Talarmin A, Chandler UJ, Kazanji M et al. Mayaro virus fever in French Guiana: isolation, identification, and seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(3):452-6.
61. Ginouvès M, Veron V, Musset L, Legrand E, Stefani A, Prevot G et al. Frequency and distribution of mixed *Plasmodium falciparum-vivax* infections in French Guiana between 2000 and 2008. *Malar J* 2015;14(1):446.
62. Dufour I, Issaly J, Carinci R, Gaborit P, Girod R. Incrimination of *Anopheles (Anopheles) intermedius* Peryassu, An. (*Nyssorhynchus*) *nuneztovari* Gabaldon, An. (*Nys.*) *oswaldoi* Peryassu as natural vectors of *Plasmodium falciparum* in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107(3):429-32.
63. Carme B, Ardillon V, Girod R et al. [Update on the epidemiology of malaria in French Guiana]. *Med Trop (Mars)* 2009;69(1):19-25.
64. CIRE Antilles Guyane. Surveillance du paludisme. Bulletin périodique : novembre 2014 à mai 2015. Le point épidémiologique 2015;1:1-3.
65. Douine M, Musset L, Corlin F et al. Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar J* 2016;15:315.
66. Nutricy R, Mosnier E, Guarmit B et al. Le paludisme en Guyane française, deux populations : l'une liée à l'activité d'orpaillage et celle des peuples autochtones. 16^e Journées nationales d'infectiologie, 10-12 juin 2015, Nancy. *Abstr. TROP* 03.
67. Musset L, Pelleau S, Girod R et al. Malaria on the Guiana Shield: a review of the situation in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014;109(5):525-33.
68. Centre national de référence du paludisme. Rapport annuel d'activité 2015. Année d'exercice 2014. 121 p.
69. Blanchet D, Brenière SF, Schijman AG et al. First report of a family outbreak of Chagas disease in French Guiana and posttreatment follow-up. *Infect Genet Evol* 2014;28:245-50.
70. Aznar C, La Roche G, Laventure S, Carme B, Liegeard P, Hontabeyrie M. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99(8):805-8.
71. Salamanca-Dejour D, Blanchet D, Aznar C, La Roche G, Jeannel D, Gastellu-Etchegorry M. La maladie de Chagas (ou trypanosomose américaine) en France. *Med Mal Infect* 2012;42(8):344-8.
72. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(3-4):162-3.
73. Centre national de référence de la maladie de Chagas en Guyane française. Rapport annuel d'activité 2015. Année d'exercice 2014. 121 p.
74. Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in treatment of Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(5):428-34.
75. Ginouvès M, Simon S, Bourreau E et al. Prevalence and distribution of *Leishmania RNA Virus 1* in *Leishmania* parasites from French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94(1):102-6.
76. Rotureau B, Coupplié P, Nacher M, Dedet JP, Carme B. Les leishmanioses cutanées en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 2007;100(4):251-60.
77. Carme B, Coupplié P. La leishmaniose cutanée en Guyane : émergence de *Leishmania (V) brasiliensis*. XV^e Actualités du Pharo, Marseille. 2009. *Med Trop (Marseille)* 2009;65:COP09.
78. Roger A, Nacher M, Harf M et al. Climate and leishmaniasis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89(3):564-9.
79. Rotureau B, Ravel C, Nacher M et al. Molecular epidemiology of *Leishmania (Viannia) guyanensis* in French Guiana. *J Clin Microbiol* 2006;44(2):468-73.
80. Demar-Pierre M, Epelboin L, Chesnais C, Blanchet D, Hamiche K, Aznar C et al. Premier cas humain de leishmaniose viscérale à *L. infantum* diagnostiqué en Guyane. Centenaire de la Société de Pathologie Exotique, Paris, 2008. *Bull Soc Pathol Exot* 2008;101(3):267-8.
81. Simon S, Veron V, Carme B. *Leishmania* spp. identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis and its applications in French Guiana. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66(2):175-80.
82. Toyer AL, Blanchet D, Simon S, Carme B. L'amoebose en Guyane. Place respective d'*Entamoeba histolytica* et d'*E. dispar*. 6^e Journées du Comité Antilles-Guyane, Société de Pathologie Exotique. 30-31 octobre 2008, Cayenne.
83. Carme B, Motard A, Bau P, Day C, Aznar C, Moreau B. Intestinal parasitoses among Wayampi Indians from French Guiana. *Parasite* 2002;9(2):167-74.
84. Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A et al. Épidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 : quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? *Bull Epidemiol Hebd* 2015;11-12:181-9.
85. Niemetzky F, Mosnier E, Nacher M, Stroet J, Brousse P, Pommier de Santi V. Épidémie de béri béri chez des orpailleurs en Guyane française. 4^e Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles Guyane. 5-7 nov. 2015, Martinique. *Bulletin de veille sanitaire*.
86. Courouble G, Rouet F, Herrmann-Storck et al. Epidemiologic study of the association between human T-cell lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis* infection in female blood donors (Guadeloupe, French West Indies). *West Indian Med J* 2004;53(1):3-6.
87. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 2004;26(11-12):487-97.
88. Geri G, Rabbat A, Mayaux J et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome: a case series and a review of the literature. *Infection* 2015;43(6):691-8.
89. Vantilcke V, Boukharri R, Jolyet A et al. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: first think histoplasmosis. *Int J STD AIDS* 2014;25(9):656-61.
90. Huber F, Nacher M, Aznar C et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008;22(9):1047-53.
91. Adenis A. Tuberculose et histoplasmosis chez les patients infectés par le VIH : étude comparative. [Médecine]. Antilles Guyane: Université des Antilles et de la Guyane; 2009.
92. Coupplié P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(5):443-9.
93. Nacher M, Adenis A, Sambourg E et al. Histoplasmosis or tuberculosis in HIV-infected patients in the Amazon: what should be treated first? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(12):e3290.

12. CONCLUSIONS

12.1. Conclusion générale

A travers les notions d'émergence et de maladie nouvelle, ce travail a permis de faire le point sur la progression fulgurante des connaissances concernant deux zoonoses, pourtant cosmopolites et déjà archi étudiées. L'attaque de ces sujets par l'angle guyanais a permis la découverte de nombreux aspects ô combien originaux et novateurs, en particulier pour la fièvre Q. Bien des interrogations persistent concernant ces deux infections, du moins leur sous-espèce guyanaise, et chaque énigme résolue entraîne de nouvelles questions auxquelles répondre. La recherche doit se multiplier autour de ces 2 bactéries, du nano au macro pour pouvoir lutter efficacement contre elles à l'échelle individuelle comme collective. Ces infections montrent aussi qu'il est inutile de se cantonner à l'étude de la pathologie humaine, et qu'elles doivent s'appréhender dans leur dimension transversale, en prenant en compte la biodiversité animale et végétale, les interactions entre l'homme et son milieu. La politique et la géopolitique ont également leur mot à dire, puisqu'un investissement autour de ces pathologies ne sera possible qu'avec l'accord et les sous des autorités sanitaires et du décideur politique. En outre, l'exemple de la survenue de clusters fièvre Q dans des lieux de vie ou de villégiature des forces Armées de Guyane a montré comment l'étude d'une maladie infectieuse pouvait prendre une tournure politique tendue, avec des médecins et des scientifiques tenus de donner des réponses concrètes, bien que les connaissances actuelles ne le permettent, concernant la possibilité de rendre à nouveau accessible des lieux mis en quarantaine. Des problématiques de santé que l'on pourrait imaginer cantonnées à l'hôpital peuvent prendre des dimensions explosives inattendues. Il est intéressant par exemple de noter la récupération de certains événements récents malheureux à l'hôpital de Cayenne, décès de nouveau-nés prématurés par infection à staphylocoque doré, décès par morsure de serpents, à des fins sociales et politique, comme cela a été le cas lors des mouvements sociaux de mars avril 2017 qui utilisent les faiblesses du système de santé à des fins revendicatives. Ainsi, l'on voit que la fièvre Q a déjà fait l'objet de plusieurs articles dans le quotidien local France-Guyane. On peut imaginer que, tourné différemment, les mystères et inconnues entourant cette pathologie, combinés à un désintérêt notoire jusqu'à récemment des autorités de santé vis-à-vis de cette pathologie, pourrait à nouveau conduire à des mises en accusation collectives. Il ne s'agit donc pas de s'arrêter en si bon chemin. On a constaté récemment des frémissements de nature positives du côté des autorités de santé avec l'apparition d'un intérêt tant du côté de la fièvre Q avec l'ARS, que de la leptospirose avec la Cire Guyane. Espérons que ces frémissements se concrétisent, et qu'un élan commun se mettent en place pour approfondir les sillons du champ des connaissances de ces 2 infections à potentiel de gravité et passionnantes à étudier.

12.2. Conclusion personnelle

Cette thèse d'Université a porté sur deux infections cosmopolites et tropicales, la leptospirose et la fièvre Q, mais, soyons honnêtes, elle aura pu couvrir bien d'autres champs de l'infectiologie et l'épidémiologie tropicale. D'ailleurs, le sujet initial portait sur les arboviroses rares de Guyane, puis s'est abruptement modifié pour la leptospirose, pour finalement, en fin de course, basculé sur un intérêt bicéphale pour l'étude de ces deux zoonoses bactériennes, parce qu'il fallait bien se décider. Comme on a eu le temps d'en discuter un peu plus haut, la Guyane offre un panel de pathologies connues à spécificités locales, inconnues, uniques, multiples, source de multiples possibilités d'études et de recherche. On ne sait plus quel lièvre courir et les multiples questions rencontrées au quotidien par le clinicien et le chercheur en épidémiologie sont autant de sources et d'envie d'aller explorer plus loin. La Guyane offre également cette opportunité incroyable de permettre de tendre des ponts entre les spécialités. Ainsi, par cette thèse, mais aussi grâce à d'autres travaux, les interactions les disciplines et les passions se multiplient. Il n'est donc pas étonnant que les expériences vécues en tant qu'aide bagueur d'oiseaux, de détailliers de chiroptères, de photographe animalier, de membre du conseil d'administration du gepog, de guide amateur pour passionnés d'oiseaux, et tant d'autres casquettes aient permis de contribuer à ces recherches qui ont abouti à cette thèse.

Au cours de ces trois années de thèse, j'ai été recherché des escargots géants africains, *Achatina fulica*, au fin fond de la Chaumière pour étudier *Angiostrongylus cantonensis*, j'ai assisté Benoit de Thoisy lors de prélèvements sanguins et salivaires à la recherche de rage, j'ai prospecté sur la piste de Nancibo la recherche d'une ferme où le bétail se faisait dévorer la nuit venue par des vampires, *Desmodus rotundus*, j'ai fait 40°C de fièvre après avoir manipulé une colombe à queue noire blessée (*Columbina passerina*), j'ai contribué à la réalisation d'un scanner cérébral d'un dauphin ou sotalie de Guyane (*Sotalia guianensis*), j'ai contribué à la publication d'une des premières observations fiables de nid à 2 œufs de l'engoulevent noirâtre (*Nyctipolus nigrescens*), les road-trips herpétologiques de nuit avec Christian Marty, à la recherche de serpents et de grenouilles ont permis d'aboutir à la publication d'une belle étude coopérative sur les morsures de serpents, ma passion des zoonoses m'a permis d'aller faire un topo aux salariés passionnés de l'ONCFS (Office nationale de la Chasse et de la Faune Sauvage), et mon entrée au GEPOG (groupe d'étude et de protection des oiseaux de Guyane) m'a permis d'aller passer un week-end au camp de l'Arataï, à l'entrée de la Réserve des Nouragues pour discuter Plan de Gestion de la Réserve et avenir de la recherche scientifique en forêt profonde, mais aussi d'aller photographier les becs couverts d'herpès des juvéniles de frégates superbes (*Fregata magnificens*), au large de l'estuaire de l'Approuague, sur l'île magique du Grand Connétable...

Peut-être comprendrez-vous alors pourquoi j'ai choisi la Guyane, où le travail d'infectiologue et d'épidémiologiste des maladies infectieuses et tropicales se situe à

la croisée des chemins de nombreuses spécialités, qui s'énchevêtrent autour de deux notions, celle de la biodiversité et celle de One Health !....



13. BIBLIOGRAPHIE

Emergency Preparedness and Response - Bioterrorism Agents/Diseases. Retrieved Centers for Disease Control and Prevention, from <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>.

Abgueguen, P., V. Delbos, J. Blanvillain, J. M. Chennebault, J. Cottin, S. Fanello and E. Pichard (2008). **Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France.** *The Journal of Infection* 57(3): 171-178.

Abidi, K., T. Dendane, N. Madani, J. Belayachi, R. Abouqal and A. A. Zeggwagh (2017). **The clinical picture of severe leptospirosis in critically ill patients.** *Intensive Care Med.*

Adenis, A., M. Nacher, M. Hanf, V. Vantilcke, R. Boukhari, D. Blachet, M. Demar, C. Aznar, B. Carme and P. Couppie (2014). **HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority.** *PLoS Negl Trop Dis* 8(8): e3100.

Adesiyun, A., S. Dookeran, A. Stewart-Johnson, S. Rahaman and S. Bissessar (2011). **Frequency of seropositivity for *Coxiella burnetii* immunoglobulins in livestock and abattoir workers in Trinidad.** *New Microbiol* 34(2): 219-224.

Aguilar-Olivos, N., M. del Carmen Manzano-Robleda, Y. Gutierrez-Grobe, F. Chable-Montero, J. Albores-Saavedra and E. Lopez-Mendez (2013). **Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin.** *Ann Hepatol* 12(1): 138-141.

Ajzenberg, D., B. Carme, M. Demar, R. Boukhari and M.-L. Dardé (2007). **La toxoplasmose << guyanaise >>.** *Revue Francophone des Laboratoires* 2007(396): 51-60.

Amit, S., S. Shinar, O. Halutz, Y. Atiya-Nasagi and M. Giladi (2014). **Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women.** *Clin Infect Dis* 58(11): e146-147.

Ansart, S., O. Pajot, J. P. Grivois, V. Zeller, E. Klement, L. Perez, P. Bossi, F. Bricaire and E. Caumes (2004). **Pneumonia among travelers returning from abroad.** *J Travel Med* 11(2): 87-91.

Araujo-Melendez, J., J. Sifuentes-Osornio, J. M. Bobadilla-Del-valle, A. Aguilar-Cruz, O. Torres-Angeles, J. L. Ramirez-Gonzalez, A. Ponce-de-Leon, G. M. Ruiz-Palacios and M. L. Guerrero-Almeida (2012). **What do we know about Q fever in Mexico?** *Rev Invest Clin* 64(6 Pt 1): 541-545.

Arricau-Bouvery, N. and A. Rodolakis (2005). **Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?** *Vet Res* 36(3): 327-349.

Baret, M., E. Klement, G. Dos Santos, M. Jouan, F. Bricaire and E. Caumes (2000). **Pneumopathie à *Coxiella burnetii* au retour de Guyane française.** *Bull Soc Pathol Exot* 93(5): 325-327.

Beare, P. A., J. E. Samuel, D. Howe, K. Virtaneva, S. F. Porcella and R. A. Heinzen (2006). **Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons.** *J Bacteriol* 188(7): 2309-2324.

Berlioz-Arthaud, A., F. Merien and G. Baranton (2007). **Bilan de cinq années de surveillance biologique de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005).** *Bull Soc Pathol Exot* 100(2): 133-138.

Bertherat, E. (2017). **Editorial. La leptospirose : une maladie émergente ou un problème émergent ?** *Bull Epidemiol Hebdo* 8-9: 130.

Betancur, C. A. and A. G. Munera (2012). **Endocarditis por *Coxiella burnetii*: fiebre Q.** *Acta Med Colomb* 37: 31-33.

Betancur, C. A., M. Rubio, J. Barrera and J. C. Bedoya (2015). **Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en trabajadores de fincas ganaderas del departamento de Antioquia.** *Acta Med Colomb* 40(1): 20-23.

Bharti, A. R., J. E. Nally, J. N. Ricaldi, M. A. Matthias, M. M. Diaz, M. A. Lovett, P. N. Levett, R. H. Gilman, M. R. Willig, E. Gotuzzo and J. M. Vinetz (2003). **Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance.** *Lancet Infect Dis* 3(12): 757-771.

Blair, P. J., G. B. Schoeler, C. Moron, E. Anaya, R. Caceda, M. Cespedes, C. Cruz, V. Felices, C. Guevara, A. Huaman, R. Lockett, L. Mendoza, A. L. Richards, Z. Rios, J. W. Sumner, P. Villaseca and J. G. Olson (2004). **Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean northern Peru.** *Am J Trop Med Hyg* 70(4): 357-363.

Bonifay, T., L. Epelboin, G. Vesin, B. Bidaud, D. Blanchet and F. Djossou (2017). **Caractéristiques clinico-biologiques et score prédictif de Chikungunya versus dengue (EMERG-02).** *18èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)*, Saint-Malo, France.

Bonifay, T., G. Vesin, B. Bidaud, C. Bonnefoy, D. Blanchet, B. Hurpeau, F. Djossou and L. Epelboin (2017). **Comparaisons des caractéristiques sociales des patients au début des épidémies de Chikungunya 2014 versus dengue 2013 à Cayenne (EMERG-03).** *18èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)*, Saint-Malo, France.

Boulos, A., J. M. Rolain, M. Maurin and D. Raoult (2004). **Measurement of the antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii* using real time PCR.** *Int J Antimicrob Agents* 23(2): 169-174.

Bourhy, P., L. Collet, S. Brisse and M. Picardeau (2014). ***Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans.** *Int J Syst Evol Microbiol* 64(Pt 12): 4061-4067.

Bourhy, P., L. Collet, S. Clement, M. Huerre, P. Ave, C. Giry, F. Pettinelli and M. Picardeau (2010). **Isolation and characterization of new *Leptospira* genotypes from patients in Mayotte (Indian Ocean).** *PLoS Negl Trop Dis* 4(6): e724.

Bourhy, P., L. Collet, T. Lernout, F. Zinini, R. A. Hartskeerl, H. van der Linden, J. M. Thiberge, L. Diancourt, S. Brisse, C. Giry, F. Pettinelli and M. Picardeau (2012). **Human leptospira isolates circulating in Mayotte (Indian Ocean) have unique serological and molecular features.** *Journal of Clinical Microbiology* 50(2): 307-311.

Bourhy, P., C. Herrmann Storck, R. Theodose, C. Olive, M. Nicolas, P. Hochedez, I. Lamaury, F. Zinini, S. Brémont, A. Landier, S. Cassadou, J. Rosine and M. Picardeau (2013). **Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies.** *PLoS neglected tropical diseases* 7(3).

Bourhy, P., P. Hochedez and M. Picardeau (2012). **Leptospirose.** *Encyclopédie Médico-chirurgicale Maladies Infectieuses*(8-039-Q-10): 13.

Bourhy, P., A. Septfons and M. Picardeau (2017). **Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France.** *Bull Epidemiol Hebdo* 8-9: 131-137.

British Thoracic Society (BTS) (2001). **Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults.** *Thorax* 56 Suppl 4: IV1-64.

Brouqui, P., H. T. Dupont, M. Drancourt, Y. Berland, J. Etienne, C. Leport, F. Goldstein, P. Massip, M. Micoud, A. Bertrand and et al. (1993). **Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis.** *Arch Intern Med* 153(5): 642-648.

Buhariwalla, F., B. Cann and T. J. Marrie (1996). **A dog-related outbreak of Q fever.** *Clin Infect Dis* 23(4): 753-755.

Burnet, F. and M. Freeman (1937). **Experimental studies on virus of "Q" fever.** *Med J Aust* 2: 299-305.

Capot, P. (2002). **Contribution à l'épidémiologie de la Fièvre Q en Guyane Vétérinaire,** Université Claude Bernard - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

Carrillo de Albornoz, M. M., J. H. Perez de Heredia, J. Sanchez Alvarez, G. Tiberio Lopez, R. Hernandez Palacios and A. Rivero Puente (1991). **[Epidemiology of community-acquired pneumonia in the Health Area I of Navarra].** *Med Clin (Barc)* 97(2): 50-52.

Cassadou, S., J. Rosine, C. Flamand, M. Escher, M. Ledrans, P. Bourhy, M. Picardeau and P. Quenel (2016). **Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies.** *PLoS Negl Trop Dis* 10(4): e0004668.

Centre National de Référence de la Leptospirose (2015). **Rapport annuel d'activité - Année d'exercice 2014:** 26.

Centre National de Référence des Rickettsies, C. e. B., . (2014). **Rapport d'activité 2014.** Marseille, France, Aix-marseille Université UMR 7278-IRD 198-INSERM U1095.

Cerqueira, G. M. and M. Picardeau (2009). **A century of Leptospira strain typing.** *Infect Genet Evol* 9(5): 760-768.

Chaillon, A., J. L. Bind, J. Delaval, K. Haguenoer, J. M. Besnier and P. Choutet (2008). **Aspects épidémiologiques de la fièvre Q humaine en Indre-et-Loire entre 2003 et 2005 et confrontation à la fièvre Q caprine.** *Med Mal Infect* 38(4): 215-224.

Chastel, C. (2000). **Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle.** *Virologie* 4(4): 273-279.

Chesnais, C., L. Epelboin, C. Bouille, M. Demar, P. Abboud, F. Djossou and A. Mahamat (2012). **Pneumopathies aiguës communautaires : score pronostique de fièvre Q en zone d'hyperendémie.** 13èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Tours, France, Médecine et maladies infectieuses. 42: 1-96.

Chiang, W. C., O. H. Teoh, C. Y. Chong, A. Goh, J. P. Tang and O. M. Chay (2007). **Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore.** *Respirology* 12(2): 254-261.

Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (2016). **Leptospiroses.** *e-Pilly TROP - Maladies infectieuses tropicales.* E. A. Plus. 76: 532-536.

Combe, M., C. J. Velvin, A. Morris, A. Garchitorena, K. Carolan, D. Sanhueza, B. Roche, P. Couppie, J. F. Guegan and R. E. Gozlan (2017). **Global and**

local environmental changes as drivers of Buruli ulcer emergence. *Emerg Microbes Infect* 6(4): e22.

Costa, F., J. E. Hagan, J. Calcagno, M. Kane, P. Torgerson, M. S. Martinez-Silveira, C. Stein, B. Abela-Ridder and A. I. Ko (2015). **Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review.** *PLoS Negl Trop Dis* 9(9): e0003898.

Coudert, C., F. Beau, A. Berlioz-Arthaud, G. Melix, F. Devaud, E. Boyeau, C. Jaomeau, P. Lablee and P. Jarno (2007). **La leptospirose humaine en Polynésie Française : aspects épidémiologiques, cliniques et bactériologiques.** *Med Trop (Mars)* 67(2): 137-144.

Courcol, C. (2016). **Epidémiologie des pneumopathies aigües communautaires graves en Guyane : caractéristiques micro biologiques et cliniques.** Thèse d'Exercice de Médecine *Thèse d'exercice de médecine*, Université des Antilles et de la Guyane.

Crump, J. A., A. B. Morrissey, W. L. Nicholson, R. F. Massung, R. A. Stoddard, R. L. Galloway, E. E. Ooi, V. P. Maro, W. Saganda, G. D. Kinabo, C. Muiruri and J. A. Bartlett (2013). **Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: a prospective cohort study.** *PLoS Negl Trop Dis* 7(7): e2324.

D'Amato, F., C. Eldin, K. Georgiades, S. Edouard, J. Delerce, N. Labas and D. Raoult (2015). **Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana.** *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*.

D'Amato, F., M. Million, S. Edouard, J. Delerce, C. Robert, T. Marrie and D. Raoult (2014). **Draft genome sequence of *Coxiella burnetii* Dog Utad, a strain isolated from a dog-related outbreak of Q fever.** *New Microbes New Infect* 2(4): 136-137.

da Costa, P., M. Brigatte and D. Greco (2006). **Questing one Brazilian query: reporting 16 cases of Q fever from Minas Gerais, Brazil.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 48(1): 5-9.

Daher, E. F., D. S. Soares, A. T. de Menezes Fernandes, M. M. Girao, P. R. Sidrim, E. D. Pereira, N. A. Rocha and G. B. da Silva, Jr. (2016). **Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity.** *BMC Infect Dis* 16: 40.

Daher, E. F., D. M. Zanetta, M. B. Cavalcante and R. C. Abdulkader (1999). **Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure.** *Am J Trop Med Hyg* 61(4): 630-634.

Davis, G. and H. Cox (1938). **A filter-passing infectious agent isolated from ticks : isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtration experiments.** *Public Health Rep* 5: 2259-2267.

Davoust, B., J. L. Marie, V. Pommier de Santi, J. M. Berenger, S. Edouard and D. Raoult (2014). **Three-toed sloth as putative reservoir of *Coxiella burnetii*, Cayenne, French Guiana.** *Emerg Infect Dis* 20(10): 1760-1761.

Debin, M. (2007). **La fièvre Q en Guyane Française : actualités et recherche d'un réservoir animal** *Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire*, Ecole Nationale Vétérinaire de l'Université Paul Sabatier de Toulouse.

Dechet, A. M., M. Parsons, M. Rambaran, P. Mohamed-Rambaran, A. Florendo-Cumbermack, S. Persaud, S. Baboolal, M. D. Ari, S. V. Shadomy, S. R. Zaki, C. D. Paddock, T. A. Clark, L. Harris, D. Lyon and E. D. Mintz (2012). **Leptospirosis outbreak following severe flooding: a rapid assessment and**

mass prophylaxis campaign; Guyana, January-February 2005. *PLoS One* 7(7): e39672.

Dellacasagrande, J., E. Ghigo, D. Raoult, C. Capo and J. L. Mege (2002). **IFN-gamma-induced apoptosis and microbicidal activity in monocytes harboring the intracellular bacterium *Coxiella burnetii* require membrane TNF and homotypic cell adherence.** *J Immunol* 169(11): 6309-6315.

Delsing, C. E., B. J. Kullberg and C. P. Bleeker-Rovers (2010). **Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010.** *Neth J Med* 68(12): 382-387.

Derrick, H. (1937). **"Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation.** *Med J Aust* 2: 281-299.

Desvars, A., A. Michault and P. Bourhy (2013). **Leptospirosis in the western Indian Ocean islands: what is known so far?** *Vet Res* 44: 80.

Dijkstra, F., W. Hoek, N. Wijers, B. Schimmer, A. Rietveld, C. J. Wijkmans, P. Vellema and P. M. Schneeberger (2011). **The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming.** *FEMS Immunol Med Microbiol*.

Doudier, B., S. Garcia, V. Quennee, P. Jarno and P. Brouqui (2006). **Prognostic factors associated with severe leptospirosis.** *Clin Microbiol Infect* 12(4): 299-300.

Douine, M. (2017). **Epidémiologie du paludisme chez les personnes travaillant sur les sites d'orpillage illégal en Guyane : Quels enjeux pour la santé publique?** Ecole Doctorale pluridisciplinaire *Ecole Doctorale pluridisciplinaire*, Université de Guyane.

Douine, M., R. Gozlan, M. Nacher, J. Dufour, Y. Reynaud, E. Elguero, M. Combe, C. J. Velvin, C. Chevillon, A. Berlioz-Arthaud, S. Labbé, D. Sainte-Marie, J. F. Guégan, R. Pradinaud and P. Couppié (2017). ***Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer) in French Guiana, South America, 1969-2013: an epidemiological study.** *The Lancet Planetary Health* 1(2): e65-e73.

Douine, M., E. Mosnier, Q. Le Hingrat, C. Charpentier, F. Corlin, L. Hureau, A. Adenis, Y. Lazrek, F. Niemetsky, A. L. Aucouturier, M. Demar, L. Musset and M. Nacher (2017). **Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health.** *BMC Public Health* 18(1): 23.

Douine, M., L. Musset, F. Corlin, S. Pelleau, Y. Lazrek, L. Mutricy, A. Adenis, E. Mosnier, F. Djossou, M. Demar and M. Nacher (2017). **Paludisme et orpillage illégal en Guyane : un enjeu majeur de santé publique.** *Bull Epidemiol Hebdo* 6: 102-109.

Douine, M., L. Musset, F. Corlin, S. Pelleau, J. Pasquier, L. Mutricy, A. Adenis, F. Djossou, P. Brousse, F. Perotti, H. Hiwat, S. Vreden, M. Demar and M. Nacher (2016). **Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir.** *Malar J* 15: 315.

Drexhage, V. R., A. M. Dumas, R. N. Sukhai and M. Witsenburg (1989). **Q-koorts als oorzaak van myocarditis op de kinderleeftijd.** *Ned Tijdschr Geneesk* 133(50): 2517-2519.

Duchassin, M., C. Lataste-Dorolle and C. R. Silverie (1965). **Indice d'infection par *L. icterohaemorrhagiae* du rat de Cayenne. Quelques aspects épidémiologiques des leptospiroses en Guyane Française.** *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 58(2): 170-176.

Dupont, H., D. Dupont-Perdrizet, J. L. Perie, S. Zehner-Hansen, B. Jarrige and J. B. Daijardin (1997). **Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality.** *Clin Infect Dis* 25(3): 720-724.

Echeverri-Toro, L. M., S. Penagos, L. Castaneda, P. Villa, S. Atehortua, F. Ramirez, C. Restrepo, S. Ospina, Y. Agudelo, A. Hidron, P. Agudelo, E. Valderrama and C. A. Agudelo (2017). **Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con infección por *Leptospira* spp. atendidos en cuatro centros hospitalarios de Medellín, Colombia, 2008-2013.** *Biomedica* 37(1): 62-67.

Edouard, S., A. Mahamat, M. Demar, P. Abboud, F. Djossou and D. Raoult (2014). **Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France.** *Am J Trop Med Hyg* 90(5): 915-919.

Edouard, S., M. Million, G. Royer, R. Giorgi, D. Grisoli and D. Raoult (2014). **Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center.** *J Infect* 68(2): 141-148.

Eldin, C. (2014). **Epidémiologie et outils diagnostiques de la fièvre Q en Guyane Française** *Thèse d'exercice de Médecine*, Aix Marseille Université.

Eldin, C., A. Mahamat, M. Demar, P. Abboud, F. Djossou and D. Raoult (2014). **Q fever in French Guiana.** *Am J Trop Med Hyg* 91(4): 771-776.

Eldin, C., A. Mahamat, F. Djossou and D. Raoult (2015). **Rainfall and sloth births in may, Q fever in July, Cayenne, French Guiana.** *Am J Trop Med Hyg* 92(5): 979-981.

Eldin, C., C. Melenotte, O. Mediannikov, E. Ghigo, M. Million, S. Edouard, J. L. Mege, M. Maurin and D. Raoult (2017). **From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change.** *Clin Microbiol Rev* 30(1): 115-190.

Eldin, C., C. Perreal, A. Mahamat, F. Djossou, S. Edouard and D. Raoult (2015). **Antibiotic susceptibility determination for six strains of *Coxiella burnetii* MST 17 from Cayenne, French Guiana.** *Int J Antimicrob Agents* 46(5): 600-602.

Ellis, W. A., P. J. McParland, D. G. Bryson and J. A. Cassells (1986). **Prevalence of *Leptospira* infection in aborted pigs in Northern Ireland.** *Vet Rec* 118(3): 63-65.

Eloto, L. (2011). **Importance de la fièvre Q au sein d'une cohorte prospective de pneumopathies aiguës communautaires au Centre Hospitalier de Cayenne.** *Thèse d'exercice de Médecine*, Université des Antilles et de la Guyane.

Enfissi, A., J. Codrington, J. Roosblad, M. Kazanji and D. Rousset (2016). **Zika virus genome from the Americas.** *Lancet*.

Epelboin, L., C. Boullé, S. Ouar-Epelboin, M. Hanf, P. Dussart, F. Djossou, M. Nacher and B. Carme (2013). **Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana.** *PLoS neglected tropical diseases* 7(9).

Epelboin, L., P. Bourhy, P. Le Turnier, R. Schaub, E. Mosnier, A. Berlioz-Arthaud, Y. Reynaud, M. Nacher, B. De Thoisy, G. Carles, C. Richard-Hansen, M. Demar, M. Picardeau and F. Djossou (2017). **La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. Etat des connaissances en 2016.** *Bull Soc Pathol Exot* 110: 165-179.

Epelboin, L. and C. Chesnais (2009). **Place de la fièvre Q dans les pneumopathies en Guyane Française.** *Médecine Interne Mémoire de Diplôme d'Etudes Spécialisées en Médecine Interne* Université Pierre et Marie Curie.

Epelboin, L., C. Chesnais, C. Boulle, A. S. Drogoul, D. Raoult, F. Djossou and A. Mahamat (2012). **Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score.** *Clin Infect Dis*.

Epelboin, L., C. Chesnais, C. Boulle, A. S. Drogoul, D. Raoult, F. Djossou and A. Mahamat (2012). **Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score.** *Clin Infect Dis* 55(1): 67-74.

Epelboin, L., T. Chroboczek, E. Mosnier, P. Abboud, A. Adenis, D. Blanchet, M. Demar, N. Guiraud, M. Douine, A. Mahamat, C. Aznar, M. Nacher, P. Couppe, B. Carme and F. Djossou (2016). **L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française.** *La Lettre de l'Infectiologie* 4(sept. 2016): 136-168.

Epelboin, L., M. Douine, G. Carles, N. Villemant, M. Nacher, D. Rousset, F. Djossou and E. Mosnier (2016). **Épidémie de virus Zika en Amérique latine : quels enjeux pour la Guyane française en mars 2016 ?** *Bull Soc Pathol Exot* 109(2): 114-125.

Epelboin, L., P. Le Turnier, E. Mosnier, H. Kallel, A. Jolivet, P. Bourhy, M. Demar and F. Djossou (2016). **Facteurs pronostiques de la leptospirose en Guyane Française.** *17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)*, Lille, France.

Epelboin, L., P. Le Turnier, E. Mosnier, R. Schaub, E. Fontaine, S. Houcke, A. Jolivet, M. Demar, M. Nacher and F. Djossou (2017). **Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area.** *Intensive Care Med* In press.

Epelboin, L., P. Le Turnier, M. Picardeau, R. Schaub, M. Petit-Sinturel, N. Villemant, S. Trombert-Paolantoni, A. Berlioz-Arthaud, S. Bisser, E. Mosnier, V. Ardillon, A. Jolivet, M. Demar, M. Nacher, P. Bourhy and F. Djossou (2017). **La leptospirose humaine en Guyane : état des connaissances et perspectives.** *Bull Epidemiol Hebdo* 8-9: 168-175.

Epelboin, L., M. Nacher, A. Mahamat, V. Pommier de Santi, A. Berlioz-Arthaud, C. Eldin, P. Abboud, S. Briolant, E. Mosnier, S. Mendonca Gomes Mdo, S. G. Vreden, M. Pierre-Demar, M. Lacerda, D. Raoult, E. R. Sampaio de Lemos and F. Djossou (2016). **Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception?** *PLoS Negl Trop Dis* 10(5): e0004598.

Epelboin, L. and M. Sibille (2016). **Chronique néotropicale de Doc Lucho - La fièvre Q en Guyane : une bactérie qui n'a pas dévoilé tous ses secrets.** *Une Saison en Guyane. Guyane Française.* 16: 8-9.

Epelboin, L. and M. Sibille (2017). **Chronique néotropicale de Doc Lucho - Les tropiques en proie à la maladie du rat.** *Une Saison en Guyane. Guyane Française.* 18: 8.

Ergas, D., A. Keysari, V. Edelstein and Z. M. Stoeber (2006). **Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients.** *Isr Med Assoc J* 8(5): 337-341.

Faucher, J.-F., C. Chirouze, B. Hoen, J. Leroy, L. Hustache-Mathieu and J.-M. Estavoyer (2014). **Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: A retrospective study in a single center in Eastern France.** *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy.*

Fenollar, F., F. Thuny, B. Xeridat, H. Lepidi and D. Raoult (2006). **Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies.** *Clin Infect Dis* 42(6): 818-821.

Floch, H. (1954). **Fièvre Q. Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane française en 1952.** *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française* 328(5).

Floch, H. (1955). **La pathologie vétérinaire en Guyane française (les affections des porcins, des caprins et des ovins).** *Revue Elev Med Vet Pays Trop* 8: 11-13.

Floch, H. (1957). **La fièvre Q en Guyane Française.** *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini* 18(419): 1-5.

Floch, H., P. Goerger and P. Tasque (1940). **La spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française.** *Bull Soc Pathol Exot* 33(1): 42-49.

Floch, H. and A. Raba (1954). **Les leptospiroses en Guyane Française et dans la region Caraïbe.** *Rev Pathol Gen Physiol Clin* 54(659): 834-843.

Floch, H., J. Taillefer-Grimaldi and P. de Lajudie (1946). **Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne.** *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini* 139.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (2010) **Global Forest Resources Assessment.** 163, 1-378.

Fournier, P. E. and D. Raoult (1998). **Fièvre Q.** *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* Marseille.

Fournier, P. E. and D. Raoult (2003). **Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever.** *J Clin Microbiol* 41(11): 5094-5098.

François, A., P. Pfaff, D. Hommel, E. Fouquet, J. Favre, I. Jeanne, G. Guillot, J. Margery, Y. Couratte-Arnaude, A. Hulin and A. Talarmin (1997). **Fièvre Q en Guyane : une épidémiologie particulière.** *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 35: 5-8.

Frankel, D., H. Richet, A. Renvoise and D. Raoult (2011). **Q fever in France, 1985-2009.** *Emerg Infect Dis* 17(3): 350-356.

Gardon, J., J. M. Heraud, S. Laventure, A. Ladam, P. Capot, E. Fouquet, J. Favre, S. Weber, D. Hommel, A. Hulin, Y. Couratte and A. Talarmin (2001). **Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir.** *J Infect Dis* 184(3): 278-284.

Ghigo, E., C. Capo, C. H. Tung, D. Raoult, J. P. Gorvel and J. L. Mege (2002). **Coxiella burnetii survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN-gamma mediates its restoration and bacterial killing.** *J Immunol* 169(8): 4488-4495.

Gikas, A., D. P. Kofteridis, A. Manios, J. Padiaditis and Y. Tselentis (2001). **Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection.** *Antimicrob Agents Chemother* 45(12): 3644-3646.

Goldani, L. Z. (2017). **Yellow fever outbreak in Brazil, 2017.** *Braz J Infect Dis* 21(2): 123-124.

Golden, M. J. and J. R. Fair (2012). **Q Fever masquerading as prostate cancer metastases.** *Clin Nucl Med* 37(5): 511-513.

Gonsalez, C. R., J. Casseb, F. G. Monteiro, J. B. Paula-Neto, R. B. Fernandez, M. V. Silva, E. D. Camargo, J. M. Mairinque and L. C. Tavares (1998). **Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in Sao Paulo, Brazil.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 40(1): 59-61.

Gonzalez-Canudas, J. A., B. Vega, H. Nellen-Hummel, A. Lisker-Halpert and F. Laredo-Sanchez (1997). **Hepatitis granulomatosa por fiebre Q.** *Gac Med Mex* 133(5): 475-477.

Gonzalez, C. G. and R. Moreira (2003). **Estudio epidemiológico sobre un brote de Fiebre Q en la Estación Cuarentenaria Pecuaria, Complejo Lo Aguirre, Servicio Agrícola y Ganadero (Chile).** *Proceedings of the 10th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, Santiago, Chile.

Goswami, R. P., R. P. Goswami, A. Basu, S. K. Tripathi, S. Chakrabarti and I. Chattopadhyay (2014). **Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 108(12): 791-796.

Grangier, C., M. Debin, V. Ardillon, A. Mahamat, P.-E. Fournier, C. Simonnet, G. Guillot, D. Louvel, F. Ravachol, V. Perenhou, F. Queuche, E. Legrand, F. Djossou, P. Quenel, J. Morvan and J. B. Meynard (2009). **Epidémiologie de la fièvre Q en Guyane, 1990-2006.** *Bulletin de Veille Sanitaire - Cellule Interrégionale d'Epidémiologie Antilles Guyane* 10: 2-4.

Grangier, C., M. Debin, V. Ravachol, V. Ardillon, F. Queuche, C. Simonnet, J. Rosine, S. Laouira, I. Quatresous, P. Fournier, E. Legrand, P. Quénel, D. Raoult, J. Morvan and J. Meynard (2007). **Étude rétrospective de la fièvre Q en Guyane de 1950 à 2006 et mise en place d'un système de surveillance.** *Actualités du Pharo, IMTSSA, Marseille*, Marseille, France.

Greenslade, E., R. Beasley, L. Jennings, A. Woodward and P. Weinstein (2003). **Has Coxiella burnetii (Q fever) been introduced into New Zealand?** *Emerg Infect Dis* 9(1): 138-140.

Guernier, V., V. Richard, T. Nhan, E. Rouault, A. Tessier and D. Musso (2017). **Leptospira diversity in animals and humans in Tahiti, French Polynesia.** *PLoS Negl Trop Dis* 11(6): e0005676.

Guimaraes, R. M., O. G. Cruz, V. G. Parreira, M. L. Mazoto, J. D. Vieira and C. I. Asmus (2014). **Análise temporal da relação entre leptospirose e ocorrência de inundações por chuvas no município do Rio de Janeiro, Brasil, 2007-2012.** *Cien Saude Colet* 19(9): 3683-3692.

Haake, D. A. and P. N. Levett (2015). **Leptospirosis in humans.** *Curr Top Microbiol Immunol* 387: 65-97.

Hackstadt, T. and J. C. Williams (1981). **Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by Coxiella burnetii.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 78(5): 3240-3244.

Hamond, C., A. Pinna, G. Martins and W. Lilenbaum (2014). **The role of leptospirosis in reproductive disorders in horses.** *Trop Anim Health Prod* 46(1): 1-10.

Hartskeerl, R. A., M. Collares-Pereira and W. A. Ellis (2011). **Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world.** *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17(4): 494-501.

Haut Conseil de la santé publique (2011). **Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives.** *Collection Avis et rapports*: 209 p.

Haut Conseil de la Santé Publique (2013) **Fièvre Q - Recommandations de prise en charge des personnes infectées par Coxiella burnetii, et des personnes exposées à Coxiella burnetii dont les acteurs des filières d'élevage.** *Collection Avis et rapports*, 1-82.

Heraud, J. M., D. Hommel, A. Hulin, V. Deubel, J. D. Poveda, J. L. Sarthou and A. Talarmin (1999). **First case of yellow fever in French Guiana since 1902.** *Emerg Infect Dis* 5(3): 429-432.

Herrmann-Storck, C., M. Saint-Louis, T. Foucand, I. Lamaury, J. Deloumeaux, G. Baranton, M. Simonetti, N. Sertour, M. Nicolas, J. Salin and M. Cornet (2010). **Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe.** *Emerg Infect Dis* 16(2): 331-334.

Hochedez, P., M. Escher, H. Decoussy, L. Pasgrimaud, R. Martinez, J. Rosine, R. Theodose, P. Bourhy, M. Picardeau, C. Olive, M. Ledrans and A. Cabie (2013). **Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, 2011.** *Euro Surveill* 18(18): 20472.

Hochedez, P., J. Rosine, R. Theodose, S. Abel, P. Bourhy, M. Picardeau, P. Quenel and A. Cabie (2011). **Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique.** *Am J Trop Med Hyg* 84(4): 621-626.

Hochedez, P., R. Theodose, C. Olive, P. Bourhy, G. Hurtrel, N. Vignier, H. Mehdaoui, R. Valentino, R. Martinez, J. M. Delord, C. Herrmann, I. Lamaury, R. Cesaire, M. Picardeau and A. Cabie (2015). **Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013.** *Emerg Infect Dis* 21(12): 2221-2224.

Hogema, B. M., E. Slot, M. Molier, P. M. Schneeberger, M. H. Hermans, E. J. van Hannen, W. van der Hoek, H. T. Cuijpers and H. L. Zaaijer (2012). **Coxiella burnetii infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands.** *Transfusion* 52(1): 144-150.

Hogerwerf, L., R. van den Brom, H. I. Roest, A. Bouma, P. Vellema, M. Pieterse, D. Dercksen and M. Nielen (2011). **Reduction of Coxiella burnetii prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands.** *Emerg Infect Dis* 17(3): 379-386.

Imbert, P., C. Rapp, M. Jagou, A. Saillol and T. Debord (2004). **Q fever in travelers: 10 cases.** *J Travel Med* 11(6): 383-385.

Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (2017). **Recensement de la population en Guyane.** *Insee Flash Guyane* 56: 2.

Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (2017). **Synthèse démographique de la Guyane - Une démographie toujours dynamique.** *Insee Flash Guyane* 57: 2.

Jensenijs, M., P. V. Han, P. Schlagenhauf, E. Schwartz, P. Parola, F. Castelli, F. von Sonnenburg, L. Loutan, K. Leder and D. O. Freedman (2013). **Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers—a GeoSentinel multicenter study, 1996-2011.** *Am J Trop Med Hyg* 88(2): 397-404.

Jones, K. E., N. G. Patel, M. A. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J. L. Gittleman and P. Daszak (2008). **Global trends in emerging infectious diseases.** *Nature* 451(7181): 990-993.

Kampschreur, L. M., M. C. Wegdam-Blans, P. C. Wever, N. H. Renders, C. E. Delsing, T. Sprong, M. E. van Kasteren, H. Bijlmer, D. Notermans, J. J. Oosterheert, F. S. Stals, M. H. Nabuurs-Franssen and C. P. Bleeker-Rovers (2015). **Chronic Q fever diagnosis- consensus guideline versus expert opinion.** *Emerg Infect Dis* 21(7): 1183-1188.

Kaplan, M. and P. Bertagna (1955). **The geographical distribution of Q fever.** *Bull WHO* 13: 816-829.

Karagiannis, I., G. Morroy, A. Rietveld, A. M. Horrevorts, M. Hamans, P. Francken and B. Schimmer (2007). **Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report.** *Euro Surveill* 12(8): E070809 070802.

Karesh, W. B., A. Dobson, J. O. Lloyd-Smith, J. Lubroth, M. A. Dixon, M. Bennett, S. Aldrich, T. Harrington, P. Formenty, E. H. Loh, C. C. Machalaba, M. J. Thomas and D. L. Heymann (2012). **Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories.** *Lancet* 380(9857): 1936-1945.

Kersh, G. J., R. Priestley and R. F. Massung (2013). **Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood.** *Transfusion* 53(7): 1493-1496.

Koulla-Shiro, S., C. Kuaban and L. Belec (1996). **Acute community-acquired bacterial pneumonia in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected and non-HIV-infected adult patients in Cameroon: aetiology and outcome.** *Tuber Lung Dis* 77(1): 47-51.

Koulla-Shiro, S., C. Kuaban and L. Belec (1997). **Microbial etiology of acute community-acquired pneumonia in adult hospitalized patients in Yaounde-Cameroon.** *Clin Microbiol Infect* 3(2): 180-186.

Kovacova, E., W. Sixl, D. Stunzner, J. Urvolgyi and J. Kazar (1996). **Serological examination of human and animal sera from six countries of three continents for the presence of rickettsial antibodies.** *Eur J Epidemiol* 12(1): 85-89.

Lacassin, F., C. Blanchon, F. Baumann and P. Perolat (2000). **Leptospirose et dengue en Nouvelle-Calédonie : facteurs discriminants a l'admission.** *Médecine et Maladies Infectieuses* 32 (Supp2).

Lacassin, F., C. Blanchon, F. Baumann and P. Perolat (2003). **Leptospirose et dengue en Nouvelle-Calédonie : facteurs discriminants a l'admission.** *Bulletin Médical Calédonien et Polynésien* 34: 08.

Lamas, C. C., T. Rozental, M. N. Boia, A. R. Favacho, A. H. Kirsten, A. P. da Silva and E. R. de Lemos (2009). **Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepagua, Rio de Janeiro, Brazil.** *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 2: 140-141.

Lamas Cda, C., R. G. Ramos, G. Q. Lopes, M. S. Santos, W. F. Golebiovski, C. Weksler, G. I. Ferraiuoli, P. E. Fournier, H. Lepidi and D. Raoult (2013). **Bartonella and Coxiella infective endocarditis in Brazil: molecular evidence from excised valves from a cardiac surgery referral center in Rio de Janeiro, Brazil, 1998 to 2009.** *Int J Infect Dis* 17(1): e65-66.

Le Labourier, A. (2015). **Epidémiologie des endocardites infectieuses au centre hospitalier de Cayenne de 2007 a 2013.** Doctorat en Médecine *Thèse d'Exercice de Doctorat en Médecine*, Université des Antilles et de la Guyane.

Le Turnier, P., L. Epelboin, E. Mosnier, R. Schaub, A. Jolivet, A. Berlioz-Arthaud, H. Bourhy, M. Picardeau, M. Demar and F. Djossou (2016). **Human leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014).** 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam, Netherlands. 0368.

Le Turnier, P., L. Epelboin, E. Mosnier, R. Schaub, A. Jolivet, A. Berlioz-Arthaud, P. Bourhy, M. Picardeau, M. Demar and F. Djossou (2016). **La leptospirose en Guyane française : 1ère étude transversale multicentrique 2007-2014.** 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), Lille, France.

Le Turnier, P., L. Epelboin, R. Schaub, E. Mosnier, R. Boukhari, A. Jolivet, A. Terraz, H. Kallel, A. Berlioz-Arthaud, S. Trombert-Paolantoni, P. Bourhy, M. Picardeau, M. Demar and F. Djossou (2015). **La leptospirose en Guyane : une**

maladie tropicale négligée ? Etude transversale multicentrique 2007-2014
4èmes Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles Guyane Fort-de-France, Martinique Bulletin de Veille Sanitaire.

Lemos, E. R., T. Rozental, M. A. Mares-Guia, D. N. Almeida, N. Moreira, R. G. Silva, J. D. Barreira, C. C. Lamas, A. R. Favacho and P. V. Damasco (2011). **Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil.** *Vector Borne Zoonotic Dis* 11(1): 85-87.

Levett, P. N. (2001). **Leptospirosis.** *Clinical Microbiology Reviews* 14(2): 296-326.

Lieberman, D., D. Lieberman, I. Boldur, E. Manor, S. Hoffman, F. Schlaeffer and A. Porath (1995). **Q-fever pneumonia in the Negev region of Israel: a review of 20 patients hospitalised over a period of one year.** *J Infect* 30(2): 135-140.

Limonard, G. J., M. H. Nabuurs-Franssen, G. Weers-Pothoff, C. Wijkmans, R. Besselink, A. M. Horrevorts, P. M. Schneeberger and C. A. Groot (2010). **One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings.** *Infection* 38(6): 471-477.

Luna, C. M., A. Famiglietti, R. Absi, A. J. Videla, F. J. Nogueira, A. D. Fuenzalida and R. J. Gene (2000). **Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina.** *Chest* 118(5): 1344-1354.

Maartens, G., S. J. Lewis, C. de Gouveia, C. Bartie, D. Roditi and K. P. Klugman (1994). **'Atypical' bacteria are a common cause of community-acquired pneumonia in hospitalised adults.** *S Afr Med J* 84(10): 678-682.

Mackenzie, J. S. (1999). **Emerging viral diseases: an Australian perspective.** *Emerg Infect Dis* 5(1): 1-8.

Mahamat, A., S. Edouard, M. Demar, P. Abboud, J. Y. Patrice, B. La Scola, A. Okandze, F. Djossou and D. Raoult (2013). **Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana.** *Emerg Infect Dis* 19(7): 1102-1104.

Mailloux, M. (1973). **Sur un cas de leptospirose humaine a Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane Francaise).** *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 66(2): 269-272.

Maltezou, H. C. and D. Raoult (2002). **Q fever in children.** *Lancet Infect Dis* 2(11): 686-691.

Manock, S. R., K. H. Jacobsen, N. B. de Bravo, K. L. Russell, M. Negrete, J. G. Olson, J. L. Sanchez, P. J. Blair, R. D. Smalligan, B. K. Quist, J. F. Espin, W. R. Espinoza, F. MacCormick, L. C. Fleming and T. Kochel (2009). **Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador.** *Am J Trop Med Hyg* 81(1): 146-151.

Mares-Guia, M. A., T. Rozental, A. Guterres, M. dos Santos Ferreira, J. Fernandes, E. Almeida, R. Botticini, S. Marraschi and E. R. S. Lemos (2015). **Q fever during dengue outbreak in the State of Rio de Janeiro, Brazil – preliminary results.** . ESCCAR International Congress on Rickettsia and other Intracellular Bacteria. Lausanne, Switzerland.

Mares-Guia Monteiro de Mello, M. A., T. Rozental, A. Guterres, R. Gomes, D. N. Almeida, N. S. Moreira, J. D. Barreira, A. R. Favacho, A. L. Santana and E. R. Lemos (2014). **Molecular identification of the agent of Q fever - *Coxiella burnetii* - in domestic animals in State of Rio de Janeiro, Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop* 47(2): 231-234.

Marrie, T. J. (1995). **Coxiella burnetii (Q fever) pneumonia.** *Clin Infect Dis* 21 Suppl 3: S253-264.

Marrie, T. J., H. Durant and L. Yates (1989). **Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study.** *Rev Infect Dis* 11(4): 586-599.

Martin, L. and A. Pettit (1918). **Séro-diagnostic de la spirochaetose ictero-haémorrhagique.** *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 42: 672-675.

Massenet, D., J. F. Yvon, C. Couteaux and C. Goarant (2015). **An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data.** *PLoS One* 10(11): e0142063.

Matheus, S., A. Lavergne, B. de Thoisy, P. Dussart and V. Lacoste (2012). **Complete genome sequence of a novel hantavirus variant of Rio Mamore virus, Maripa virus, from French Guiana.** *Journal of Virology* 86(9): 5399.

Mattar, S., V. Contreras, M. Gonzalez, F. Camargo, J. Alvarez and J. A. Oteo (2014). **Infection by Coxiella burnetii in a patient from a rural area of Monteria, Colombia.** *Rev Salud Publica (Bogota)* 16(6): 958-961.

Mattar, S. and M. Parra (2006). **Detección de anticuerpos contra Anaplasma, Bartonella and Coxiella en habitantes rurales de un área del caribe colombiano.** *Rev MVZ Córdoba* 11(2): 781-789.

Maurin, M. and D. Raoult (1999). **Q fever.** *Clin Microbiol Rev* 12(4): 518-553.

McBride, A. J. A., D. A. Athanazio, M. G. Reis and A. I. Ko (2005). **Leptospirosis.** *Current Opinion in Infectious Diseases* 18(5): 376-386.

McQuiston, J. H., R. C. Holman, C. L. McCall, J. E. Childs, D. L. Swerdlow and H. A. Thompson (2006). **National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978-2004.** *Am J Trop Med Hyg* 75(1): 36-40.

Melenotte, C. (2015). **Mise au point du modèle de pneumonie et étude de la pathogénicité des souches Guiana et Netherland-like de Coxiella burnetii après aérosolisation chez la souris.** Master 2 - Pathologie Humaine : Spécialité Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales *Mémoire de Master 2 - Pathologie Humaine : Spécialité Maladies Transmissibles et Pathologies Tropicales*, Aix Marseille Universités.

Melenotte, C., C. Nappéz, J. Terras, D. Raoult and F. Brégeon (2016). **Fièvre Q avec atteinte respiratoire : utilité d'un modèle expérimental d'infection par voie aérosolisée.** *Revue des Maladies Respiratoires* 33, Supplement: A43-A44.

Merien, F., D. Portnoi, P. Bourhy, F. Charavay, A. Berlioz-Arthaud and G. Baranton (2005). **A rapid and quantitative method for the detection of Leptospira species in human leptospirosis.** *FEMS Microbiol Lett* 249(1): 139-147.

Milazzo, A., R. Hall, P. A. Storm, R. J. Harris, W. Winslow and B. P. Marmion (2001). **Sexually transmitted Q fever.** *Clin Infect Dis* 33(3): 399-402.

Million, M., H. Lepidi and D. Raoult (2009). **[Q fever: current diagnosis and treatment options].** *Med Mal Infect* 39(2): 82-94.

Million, M. and D. Raoult (2015). **Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management.** *J Infect* 71 Suppl 1: S2-9.

Million, M. and D. Raoult (2017). **No Such Thing as Chronic Q Fever.** *Emerg Infect Dis* 23(5): 856-857.

Million, M., F. Thuny, N. Bardin, E. Angelakis, S. Edouard, S. Bessis, T. Guimard, T. Weitten, F. Martin-Barbaz, M. Texereau, K. Ayouz, C. Protopopescu, P.

Carrieri, G. Habib and D. Raoult (2016). **Antiphospholipid Antibody Syndrome With Valvular Vegetations in Acute Q Fever.** *Clin Infect Dis* 62(5): 537-544.

Million, M., F. Thuny, H. Richet and D. Raoult (2010). **Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey.** *Lancet Infect Dis* 10(8): 527-535.

Million, M., G. Walter, N. Bardin, L. Camoin, R. Giorgi, P. Bongrand, F. Gouriet, J. P. Casalta, F. Thuny, G. Habib and D. Raoult (2013). **Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis.** *Clin Infect Dis* 57(1): 57-64.

Ministère de l'Intérieur (2013). **Les étrangers en France - Année 2013 - Onzième rapport établi en application de l'article L. 111-10 du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile:** 196.

Ministère des affaires sociales et de la Santé (2014). **Journal Officiel de la République Française - Décrets, arrêtés, circulaires - Textes Généraux - Chapitre 19 - Rubrique Leptospirose.** Texte 13 sur 96: 4pp.

Miraglia, F., M. Matsuo, Z. M. Morais, O. A. Dellagostin, F. K. Seixas, J. C. Freitas, R. Hartskeerl, L. Z. Moreno, B. L. Costa, G. O. Souza, S. A. Vasconcellos and A. M. Moreno (2013). **Molecular characterization, serotyping, and antibiotic susceptibility profile of Leptospira interrogans serovar Copenhageni isolates from Brazil.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 77(3): 195-199.

Moreira Eglinger, L. E. and A. Braselli (1994). **Endocarditis a Coxiella burnetii. Primera comunicación nacional.** *Rev Med Uruguay* 10: 131-137.

Mutricy, R., L. Epelboin, D. Blanchet, E. Calciati, E. Lorenzi-Martinez, S. Matheus, F. Djossou and D. Rousset (2017). **Specificity of Tonate virus infection compared to dengue virus : a matched pair study conducted in French Guiana 2003-2016.** *27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Vienna, Austria.

Mutricy, R., L. Epelboin, E. Mosnier, S. Matheus, F. Djossou and D. Rousset (2017). **Clinico-biological characteristics of an emerging arbovirus : the Mayaro virus. A retrospective study in French Guiana 2003-2016.** *27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Vienna, Austria.

Nacher, M. (2016). **L'histoplasmosse disséminée du patient infecté par le VIH: de la Guyane à l'Amérique latine.** *Bulletin de Veille Sanitaire* 3(Décembre 2016): 17-20.

Nacher, M., A. Adenis, C. Aznar, D. Blanchet, V. Vantilcke, M. Demar, B. Carme and P. Couppie (2014). **How many have died from undiagnosed human immunodeficiency virus-associated histoplasmosis, a treatable disease? Time to act.** *Am J Trop Med Hyg* 90(2): 193-194.

Nardone, A., I. Capek, G. Baranton, C. Campèse, D. Postic, V. Vaillant, M. Liénard and J.-C. Desenclos (2004). **Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: results of a national case-control study, 1999-2000.** *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 39(5): 751-753.

Nicolle, C. (1933). **Leçons du Collège de France - Destin des maladies infectieuses.** Paris, Masson éd.

Oddo, M., R. M. Jolidon, O. Peter, S. Poli and A. Cometta (2001). **Q fever pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 27(3): 615.

Olival, K. J., P. R. Hosseini, C. Zambrana-Torrel, N. Ross, T. L. Bogich and P. Daszak (2017). **Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals.** *Nature* 546(7660): 646-650.

Osorio, S., C. Sarria, P. Gonzalez-Ruano, E. C. Casal and A. Garcia (2003). **Nosocomial transmission of Q fever.** *J Hosp Infect* 54(2): 162-163.

Pagès, F., L. Collet, S. Henry, T. Margueron, A. Achirafi, P. Bourhy, M. Picardeau, T. Lernout and L. Filleul (2017). **Leptospirose à Mayotte : apports de la surveillance épidémiologique, 2008-2015.** *Bull Epidemiol Hebdo* 8-9: 147-156.

Pages, F., S. Larrieu, J. Simoes, P. Lenabat, B. Kurtkowiak, V. Guernier, G. Le Minter, E. Lagadec, Y. Gomard, A. Michault, M. C. Jaffar-Bandjee, K. Dellagi, M. Picardeau, P. Tortosa and L. Filleul (2016). **Investigation of a leptospirosis outbreak in triathlon participants, Reunion Island, 2013.** *Epidemiol Infect* 144(3): 661-669.

Pages, F., D. Polycarpe, J. S. Dehecq, M. Picardeau, N. Caillere, M. C. Jaffar-Bandjee, A. Michault and L. Filleul (2014). **Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden.** *Int J Environ Res Public Health* 11(1): 968-982.

Panaphut, T., S. Domrongkitchaiporn, A. Vibhagool, B. Thinkamrop and W. Susaengrat (2003). **Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis.** *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 36(12): 1507-1513.

Petrakovsky, J., A. Bianchi, H. Fisun, P. Nájera-Aguilar and M. M. Pereira (2014). **Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: reported outbreaks and literature review (2002-2014).** *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11(10): 10770-10789.

Pfaff, F., A. Francois, D. Hommel, I. Jeanne, J. Margery, G. Guillot, Y. Couratte-Arnaude, A. Hulin and A. Talarmin (1998). **Q fever in French Guiana: new trends.** *Emerg Infect Dis* 4(1): 131-132.

Philip, C. (1948). **Comments on the name of the Q fever organism.** *Public Health Rep* 63: 58-59.

Picardeau, M. (2013). **Diagnosis and epidemiology of leptospirosis.** *Med Mal Infect* 43(1): 1-9.

Pommier de Santi, V., A. Mahamat, C. Ilcinkas, J. L. Marié, B. De Thoisy, T. Lamour, B. Davoust and S. Briolant (2015). **La fièvre Q soulève toujours des questions.** 16èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Nancy, France. BACT 09.

Pommier de Santi, V., J.-L. Marié, S. Briolant, A. Mahamat, F. Djossou, L. Epelboin, T. Lamour, B. De Thoisy, D. Raoult, S. Edouard and B. Davoust (2016). **Spécificités épidémiologiques de la fièvre Q en Guyane.** *Bull Acad Vét France* 169(2): 148-154.

Potasman, I., S. Rzotkiewicz, N. Pick and A. Keysary (2000). **Outbreak of Q fever following a safari trip.** *Clin Infect Dis* 30(1): 214-215.

Powell, O. W., K. P. Kennedy, I. M. Mc and H. Silverstone (1962). **Tetracycline in the treatment of "Q" fever.** *Australas Ann Med* 11: 184-188.

Prabhu, M., W. L. Nicholson, A. J. Roche, G. J. Kersh, K. A. Fitzpatrick, L. D. Oliver, R. F. Massung, A. B. Morrissey, J. A. Bartlett, J. J. Onyango, V. P. Maro, G. D. Kinabo, W. Saganda and J. A. Crump (2011). **Q fever, spotted fever group, and typhus group rickettsioses among hospitalized febrile patients in northern Tanzania.** *Clin Infect Dis* 53(4): e8-15.

Raoult, D. (1993). **Treatment of Q fever.** *Antimicrob Agents Chemother* 37(9): 1733-1736.

Raoult, D. (2012). **Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus.** *J Infect* 65(2): 102-108.

Raoult, D., F. Fenollar and A. Stein (2002). **Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up.** *Arch Intern Med* 162(6): 701-704.

Raoult, D. and T. Marrie (1995). **Q fever.** *Clin Infect Dis* 20(3): 489-495; quiz 496.

Raoult, D., T. Marrie and J. Mege (2005). **Natural history and pathophysiology of Q fever.** *Lancet Infect Dis* 5(4): 219-226.

Raoult, D. and A. Stein (1994). **Q fever during pregnancy—a risk for women, fetuses, and obstetricians.** *N Engl J Med* 330(5): 371.

Raoult, D., H. Tissot-Dupont, C. Foucault, J. Gouvernet, P. E. Fournier, E. Bernit, A. Stein, M. Nesri, J. R. Harle and P. J. Weiller (2000). **Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections.** *Medicine (Baltimore)* 79(2): 109-123.

Ressner, R. A., M. E. Griffith, M. L. Beckius, G. Pimentel, R. S. Miller, K. Mende, S. L. Fraser, R. L. Galloway, D. R. Hospenthal and C. K. Murray (2008). **Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of Leptospira.** *Antimicrob Agents Chemother* 52(8): 2750-2754.

Ribeiro-Netto, A., T. Nikitin, H. Valentini and I. F. Ribeiro (1964). **Estudo sobre febre Q em São Paulo. I. Ocorrência em rebanhos bovinos do vale do Paraíba.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 6: 137-141.

Ristow, P., P. Bourhy, S. Kerneis, C. Schmitt, M. C. Prevost, W. Lilenbaum and M. Picardeau (2008). **Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires.** *Microbiology* 154(Pt 5): 1309-1317.

Roest, H. I., R. C. Ruuls, J. J. Tilburg, M. H. Nabuurs-Franssen, C. H. Klaassen, P. Vellema, R. van den Brom, D. Dercksen, W. Wouda, M. A. Spierenburg, A. N. van der Spek, R. Buijs, A. G. de Boer, P. T. Willemsen and F. G. van Zijderveld (2011). **Molecular epidemiology of Coxiella burnetii from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands.** *Emerg Infect Dis* 17(4): 668-675.

Roest, H. I., J. J. Tilburg, W. van der Hoek, P. Vellema, F. G. van Zijderveld, C. H. Klaassen and D. Raoult (2011). **The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection.** *Epidemiol Infect* 139(1): 1-12.

Rojas, P., A. M. Monahan, S. Schuller, I. S. Miller, B. K. Markey and J. E. Nally (2010). **Detection and quantification of leptospires in urine of dogs: a maintenance host for the zoonotic disease leptospirosis.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(10): 1305-1309.

Rolain, J. M., M. Maurin and D. Raoult (2001). **Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against Coxiella burnetii.** *Antimicrob Agents Chemother* 45(1): 301-302.

Roux, V. (1999). **Phylogenetic analysis and taxonomic relationships among the genus Rickettsia.** *Rickettsiae and Rickettsial diseases at the turn of the third millennium.* Elsevier. Marseille, Raoult D, Brouqui P: 52-66.

Rozental, T., M. S. Ferreira, A. Guterres, M. A. Mares-Guia, B. R. Teixeira, J. Goncalves, C. R. Bonvicino, P. S. D'Andrea and E. R. de Lemos (2017). **Zoonotic pathogens in Atlantic Forest wild rodents in Brazil: Bartonella and Coxiella infections.** *Acta Trop* 168: 64-73.

Rozental, T., L. F. Mascarenhas, R. Rozenbaum, R. Gomes, G. S. Mattos, C. C. Magno, D. N. Almeida, M. I. Rossi, A. R. Favacho and E. R. de Lemos (2012). **Coxiella burnetii**, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element IS1111 associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107(5): 695-697.

Ruiz, M., S. Ewig, M. A. Marcos, J. A. Martinez, F. Arancibia, J. Mensa and A. Torres (1999). **Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity.** *Am J Respir Crit Care Med* 160(2): 397-405.

Schimmer, B., G. Morroy, F. Dijkstra, P. M. Schneeberger, G. Weers-Pothoff, A. Timen, C. Wijkmans and W. van der Hoek (2008). **Large ongoing Q fever outbreak in the south of The Netherlands, 2008.** *Euro Surveill* 13(31).

Schimmer, B., D. W. Notermans, M. G. Harms, J. H. Reimerink, J. Bakker, P. Schneeberger, L. Mollema, P. Teunis, W. van Pelt and Y. van Duynhoven (2012). **Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks.** *Epidemiol Infect* 140(1): 27-35.

Schneeberger, P. M., C. Wintenberger, W. van der Hoek and J. P. Stahl (2014). **Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever.** *Med Mal Infect* 44(8): 339-353.

Sehgal, S. C., A. P. Sugunan, M. V. Murhekar, S. Sharma and P. Vijayachari (2000). **Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area.** *Int J Antimicrob Agents* 13(4): 249-255.

Sejvar, J., E. Bancroft, K. Winthrop, J. Bettinger, M. Bajani, S. Bragg, K. Shutt, R. Kaiser, N. Marano, T. Popovic, J. Tappero, D. Ashford, L. Mascola, D. Vugia, B. Perkins and N. Rosenstein (2003). **Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000.** *Emerg Infect Dis* 9(6): 702-707.

Sharp, T. M., B. Rivera Garcia, J. Perez-Padilla, R. L. Galloway, M. Guerra, K. R. Ryff, D. Haberling, S. Ramakrishnan, S. Shadomy, D. Blau, K. M. Tomashek and W. A. Bower (2016). **Early Indicators of Fatal Leptospirosis during the 2010 Epidemic in Puerto Rico.** *PLoS Negl Trop Dis* 10(2): e0004482.

Siciliano, R. F., H. B. Ribeiro, R. H. Furtado, J. B. Castelli, R. O. Sampaio, F. C. Santos, S. Colombo, M. Grinberg and T. M. Strabelli (2008). **Endocardite por Coxiella burnetii (febre Q): doenca rara ou pouco diagnosticada? Relato de caso.** *Rev Soc Bras Med Trop* 41(4): 409-412.

Siciliano, R. F., T. M. Strabelli, R. Zeigler, C. Rodrigues, J. B. Castelli, M. Grinberg, S. Colombo, L. J. da Silva, E. M. Mendes do Nascimento, F. C. Pereira dos Santos and D. E. Uip (2006). **Infective endocarditis due to Bartonella spp. and Coxiella burnetii: experience at a cardiology hospital in Sao Paulo, Brazil.** *Ann N Y Acad Sci* 1078: 215-222.

Slot, E., B. M. Hogema, M. Molier and H. L. Zaaijer (2014). **Screening of blood donors for chronic Coxiella burnetii infection after large Q fever outbreaks.** *Transfusion* 54(11): 2867-2870.

Smythe, L., B. Adler, R. A. Hartskeerl, R. L. Galloway, C. Y. Turenne and P. N. Levett (2013). **Classification of Leptospira genomospecies 1, 3, 4 and 5 as Leptospira alstonii sp. nov., Leptospira vanthielii sp. nov., Leptospira terpstrae sp. nov. and Leptospira yanagawae sp. nov., respectively.** *Int J Syst Evol Microbiol* 63(Pt 5): 1859-1862.

Smythe, L. D., V. Wuthiekanun, W. Chierakul, Y. Suputtamongkol, S. Tiengrim, M. F. Dohnt, M. L. Symonds, A. T. Slack, A. Apiwattanaporn, S. Chueasuwanchai, N. P. Day and S. J. Peacock (2009). **The microscopic**

agglutination test (MAT) is an unreliable predictor of infecting Leptospira serovar in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 81(4): 695-697.

Sobradillo, V., P. Ansola, F. Baranda and C. Corral (1989). **Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country.** *Eur Respir J* 2(3): 263-266.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue française (SPILF) (2006). **15^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent.** *Médecine et Maladies infectieuses* 36: 235-244.

Somma-Moreira, R., R. Caffarena, S. Somma, G. Perez and M. Monteiro (1987). **Analysis of Q fever in Uruguay.** *Rev Infect Dis* 9(2): 386-387.

Sopena, N., M. Sabria, M. L. Pedro-Botet, J. M. Manterola, L. Matas, J. Dominguez, J. M. Modol, P. Tudela, V. Ausina and M. Foz (1999). **Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18(12): 852-858.

Spichler, A. S., P. J. Vilaca, D. A. Athanazio, J. O. Albuquerque, M. Buzzar, B. Castro, A. Seguro and J. M. Vinetz (2008). **Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil.** *Am J Trop Med Hyg* 79(6): 911-914.

Stein, A., N. A. Saunders, A. G. Taylor and D. Raoult (1993). **Phylogenic homogeneity of Coxiella burnetii strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing.** *FEMS Microbiol Lett* 113(3): 339-344.

Stoddard, R. A., J. E. Gee, P. P. Wilkins, K. McCaustland and A. R. Hoffmaster (2009). **Detection of pathogenic Leptospira spp. through TaqMan polymerase chain reaction targeting the LipL32 gene.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 64(3): 247-255.

Ta, T. H., B. Jimenez, M. Navarro, Y. Meije, F. J. Gonzalez and R. Lopez-Velez (2008). **Q Fever in returned febrile travelers.** *J Travel Med* 15(2): 126-129.

Takafuji, E. T., J. W. Kirkpatrick, R. N. Miller, J. J. Karwacki, P. W. Kelley, M. R. Gray, K. M. McNeill, H. L. Timboe, R. E. Kane and J. L. Sanchez (1984). **An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis.** *N Engl J Med* 310(8): 497-500.

Tattevin, P. (2016). **Editorial - Voyage en Amazonie.** *La Lettre de l'Infectiologue* 4(sept. 2016): 132.

Tissot-Dupont, H., M. A. Amadei, M. Nezri and D. Raoult (2004). **Wind in November, Q fever in December.** *Emerg Infect Dis* 10(7): 1264-1269.

Tissot-Dupont, H., S. Torres, M. Nezri and D. Raoult (1999). **Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind.** *Am J Epidemiol* 150(1): 67-74.

Tissot-Dupont, H., V. Vaillant, S. Rey and D. Raoult (2007). **Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak.** *Clin Infect Dis* 44(2): 232-237.

Tissot Dupont, H., D. Raoult, P. Brouqui, F. Janbon, D. Peyramond, P. J. Weiller, C. Chicheportiche, M. Nezri and R. Poirier (1992). **Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases.** *Am J Med* 93(4): 427-434.

Toma, B. and E. Thiry (2003). **Qu'est ce qu'une maladie émergente?** *Epidémiol Santé Anim* 44: 1-11.

Trombert-Paolantoni, S., P. Thomas, F. Hermet, V. Clairet, N. Litou and L. Maury (2010). **Dépistage de la Leptospirose: performance de la trousse Sérion Elisa classic Leptospira IgM.** *Pathol Biol (Paris)* 58(1): 95-99.

Tsironi, M., P. Andriopoulos, S. Fokas, G. Nikokiris, M. Mantzourani, G. Assimakopoulos and A. Aessopos (2005). **Acute Q fever lobar pneumonia: a case report.** *J Infect* 51(3): e89-91.

Tubiana, S., M. Mikulski, J. Becam, F. Lacassin, P. Lefèvre, A.-C. Gourinat, C. Goarant and E. D'Ortenzio (2013). **Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia.** *PLoS Negl Trop Dis* 7(1).

UICN France, MNHN, GEPOG, Kwata, Biotope, Hydreco and OSL (2017). **La Liste rouge des espèces menacées en France - Faune vertébrée de Guyane.** Paris, France: 36.

van de Werve, C., A. Perignon, S. Jaureguiberry, F. Bricaire, P. Bourhy and E. Caumes (2013). **Travel-related leptospirosis: a series of 15 imported cases.** *J Travel Med* 20(4): 228-231.

van der Hoek, W., J. C. Meekelenkamp, A. C. Leenders, N. Wijers, D. W. Notermans and C. W. Hukkelhoven (2011). **Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands.** *BMC Infect Dis* 11: 44.

Vanderburg, S., M. P. Rubach, J. E. Halliday, S. Cleaveland, E. A. Reddy and J. A. Crump (2014). **Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: a OneHealth systematic review.** *PLoS Negl Trop Dis* 8(4): e2787.

Vaz, T., A. Mahamat, M. Demar, A. Bourbigot, D. Raoult and F. Djossou (2007). ***Coxiella burnetii* est-il l'agent de la fièvre Q en Guyane ?** *8èmes Journées Nationales d'Infectiologie.*

Vieira, A. S. and W. Lilenbaum (2017). **Leptospirosis on captive wild animals in Latin America.** *Res Vet Sci* 115: 496-500.

Weeratunga, P. N., S. Fernando, S. Sriharan, M. Gunawardena and S. Wijenayake (2015). **Determinants of mortality and impact of therapy in patients with leptospirosis admitted for intensive care in a Sri Lankan hospital—a three year retrospective study.** *Pathogens and Global Health* 109(8): 387-394.

Zaratzian, C., F. Gouriet, H. Tissot-Dupont, J. P. Casalta, M. Million, N. Bardin, D. Grisoli, G. Habib and D. Raoult (2017). **Antiphospholipid antibodies proposed in the diagnosis of infective endocarditis.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36(7): 1159-1162.

14. ABREVIATIONS

ANSP	AGENCE NATIONALE DE SANTE PUBLIQUE (=SANTE PUBLIQUE FRANCE = EX-INVS)
ARS	AGENCE REGIONALE DE SANTE
<i>Cb</i>	<i>COXIELLA BURNETII</i>
CDC	CENTER FOR DISEASES CONTROL
CDPS	CENTRES DELOCALISES DE PREVENTION ET DE SOINS
CHAR	CENTRE HOSPITALIER ANDREE ROSEMON DE CAYENNE
CHOG	CENTRE HOSPITALIER DE L'OUEST GUYANAIS (FRANCK JOLY) DE SAINT LAURENT DU MARONI
CIRE	CELLULE D'INTERVENTION EN REGION
CMCK	CENTRE MEDICO-CHIRURGICAL DE KOUROU
CNR	CENTRE NATIONAL DE REFERENCE
CNRL	CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES LEPTOSPIROSES
CPK	CRÉATINE PHOSPHOKINASE
CRP	PROTÉINE C RÉACTIVE
EIA	ENZYME IMMUNOASSAY
ELISA	ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY
ETT	ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE
ETO	ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSŒSOPHAGIENNE
FAG	FORCES ARMEES DE GUYANE
HCSP	HAUT CONSEIL DE SANTE PUBLIQUE
HTLV	HUMAN T-LEUKEMIA VIRUS
IGM	IMMUNOGLOBULINES M
INVS	INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE
IPG	INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE
JNI	JOURNEES NATIONALES D'INFECTIOLOGIE
LDH	LACTATE DESHYDROGENASE
MAT	TEST DE MICROAGGLUTINATION
OMS	ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
PAC	PNEUMOPATHIE AIGUË COMMUNAUTAIRE
PCR	POLYMERASE CHAIN REACTION
TDM	TOMODENSITOMETRIE
VIH	VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

15. ANNEXES

15.1. Annexe 1 : Séminaire sur la leptospirose en Guyane française – Centre Hospitalier Andrée Rosemon – Cayenne – 9 septembre 2016



Séminaire sur la leptospirose en Guyane française

9 septembre 2016
Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne

COMPTE-RENDU DU SEMINAIRE

- Santé publique France (ex. Institut de veille sanitaire) : Direction des Maladies Infectieuses (DMI), Cellule d'Intervention en Régions Antilles-Guyane (Cire AG) ;
- Agence Régionale de Santé (ARS) : Service du Contrôle du Milieu et de la Promotion de la Santé Environnementale (SCOMPSE) ;
- Institut Pasteur de Paris : Centre National de Référence de la leptospirose (CNRL) ;
- Direction de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt (DAAF) ;
- Université de Guyane : laboratoire des Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale (EA3593 EPAT) ;
- Office Nationale de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS).

Le séminaire s'est ouvert par les allocutions de M. Jacques Cartiaux, directeur de l'ARS de Guyane et M. Bernard Roehrich, administrateur provisoire du CHAR.

Première session

Cette session était modérée par Mme Alexandra Septfons (Santé publique France) et Mme le Pr. Magalie Demar (CHAR) au cours de laquelle trois conférences ont été proposées.

Epidémiologie et diagnostic de la leptospirose : état de l'art Pascale Bourhy – CNRL

La leptospirose : il existe une grande diversité de leptospires et d'hôtes dont l'homme fait partie. Première zoonose à répartition mondiale, son taux de mortalité serait compris entre 5 et 20 % selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Chaque année, environ 1200 cas sont diagnostiqués en France dont la moitié proviendrait des DOM-COM. La durée d'incubation de la maladie humaine s'étend de 2 à 21 jours et la présentation clinique, souvent aspécifique, peut-être classée en trois grands tableaux : bénigne, sévère et mortelle. La sévérité de la maladie dépend de plusieurs déterminants : virulence de la souche, dose de l'inoculum, immunité préexistante... Aucune résistance au traitement (pénicilline, doxycycline) n'a été mise en évidence et la prophylaxie, antibiothérapie ou vaccin anti-Icterohaemorrhagiae, concerne essentiellement les professions exposées et la lutte contre les réservoirs murins. Par ailleurs, le vaccin n'est disponible que dans peu de pays dont la France.

Le diagnostic biologique : de J0 à J6 de la date de début des signes, le diagnostic biologique repose sur le diagnostic direct, la PCR et la culture, sur sang mais aussi sur d'autres fluides corporels tels que les urines, le liquide céphalo-rachidien... A partir de J7, le diagnostic repose essentiellement sur le diagnostic sérologique indirect, à savoir la technique ELISA IgM, test sensible mais peu spécifique, et le Test de Micro-Agglutination (MAT), test de référence très spécifique mais manquant de sensibilité. Cependant, cette dernière technique n'est pas remboursée par la sécurité sociale (contrairement à l'ELISA IgM et à la PCR). Les limites de ces trois tests biologiques sont une bactériémie faible pour la PCR, une technique lourde à mettre en œuvre pour le MAT et la nécessité d'une paire de sérums prélevés avec 10 à 15 jours d'intervalle pour la sérologie ELISA IgM.

Evaluation de trois tests sérologiques (Sérion, Pasteur et ImmunoDot) : une étude d'évaluation des kits sérologiques s'est déroulée de janvier 2011 à décembre 2012 au CHU de Fort-de-France. Au total, 105 patients ont été inclus. La conclusion principale de cette étude est qu'il

Contexte

La leptospirose est une zoonose de répartition mondiale, à dominante tropicale, d'origine bactérienne qui affecte de nombreuses espèces animales dont l'homme. En France, la leptospirose humaine n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Aussi, peu de données sont disponibles, en dehors de celles diffusées chaque année par le Centre National de Référence de la leptospirose (CNRL). Cependant, les indicateurs disponibles sur la leptospirose pour la période 2002-2008 avaient mis en évidence que l'impact sanitaire de cette maladie aux Antilles était plus important que celui observé en France métropolitaine. Par ailleurs, une étude¹ menée aux Antilles en 2011 a montré une très forte incidence de la leptospirose dans ces territoires, 3 à 4 fois plus élevée que ce qui était jusqu'alors recensé quand cette zoonose était recherchée de façon exhaustive. Les résultats de cette étude ont conduit à la prise en charge du diagnostic biologique par l'assurance maladie en 2011 et à la mise en place d'un dispositif intégré de surveillance, prévention et contrôle de la maladie aux Antilles. Contrairement aux autres territoires d'Outre Mer de climat tropical, l'incidence de la leptospirose était considérée jusqu'à récemment comme faible en Guyane. Le rapport du CNRL pour l'année 2014 a cependant montré une augmentation importante de cette incidence, probablement en grande partie liée à l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques microbiologiques².

Au vu des résultats antillais et après réflexion commune entre les différents acteurs de santé locaux, il a été décidé d'initier une démarche semblable sur le territoire guyanais. C'est ainsi que le 9 septembre 2016 s'est tenu un séminaire de travail consacré à la leptospirose en Guyane. Ce séminaire réunissait les acteurs régionaux et nationaux concernés par le sujet. Il avait pour objectif d'enclencher un processus visant à partager les projets en cours dans une démarche coordonnée et intégrée, dans l'esprit de celle qui avait été mise en place aux Antilles en 2010. Par ailleurs, ce séminaire avait pour objectifs opérationnels de i) favoriser les interfaces entre recherche et surveillance, ii) contribuer à créer des articulations entre les projets et travaux en cours afin de gagner en efficacité iii) élaborer un cadre général pour la surveillance de la leptospirose en Guyane qui soit partagé par l'ensemble des acteurs, iv) créer des groupes de travail qui poursuivraient la démarche initiée à l'occasion de ce séminaire et v) élaborer un calendrier réaliste et opérationnel.

Déroulement du séminaire

Le séminaire, co-organisé par le Centre Hospitalier Andrée Rosemon (CHAR), l'Agence Régionale de Santé (ARS) et la Cellule d'Intervention en Régions Antilles-Guyane (Cire AG), s'est tenu au CHAR, de 8h30 à 16h30. Il a réuni des représentants de dix institutions régionales ou nationales :

- Centre Hospitalier Andrée Rosemon (CHAR) : unité des maladies infectieuses et tropicales (UMIT), laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie et mycologie (LHUPM), Centre d'Investigation Clinique (CIC-EC), Centres délocalisés de prévention et soins (CDPS), services de réanimation, urgences (SAU) ;
- Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) : service gynécologie obstétrique ;
- Institut Pasteur de la Guyane (IPG) : laboratoire d'analyses biomédicales (LABM), laboratoire des interactions hôtes-virus ;
- Forces Armées de Guyane (FAG) : Direction Interarmées du service de santé (DIASS) ;

¹ Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Ledrans M, Bouthy P, Quénel P. Incidence de la leptospirose aux Antilles. Étude du 1er janvier au 31 décembre 2011. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 6 p.
² Rapport CNRL 2015 pour l'année 2014

n'existe aucune différence significative entre les trois tests. Aussi, ils ont tous les trois une bonne performance en termes de sensibilité et spécificité.

Expérience de Mayotte : sur chaque patient présentant des symptômes de leptospirose et une confirmation biologique par PCR, un tube supplémentaire a été recueilli afin de réaliser une culture bactérienne de façon systématique. En tout, 95 souches ont été adressées au CNRL pour typage. L'identification des souches a montré une très forte diversité des leptospires avec 16 profils différents et de nombreux sérotypes identifiés. Par contre, peu de *Leptospira interrogans* et aucune sérogruppe *Icterohaemorrhagiae* n'ont été retrouvées chez l'homme. Ces souches, jusque-là inconnues, ont permis de décrire une nouvelle espèce génomique.

Questions / Réponses

Quelle est la persistance des IgG anti-leptospirose ? Il n'existe pas assez de recul sur la technique ELISA IgM pour avoir cette information. En MAT la persistance va jusqu'à un an cependant cette technique est peu sensible.

Quelle est la durée de vie des IgM ? Elle serait au moins égale à 6 mois.

Combien de temps l'immunité dure-t-elle ? Elle serait courte (environ 2 ans), une même personne pourrait donc être réinfectée.

Est-ce possible de rechercher les leptospires dans l'eau ? La recherche de leptospires dans l'eau est compliquée. Le CNRL travaille sur ce sujet et précise qu'il ne faut pas interdire une eau de baignade si des leptospires y sont détectés. En effet, d'autres critères doivent être pris en compte, notamment l'identification de cas humains ou animaux par exemple. A contrario, un résultat négatif ne signifie pas qu'il n'y a pas de leptospires dans l'eau.

Une fois le traitement antibiotique administré, jusqu'à combien de temps peut-on réaliser une PCR ? Le CNRL estime qu'une PCR peut être effectuée jusqu'à 48h après le début des antibiotiques. Cependant, il vaut toujours mieux prélever le patient avant de débiter l'antibiothérapie.

Pourquoi le rapport d'activité du CNRL n'a-t-il pas été édité pour l'année 2015 ? Le CNRL est en train de répondre à un appel d'offre pour le renouvellement des CNR et le rapport d'activité de 2015 sera adossé à la demande de renouvellement.

Le laboratoire des interactions hôtes-virus de l'IPG possède de nombreux prélèvements animaux congelés. Ne serait-il pas possible de les exploiter pour rechercher des leptospires ? Sur le sérum, le MAT ne fonctionne pas bien. Par contre, sur les tissus, s'ils n'ont pas été congelés/décongelés, il pourrait être intéressant de les tester.

L'étude réalisée à Mayotte a montré une grande diversité des leptospires. Cette diversité est-elle surprenante ? Oui, par la présence de plusieurs sérogroupes peu connus dans le monde et présents sur un même petit territoire. Par ailleurs, malgré cette grande diversité de leptospires à Mayotte, aucune souche d'*Icterohaemorrhagiae* n'a été retrouvée alors qu'à la Réunion 70 % des cas sont dus à ce séovar.

Les techniques biologiques sont-elles adaptées aux animaux ? Les sérologies animales sont très compliquées à interpréter bien que le MAT soit fonctionnel. Par ailleurs, selon le type d'animal, ce ne sont pas les mêmes techniques qui sont les plus efficaces. En effet, chez le chien, la sérologie est interprétable pour une infection aiguë alors que chez les bovins et animaux de rente en général pour lesquels l'infection est chronique, le MAT sera un indicateur de la circulation de leptospires dans le troupeau. Il existe par ailleurs un vrai besoin d'isoler les souches animales en Guyane.

sensibilisés à cette problématique aux Antilles. Depuis la mise à la nomenclature de la PCR (septembre 2014), le nombre de demande de diagnostics a par contre augmenté.

Aujourd'hui, l'ARS intervient-elle autour de tous les cas confirmés ? Oui et la stratégie d'intervention est commune aux deux îles des Antilles, mais elle est adaptée en fonction des moyens et des ressources : intervention téléphonique en Martinique et intervention sur site en Guadeloupe.

Quelles sont les difficultés essentielles à ne pas perdre de vue si une étude d'incidence était menée en Guyane ? Le point fort pour la Guyane est qu'elle pourra bénéficier des réflexions des biologistes concernant l'arbre de diagnostic déjà élaboré pour l'étude des Antilles (modification du seuil en MAT à envisager). Par ailleurs, maintenant que la PCR est mise à la nomenclature, le budget de l'étude sera bien plus faible qu'aux Antilles en 2011. Enfin, l'étude des Antilles a montré que les prélèvements pourraient être effectués en zone isolée en Guyane avec des problèmes limités de conservation.

Quels sont les résultats de l'étude concernant la partie animale ? Les résultats montrent des similitudes entre l'épidémiologie de la leptospirose canine et celle de la leptospirose humaine (sex-ratio, répartition géographique et temporelle des cas). En revanche, le taux de positivité des tests et le nombre de cas enregistrés ne montrent pas une grande sensibilité de l'indicateur « nombre de cas de leptospirose canine ». Aussi les résultats n'ont pas été assez concluants pour intégrer les indicateurs de la surveillance de la leptospirose animale dans la surveillance de la leptospirose humaine.

La leptospirose en Guyane française : état des lieux

Loïc Epelboin - UMIT / CHAR

Revue de la littérature : la leptospirose est un problème de santé publique mondiale, particulièrement présente en zones tropicales. Il existe très peu de publications tant chez l'homme que chez l'animal sur le territoire guyanais : seules quatre études ont été menées chez les animaux et dix publications entre 1940 et 1995 concernent la leptospirose humaine, majoritairement des cas cliniques et petites séries de cas. Les cas étaient répartis sur l'ensemble des zones habitées de la Guyane.

Etude rétrospective 2007-2014 : cette étude consistait à recenser et décrire l'ensemble des cas de leptospirose humaine enregistrés en Guyane entre 2007 et 2014 avec des critères cliniques et microbiologiques strictes, reposant notamment sur le MAT. Au total, sur 72 patients inclus, 17 cas étaient probables et 55 confirmés. Des caractéristiques de la maladie ont pu être mises en évidence : i) d'un point de vue épidémiologique : une éventuelle saisonnalité de la pathologie sur les mois de mai à juillet, ii) d'un point de vue clinique et paraclinique : une fièvre quasi-systématique (plus de 90 % des patients) et une radio du thorax anormale dans 30 à 50 % des cas et, iii) d'un point de vue biologique : une CRP élevée dans environ 90 % des cas.

Les formes graves représentaient 16 % des cas et les décès 4 %. Parmi l'ensemble des cas, 16 sérogroupes ont été identifiés, le principal étant Icterohaemorrhagiae.

Questions / Réponses

Suite au séminaire des Antilles de 2010, l'IPG avait un projet de diagnostic de la leptospirose, pourquoi a-t-il été arrêté ? L'IPG réalisait des PCR et de la sérologie mais il rencontrait des difficultés d'interprétation des résultats dans la mesure où les patients étaient mis sous

Quelle est la fiabilité des amorces utilisées en PCR ? Il est important de bien connaître les spécificités de la PCR et d'utiliser dans un premier temps des amorces très sensibles puis plus spécifiques. Ce raisonnement est identique en sérologie ELISA IgM.

La culture se réalise-t-elle sur des prélèvements d'urine ou de sang ? Sur les urines, la culture est possible mais souvent plus compliquée car le milieu est souvent contaminé et de nombreux inhibiteurs sont présents après excrétion. La culture sur le sang est donc plus adaptée.

Comment détecter qu'un leptospire est pathogène ? En utilisant la phylogénie (clade des pathogènes) ainsi qu'en réalisant des tests de virulences (DL50) sur des animaux « model » tel que le hamster ou la gerbille

Pourquoi parfois la culture ne fonctionne-t-elle pas alors que la PCR est positive ? C'est souvent une question de qualité de milieu de culture. Il est possible de les améliorer en ajoutant du sérum de veaux ou de lapins et en les associant à des cocktails d'antibiotiques.

La leptospirose aux Antilles françaises : étude d'incidence et dispositif intégré de surveillance et de prévention

Sylvie Cassadou – Cire AG

Contexte : la leptospirose était une maladie bien connue mais mal évaluée avant 2010. Aux Antilles, les seules informations disponibles étaient celles issues du CNRL, uniquement basées sur la sérologie MAT. Aussi, les données n'étaient que partielles et conduisaient à une sous-estimation du poids réel de la maladie sur ces territoires. Des groupes de travail ont donc été créés dans les domaines de la surveillance épidémiologique, de la prévention et du contrôle et de la surveillance animale.

Résultats du groupe de travail surveillance épidémiologique : ce groupe de travail a organisé la mise en place d'une étude d'incidence avec recherche systématique de la leptospirose devant tous cas répondant à la définition de cas clinique en médecine de ville et en milieu hospitalier pendant un an, au cours de l'année 2011. Les résultats ont mis en évidence que l'incidence de la leptospirose aux Antilles était bien plus importante que celle identifiée dans les rapports du CNRL et que, par ailleurs, elle était environ 140 fois plus élevée aux Antilles qu'en métropole. Ces constatations ont permis l'inscription de la PCR leptospirose à la nomenclature en 2014, seul outil diagnostique à la phase précoce de la maladie.

Résultats du groupe de travail prévention et contrôle : au fil des séminaires rassemblant les groupes de travail, un outil intégré de type IMS (Integrated Management Strategy) a été élaboré pour assurer l'articulation entre la situation épidémiologique rapportée par la surveillance et la mise en place des mesures de gestion les plus adaptées : situations habituelles (cas sporadiques et recrudescence saisonnière) et situations inhabituelles (cas groupés et événements climatiques ou social défavorable).

Questions / Réponses

Lorsqu'une étude épidémiologique a lieu, il existe un phénomène de recrudescence de dépistage, est-ce le cas entre 2011 et 2016 ? Le nombre de diagnostic a augmenté au moment de l'étude, mais le phénomène n'a pas persisté puisque la recherche biologique à réaliser n'était pas remboursée par la sécurité sociale à ce moment-là et que plusieurs épidémies d'arboviroses se sont succédées sur cette période. De plus, les médecins n'ont probablement pas été assez

antibiotiques dès leur arrivée aux urgences, avant leur prélèvement. Aussi, sur les 13 cas enregistrés sur une année, tous étaient revenus négatifs en PCR. Il est donc nécessaire de tirer les leçons de cette expérience dans le cadre d'une éventuelle étude d'incidence. En effet, l'acheminement des prélèvements et la prise en charge des patients doivent être anticipés.

L'étude rétrospective à partir des données du PMSI a-t-elle permis d'identifier des cas de leptospirose ? S'agissait-il de cas issus du CHAR uniquement ? Finalement, peu de cas ont été identifiés grâce aux données du PMSI. Par ailleurs, seuls deux cas ont été diagnostiqués au CHOG, tous les autres avaient été pris en charge au CHAR.

A-t-on des informations sur des éventuels cas de leptospirose qui seraient issus des CDPS ? En pratique, il serait tout à fait possible d'enregistrer des cas de leptospirose en CDPS. En effet, les cliniciens commencent à y penser et l'acheminement des prélèvements est aujourd'hui mieux maîtrisé.

Certains cas de leptospirose sont issus des Forces Armées de Guyane. Etaient-ce des sujets traités par doxycycline ? L'information n'est pas disponible. Par ailleurs, même si les cas avaient été enregistrés comme traités par doxycycline, il est tout à fait possible que le traitement n'ait pas été pris ou pris partiellement.

Remarques supplémentaires

Une étude sur le lien entre la leptospirose et les fausses couches devrait être envisagée.

Au Mexique, des formes sévères de pneumopathies liées à la leptospirose ont été décrites et le diagnostic par culture fonctionnerait bien. Cette donnée devrait être prise en compte dans le cadre d'une éventuelle étude d'incidence. Par ailleurs, il serait intéressant d'estimer la part des formes pulmonaires parmi les cas de leptospirose enregistrés.

Débat général

Principaux points échangés

- Il semble aujourd'hui absolument nécessaire de travailler sur la leptospirose en Guyane et de sensibiliser les médecins au diagnostic de cette pathologie.
- Une éventuelle étude d'incidence pourrait être l'occasion de valider une démarche de diagnostic clinique et biologique à adapter selon le lieu de prise en charge du patient (médecin libéral, CDPS, urgences, hospitalisation). En effet, pour les CDPS, situés en zone isolée, des kits de prélèvements devraient être pré-préparés et des outils de diagnostic adaptés devraient être élaborés. Par ailleurs, une stratégie de prise en charge immédiate du patient présentant de la fièvre serait également à définir.
- En biologie moléculaire, il existe des automates pour lesquels, lorsque un syndrome est enregistré (fièvre par exemple), l'automate effectue directement un ensemble de PCR pour des pathologies à évoquer. Le laboratoire du CHAR voudrait acquérir ce type d'automate mais un problème de rationalisation des coûts se pose.
- Enfin, d'un point de vue santé animale, il semble nécessaire de sensibiliser les vétérinaires à la problématique de la leptospirose. En effet, les vétérinaires ne demandent actuellement pas le diagnostic de la leptospirose. En Guyane, aucun vétérinaire ne se déplace dans les élevages, les éleveurs soignent directement leurs propres bêtes. Par contre, des avortements sont observés dans les élevages mais aucun outil de diagnostic n'est disponible sur le terrain et il n'existe pas de laboratoire vétérinaire en Guyane.

Deuxième session

Cette session était organisée en deux ateliers de travail successifs. Le premier portait sur le diagnostic biologique de la leptospirose en Guyane, le second proposait d'identifier les éventuelles études qui pourraient être mises en place sur le territoire.

Atelier 1 : Diagnostic de la leptospirose en Guyane française : quelle stratégie en pratique courante ?

Cet atelier était modéré par Mme le Pr. Pascale Bourhy (CNRL) et Mme le Pr. Maryvonne Dueymes (LHUPM / CHAR). Il avait pour objectif d'identifier les différents outils de diagnostic biologique existants et d'envisager lesquels pourraient être utilisés dans le cadre de la mise en place d'une éventuelle étude en Guyane.

Sérologie

Les laboratoires privés (Biomnis, Cerba, Labazur et IPG) effectuent actuellement un diagnostic sérologique de la leptospirose en utilisant soit un TDR soit le kit Serion. L'évaluation de ces kits a montré qu'ils étaient fiables dans l'ensemble.

Au total, ce sont environ 900 demandes de diagnostics par an qui sont adressées aux laboratoires privés et hospitaliers (majoritairement CHAR et IPG).

L'IPG précise que 10 à 15 diagnostics de leptospirose leurs sont demandés par mois et qu'ils transmettent systématiquement les prélèvements positifs au CNRL.

Au CHAR, depuis octobre 2015, les prélèvements sont envoyés à Biomnis (auparavant ils étaient envoyés à Cerba). Cependant, les prélèvements positifs ne sont pas systématiquement transmis au CNRL. Aussi, le CNRL précise que le CHAR pourrait lui transmettre directement ses échantillons. Par ailleurs, l'IPG ajoute que le CHAR pourrait également leur envoyer les échantillons afin qu'il réalise lui-même le diagnostic par technique ELISA IgM.

PCR

Actuellement, le type exact de PCR en temps réel réalisé par le laboratoire Biomnis est inconnu et le laboratoire Cerba utilise le Lip32. Il est important de connaître les souches circulantes pour être sûr de la pertinence de ces tests sur des prélèvements de patients Guyanais. Le CNRL n'a pratiquement aucune souche guyanaise actuellement à sa disposition.

Par ailleurs, les Antilles souhaitent mettre en place un kit commercial mais aucune information n'est disponible sur leur avancée sur ce projet.

Cultures

Le CHAR rencontre des difficultés pour réaliser des cultures de leptospires. En effet, les leptospires ne poussent jamais. Le CNRL s'en étonne car le milieu utilisé fonctionne habituellement bien. Il pose donc la question d'une éventuelle erreur de pratique au sein du laboratoire. Un échange de protocole sera fait afin d'optimiser la technique.

Procédure de diagnostic

Dans le cadre d'une éventuelle étude mise en place en Guyane, les trois techniques (sérologie, PCR et cultures) seront nécessaires afin de ne pas passer à côté de cas ou de souches qui pourraient circuler. La difficulté est que dans le cadre d'un grand nombre de prélèvements, le suivi des cultures est un procédé très lourd qui ne pourrait sûrement pas être assuré par le laboratoire du CHAR dans l'état actuel des ressources humaines. Aussi, il est donc proposé que devant une PCR positive le CHAR ensemence un milieu de culture et que le CNRL récupère ces ensemencements afin de les suivre.

Si cette option est validée, trois tubes de sang devront être prélevés (tube hépariné, EDTA et tube sec). Pour les CDPS, les tubes peuvent être transportés dans des glacières. En médecine générale, le patient pourra être envoyé au laboratoire de son choix, effectuerait le prélèvement et réaliserait le diagnostic sur place ou enverrait le prélèvement au CHAR pour analyse. Il est proposé également que des kits contenant l'ensemble du matériel de prélèvement soient donnés aux laboratoires privés afin qu'ils réalisent l'ensemble des prélèvements ad hoc et les transmette au CHAR. Cependant, le circuit de rendu de résultat risque d'être long. Aussi, il pourrait être envisagé que le médecin prescrive systématiquement une sérologie qui serait réalisée par le laboratoire privé et une PCR qui serait envoyée à Biomnis (dans ce cas, aucune culture ne serait alors réalisée).

La procédure de prélèvements et d'analyse des échantillons devra à nouveau être discutée si une étude est mise en place en Guyane. Le laboratoire du CHAR et le CNRL devront, bien entendu, y participer.

Atelier 2 : Projets Guyane

Cet atelier était modéré par Mme Martine Ledrans (Cire-AG) et le Dr. Félix Djossou (UMIT-CHAR). Il avait pour objectif d'identifier les différents projets qui pourraient être mis en place en Guyane, les méthodes et outils nécessaires à leur réalisation et d'appréhender la faisabilité de ces projets sur le territoire. Une priorisation de ceux-ci a été réalisée. Les résultats sont disponibles dans le tableau suivant :

Objectifs	Méthodes outils	Observations-faisabilité
<p>1) Mieux connaître l'épidémiologie de la leptospirose humaine en Guyane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - estimation de l'incidence réelle - répartition spatio-temporelle - décrire les formes cliniques et la gravité - mieux connaître les souches circulantes chez l'homme 	<p>Etude d'incidence sur l'ensemble de la Guyane</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Multipartenariat - Définition de cas clinique - Mise au point de méthode diagnostic et circuit de prélèvements
<p>1bis) Etudier les déterminants et en déduire les groupes à risque et facteurs d'exposition</p>	<p>Etude cas-témoins</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Articulation avec l'étude d'incidence => De préférence en même temps suivant les moyens obtenus
<p>2) Développer des outils et stratégies diagnostiques adaptés aux sites de consultation</p>	<p>Etude d'incidence en CDPS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisable
<p>3) Impact chez la femme enceinte : part de la leptospirose dans les fausses couches</p>	<p>Etude descriptive des fièvres chez les femmes enceintes Etude des étiologies des fausses couches</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dépend des moyens
<p>4) Mieux connaître le rôle de la faune sauvage et d'élevage dans la transmission</p> <ul style="list-style-type: none"> - étude chez les rats et les souris - autres réservoirs potentiels 	<p>Capture de rats en zone péri-urbaine Analyse d'échantillons en collection de rongeurs forestiers</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Unité interactions hôtes-virus de l'IPG - Pertinent pour le péri-urbain avec identification des souches - Faisabilité de l'étude chez les pécaris à étudier avec le CNR
<p>5) Etudier l'impact de la leptospirose dans la faune sauvage et d'élevage</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les pécaris - chez les animaux de rente (avortements) - étudier l'apport des prélèvements dans la faune sauvage qui peuvent être faits avec le réseau de chasseurs 		

Calendrier

D'ici la fin du mois de septembre, le compte rendu de séminaire devra être transmis à l'ensemble des participants du séminaire. Par ailleurs, chaque partenaire impliqué dans la réalisation de ces objectifs devrait suivre le calendrier suivant :

Objectifs 1, 1bis et 2

- Mardi 16 septembre : réunion CHAR / Cire AG / LHUPM dont les objectifs sont :
 - L'identification des partenaires clefs => équipe opérationnelle + comité d'appui
 - L'identification de l'investigateur (co-investigateur) principal + promoteur de l'étude
- Mise en place de réunions bimensuelles de l'équipe opérationnelle
- D'ici la fin de l'année 2016 : détermination d'une convention de collaboration
- Début d'année 2017 : rédaction d'un rationnel
- Début 2018 : mise en œuvre de l'étude

Objectif 3

- D'ici la fin du mois de septembre : reprise de contact CHAR / CHOG / LHUPM
- D'ici 3 à 4 mois : rédaction d'un rationnel

Objectifs 4 et 5

- D'ici la fin du mois de septembre : reprise de contact entre le CNRL et l'Unité interactions hôtes-virus de l'IPG

Recommandations supplémentaires

Il semble nécessaire de mener en parallèle une réflexion similaire sur les actions de gestion à mettre en œuvre et la définition des partenaires.

Par ailleurs, un BVS consacré à la leptospirose devrait être réalisé d'ici la fin de l'année 2016 (parution fin décembre).

15.2. Annexe 2 : Courrier du médecin épidémiologiste des Forces Armées de Guyane au Commandant de la Base Navale concernant la réouverture du carbet Marine suite à l'épidémie de fièvre Q - 11 décembre 2014



MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



Cayenne, le 11 décembre 2014
N° 500932 /GY/DIASS/EPID

FORCES ARMÉES EN GUYANE
DIRECTION INTERARMÉES
DU SERVICE DE SANTÉ EN GUYANE

Le médecin en chef Vincent Pommier de Santi
Praticien certifié de santé publique
Direction Interarmées du Service de
santé des armées en Guyane
à
Monsieur le Capitaine de frégate
Commandant de la Base navale de Dégrad-des-Cannes

Dossier suivi par :
MC Vincent Pommier de Santi

Transmis par :
Courrier
Outlook
Fax

Objet : Réouverture du carbet Marine suite à épidémie de fièvre Q

Une épidémie fièvre Q est survenue fin août début septembre parmi les personnels ayant fréquenté le carbet de la Marine situé sur le fleuve La Comté. Sur 12 personnels ayant participé au week-end de nettoyage de ce carbet les 15, 16 et 17 août, 5 (40%) ont présenté une pneumopathie à *Coxiella burnetii* ou fièvre Q.

Les investigations épidémiologiques et environnementales ont permis de démontrer :

- l'absence d'autres cas en dehors de ce week-end,
- l'absence de formes asymptomatiques (tous les personnels infectés ont eu des symptômes),
- l'utilisation ou le fait d'être à proximité du passage du rotofil comme facteur de risque significativement associé à la survenue de la maladie,
- la présence confirmée de la bactérie dans des selles de gros rongeur prélevées sur site, probablement de Capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*), appelé aussi Cabiât en Guyane,
- l'absence de bactérie dans tous les autres prélèvements réalisés (eau de récupération aux différents points de distribution, poussières dans le carbet, dans le plancher et dans les locaux de stockage, prélèvements de terre au niveau des différents terriers de rongeurs et sous le carbet, chez les insectes présents type fourmi Atta (fourmi manioe) ou termites).

Le modèle d'exposition retenu est le suivant :

- passage de Capybara réservoir de *Coxiella burnetii* sur le site du carbet pour et excrétion de selles contaminées sur le site,
- remise en suspension de matières fécales contaminées lors du passage du rotofil,
- inhalation de la bactérie par 5 des personnels présents.

Compte tenu de ces éléments, une réouverture du carbet est possible en respectant un certain nombre de précaution :

- le nettoyage du terrain avec un rotofil devra se faire en portant un masque FFP2 (disponibles sur demande à la DIASS Guyane) et de préférence avec une tenue de travail de type combinaison,
- la combinaison sera retirée en gardant le masque, mise dans un sac jetable puis lavée à 60°C ou plus,

- l'herbe coupée ne sera pas ramassée ou alors uniquement avec port de masque et combinaison,
- les tiques ayant été identifiées comme porteuses de la bactérie lors d'une précédente épidémie, une prévention des morsures de tiques doit être préconisée avec port de pantalon, chaussure et chaussette lorsque les personnels marchent dans l'herbe ou la forêt autour du carbet.

Ces précautions devront être appliquées pendant un an.

La recherche et l'élimination du ou des animaux réservoirs (animaux non protégés) peut-être envisagée courant janvier. Elle permettra en outre d'identifier avec certitude le ou les animaux réservoirs.

L'organisation pratique de cette campagne sera discutée début janvier.


Médecin en chef V. POMNIER DE SANTI

Médecin Epidémiologiste
D.I.A.S.S. Guyane

RPPS : 10004990452

Destinataires pour information :

- COMSUP FAG
- CMIA CAYENNE/ MEDECIN REFERENT MARINE
- CESPA / SSE

15.3. Annexe 3 : Une de France-Guyane – 1er-2 juin 2013 – Une famille évacuée à cause de la fièvre Q

Stations-service : les marges, objet de toutes les attentions

Alors que les gérants demandent une augmentation de leur marge, le ministre des Outre-mer souhaite bien identifier ce qui leur revient en propre et ce qui revient aux distributeurs

page 2

FRANCE-GUYANE

SAM. 1^{er} ET DIM. 2 JUIN 2013

www.franceguyane.fr

N° 7424 • 1,70 €



Une famille évacuée à cause de la fièvre Q

Huit membres d'une famille de militaire habitant sur la montagne du Tigre, à Cayenne, ont été évacués par mesure préventive

page 2

Les cuistots de Melkior au Novotel

Jeudi soir, à quelques jours du bac, l'hôtel-restaurant de Cayenne a confié son bar, sa salle et ses cuisines aux élèves de bac pro du lycée Melkior-Garné

page 6



SOS : 10 ans et des projets

Engagé depuis 10 ans dans l'accompagnement de la jeunesse, le groupe va ouvrir, en octobre à Kourou, une maison d'accueil spécialisée



page 4

Grave accident à la Chaumière

page 3

Ariane : prochain lancement mercredi

D'abord prévu en avril, ce tir doit permettre de ravitailler la Station spatiale internationale



page 3

208 | 13 500 €
L'émotion accessible



Le prix est en euros TTC, hors taxes, hors options et hors frais de livraison. Le prix est en euros TTC, hors taxes, hors options et hors frais de livraison. Le prix est en euros TTC, hors taxes, hors options et hors frais de livraison.

Peugeot et Peugeot 208 sont des marques de Peugeot. Peugeot 208 est une marque de Peugeot. Peugeot 208 est une marque de Peugeot.

Motorsport

Commercial 02 20 20 20 20 | Assistance 02 20 20 20

www.peugeot.com

15.4. Annexe 4 : Une et 2^{ème} page de France-Guyane – 17 juin 2013 – Atteinte d'une fièvre Q chronique, elle témoigne

FRANCE-GUYANE
 LUNDI 17 JUIN 2013 www.franceguyane.fr N° 7436 • 0,80 €

Atteinte d'une fièvre Q chronique, elle témoigne

Souffrant de cette maladie depuis dix ans, elle raconte ses difficultés pour faire diagnostiquer une maladie mal connue, mal dépistée et qui ne fait pas partie des priorités sanitaires

2

POUR NOUS CONTACTER
 17, rue Lafayette, BP 433,
 97333 Cayenne Cedex
 Tél. (05 94 29 10 00)
 Fax (05 94 29 70 22)
 Email : france.guyane@orange.fr

24 HEURES EN GUYANE

ESPACE : L'ATV s'amarre à la Station spatiale n.4
KOURON : Sans sport, point de salut n.7

FOOTBALL : Grand-Santi en ballottage favorable n.23
FOOTBALL : Gaïa d'éclat pour Coumba n.23

A pa mo ki di

À L'HEURE DU NUMÉRIQUE... Les ordinateurs ont fait chou nous le vendredi, contre le mercredi au niveau national. Un décalage à mettre sur le compte du fêt. En effet, les laboratoires qui livrent les films aux salles, sous forme de disque dur, le font le mardi pour éviter le piratage. Le temps d'acheminement des films en Guyane et de procéder à l'impérative séance de visionnage afin de vérifier qu'il n'y a pas de sauts, et nous voilà avec deux jours de décalage.

LA PHRASE

La famille, ce n'est pas deux papas ni deux mamans, c'est un seul père et une seule mère

Daniel Mangat, maire d'Inaoaba, lors de la soirée de fête des pères organisée par la commune (page 6)

LE CHIFFRE

1 500

En 18 au 27 juin, l'association Linc a eu 1 500 adhérents lors de son 10^{ème} anniversaire.

FLASH

Presque 10 000 cas de grippe

SANTÉ. L'épidémie de grippe n'est pas terminée, mais reste d'ampleur modérée. Le nombre de consultations pour syndrome grippal a diminué au cours de la dernière semaine de mai et de la première semaine de juin tout en restant légèrement supérieur aux semaines précédentes. Entre le 1^{er} mai et début juin, on a compté entre 722 et 858 consultations hebdomadaires. Au 9 juin, on en dénombreait près de 9 000 depuis le début de l'épidémie, laissant présager que le total des 10 000 viés être dépassée durant la semaine dernière.

Fièvre Q chronique, « une épée de Damoclès »

Atteinte de fièvre Q chronique depuis près de dix ans, Ghislaine* raconte son parcours du combattant pour diagnostiquer la maladie.

Assise sur le bord de son fauteuil, les doigts un peu crispés, Ghislaine commence par s'excuser : « J'aurais aimé que d'autres personnes soient présentes pour raconter leur cas mais elles ne l'ont pas souhaité. C'est douloureux de parler de cette maladie. » Cette maladie, c'est la fièvre Q chronique, la forme grave de la fièvre Q, handicapante et nécessitant un suivi à vie. Avant de raconter son histoire, la septuagénnaire prévient : « Je ne suis pas médecin, j'ai fait des interrogatoires que des certitudes. »

L'histoire de Ghislaine débute en décembre 2003 lorsqu'elle commence à ressentir des maux de tête et contraindre des poussées de fièvre. Après quelques jours, la fièvre tombe mais son état de santé se dégrade. « Cela me rappelle un épisode de dengue. » Elle consulte le médecin généraliste et un test effectué à l'Institut Pasteur conclut à une dengue probable. Début janvier, elle consulte une pneumologue en ville qui lui prescrit un test de fièvre Q. Le résultat est positif. Sous antibiotique, les douleurs disparaissent mais la fièvre persiste. « Mon médecin a conclu que la fièvre Q n'était pas responsable de mon état et a demandé d'autres examens, dont des examens courts. »



« Chez elle, Ghislaine a constaté une forte déshydratation sur la fièvre Q et les manifestations insipides. Elle présente avec depuis des semaines régulières des tests positifs de la fièvre Q chronique. »

lais passer l'été. J'ai pris cette décision car ici je n'arrivais pas à me faire prescrire des analyses pour savoir si j'avais bien la fièvre Q chronique. Les médecins n'y croyaient pas. » Elle est tout de même parvenue à en faire plusieurs qui se sont avérées négatives. Mais elle persiste. A Marseille, elle rencontre le professeur Didier Raoult, spécialiste de la fièvre Q. Les examens faits sur place ne laissent aucun doute, Ghislaine est atteinte de fièvre Q chronique. S'ensuivent un traitement basé de dix-huit mois et un suivi strict pour lequel elle doit se rendre régulièrement à Marseille. Viennent ensuite le suivi à vie et surtout l'acceptation de la maladie. « On est très fragilisés. C'est comme vivre avec une épée de Damoclès sur la tête. On vit sous surveillance. »

Des recommandations sans effet

En 2006, la surveillance de la fièvre Q fut l'objet de quelques lignes dans le rapport d'activité annuel de l'Institut Pasteur de Guyane. L'IPG y mentionne que la surveillance devrait reprendre en 2006. Quelques travaux de préparation ont été réalisés l'année suivante. Mais la lecture du rapport d'activité de 2006 ne laisse aucun doute, le système de surveillance n'est toujours pas en place début 2007. Il est ensuite annoncé par les autorités, à travers un plan de santé, l'absence de surveillance de la fièvre Q chronique de la région. Ghislaine a constaté que certains axes de cette étude ont été saisis. Le lancement d'une surveillance épidémiologique est donc l'objet de plusieurs recommandations de l'IPG ces années-là. Si elles n'ont pas été suivies d'effet, c'est que pour l'Agence régionale de la santé, déclarer un cas de fièvre Q n'est pas partie des données essentielles.

DIRECTION MARSEILLE

Ghislaine entre alors dans une spirale d'incertitude et de doutes qu'elle évoque avec douleur. C'est à ce moment-là qu'elle se souvient d'un article de France-Guyane datant de plusieurs mois qui évoquait des cas de fièvre Q. Elle a une intuition, mais par honte d'en savoir plus sur son propre cas, elle rencontre jusqu'à la semaine. « Là, j'ai eu la chance de rencontrer un homme qui avait la fièvre Q chronique. » Compromis sans anticipation, les deux sont persuadés que Ghislaine a bien une fièvre Q chronique.

Stée d'elle, Ghislaine décide de se rendre en février à Marseille, au centre national de référence de la fièvre Q. « J'étais dans un état déplorable, je ne savais même pas si j'ai-

LES REGRETS ET LA COLÈRE

Aujourd'hui, même si elle garde quelques contacts avec les malades rencontrés durant son parcours, Ghislaine regrette surtout que « chacun reste dans son coin à souffrir et à subir ». Elle aimerait qu'un réseau de malades se crée, « mais il y a beaucoup de fatalité ». « Le premier cas recensé remonte au mois de décembre 2012. Ensuite, on a une succession de cas jusqu'en février. » Ce qui a entraîné un diagnostic systématique sur la zone du Tige tout. « Tout le monde a été contrôlé. Sur certains personnes, on a donc un total de neuf cas positifs. » Des recherches sont menées par le service de santé des armées pour tenter d'identifier le vecteur de la maladie.

Seize logements vides au camp du Tigre

Il n'y a pas de fièvre Q en ce lieu de diagnostic depuis le début de l'année sur les habitants du camp du Tige à Cayenne. Fin mai, elle a posé le chef de camp du ISMA le colonel Desnais, à venir en appeler son famille avec une femme enceinte. Depuis, le quartier connaît un vide partiel. « La zone touchée est le Tige haut, ce qui correspond à deux plates de maisons, soit dix-huit logements dont deux sont occupés, explique le chef de camp. Actuellement, sur les deux familles, huit sont en cours de déplacement. Les huit autres ont leur la Guyane entre le 1^{er} et le 15^{er} juillet. Elles restent sur place jusqu'à leur départ. Les huit familles qui vont arriver en remplacement seront logées en ville. D'ici mi-juillet, les seize logements seront vides. » Désormais, un réservoir qui a été diagnostiqué. « Une personne qui l'a été atteinte en début d'année. »

« Elle évoque aussi le décalage de la médecine face au manque de connaissance sur cette maladie. » Elle déplore surtout « le manque de suivi médical, car il doit y avoir de nombreuses personnes qui décèdent sans qu'on leur fasse le bilan avec cette maladie ». Elle est surtout déçue par l'absence de système de surveillance malgré les recommandations de l'Institut Pasteur et par l'absence d'étude épidémiologique. Enfin, Ghislaine évoque avec colère le manque d'efficacité des tests et l'absence de dépistage systématique : « Et si parmi les cas de dengue appa- rues, il y avait des cas de fièvre Q ? » conclut-elle comme un appel aux pouvoirs publics. « En Guyane, la fièvre Q n'est pas officiellement un souci majeur alors qu'on réalise, c'en est un ! »

* Le prénom a été changé. A.S.M.

15.5. Annexe 5 : Courrier du médecin Général du Val-de-Grâce au Directeur de l'ARS concernant les risques liés à la fièvre Q sur le site de la Montagne du Tigre – 26 octobre 2016



MINISTÈRE DE LA DÉFENSE

Paris, le 23 mars 2017
N° 505186 / DEF/DCSSA/PRE-DIVSSD



DIRECTION CENTRALE

Le médecin général Christophe Rogier
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chef de la division Expertise & stratégie santé de défense
Direction centrale du service de santé des armées

à

Monsieur le directeur
de l'Agence régionale de santé de Guyane

Dossier suivi par :
MC Lénack Olivier

Objet : Risques liés à la fièvre Q sur le site de la Montagne du Tigre.
Référence : Lettre 666/GY/COMSUP/NP du 26 octobre 2016.

Monsieur le Directeur,

Depuis 2000, trois épidémies de fièvre Q ont été décrites sur le site de la Montagne du Tigre à Cayenne. La virulence de la souche de *Coxiella burnetii* en cause lors de la dernière épidémie de 2013 (taux d'attaque = 20%, aucun cas asymptomatique), la difficulté de contrôler les éventuels réservoirs animaux, la contamination de l'environnement et l'absence de mesures de prévention efficaces et scientifiquement validées avaient conduit à l'aliénation de ce site où résidaient des militaires et leur famille. En effet, à défaut de modifier très profondément l'écosystème au point de l'avoir débarrassé de cette bactérie résistante dans l'environnement, et de le rendre inaccessible aux réservoirs et vecteurs potentiels de *Coxiella burnetii*, l'occupation de ce site faisait courir un risque non maîtrisé à la communauté militaire.

Les autorités militaires locales souhaitent cependant réutiliser le site et s'appuieraient sur les avis des autorités sanitaires locales qui « converge[raient] vers la conclusion que le site peut être réinvesti moyennant quelques mesures de bon sens en lieu et place d'un principe de précaution appliqué trop strictement. Cette maladie bénigne n'est pas l'apanage de la Guyane [...] » (référence).

Dans la mesure où les données épidémiologiques mettent en évidence la gravité de cette maladie en particulier chez la femme enceinte et le fœtus, je vous serais reconnaissant de bien vouloir me faire connaître la position officielle de l'Agence régionale de santé sur ce sujet, et le cas échéant, me transmettre les données locales qui attesteraient du niveau de risque à réinvestir le site de la Montagne du Tigre.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, en l'assurance de mes respectueuses salutations.


Médecin général Christophe ROGIER
Chef de la division
"expertise et stratégie santé de défense"
Direction centrale du service de santé des armées

15.6. Annexe 6 : Questionnaire – investigation carbet de la Marine



Ebauche

Investigation Fièvre Q Carbet de la Marine

Ne rien inscrire dans cette case.

NUM

--	--	--

Données sociodémographiques (les données seront secondairement anonymisées)

Nom

 Prénom

Age

 Sexe M F

Date de séjour au carbet du

 /

 /

 au

 /

 /

Depuis votre séjour au carbet

- Avez vous eu la fièvre Q ? OUI NON
- Avez-vous eu de la fièvre ? OUI NON

Si oui, date de début de la fièvre

 /

 /

Pendant votre séjour au carbet avez vous pratiqué les activités suivantes
 (répondre à chacune des questions)

Débroussailler au rotofil	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ramasser ou déplacer du bois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ramasser l'herbe coupée	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Nettoyer la poussière des meubles	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Passer le balai dans le carbet	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Utiliser la douche du carbet	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Balade dans la forêt autour du carbet	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Nettoyage avec de déjections d'animaux	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Remuer la terre	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Avez vous remarqué la présence ou le passage régulier d'animaux sauvages ? OUI NON

Si oui, lesquels ?

Avez vous remarqué la présence de paresseux ? OUI NON

Avez vous été mordu par une tique ? OUI NON

Avez vous constaté la présence de fourmis manioc OUI NON

Commentaires ou remarques :

15.7. Annexe 7 : Compte-rendu Réunion Fièvre Q en Guyane – ARS – Institut Pasteur - Jeudi 29 juin 2017



Réunion Fièvre Q en Guyane Jeudi 29 juin 14-16h Bibliothèque - Institut Pasteur de Cayenne

- 1) **Participants** : cf. liste en annexe,
- 2) **Présentation clinique de la fièvre Q** par Loïc EPELBOIN, cf. en annexe.
- 3) **La fièvre Q en Guyane et les forces armées de Guyane à la montagne Tigre** par Franck DE LAVAL, cf. en annexe.
- 4) **Les réservoirs de la fièvre Q, les connaissances... et le reste**, présentation orale de Benoît DE THOISY
- 5) **Discussion** :

a. Epidémiologie :

La fièvre Q est un vrai phénomène de Santé Publique en Guyane. Le CHAR enregistre beaucoup de cas, mais pas de chiffres précis (pas de déclaration obligatoire).

Dans le monde, la maladie est symptomatique chez 40% des cas, on ne sait pas vraiment en Guyane. Plus de 90% des formes locales sont pulmonaires, le taux d'incidence est le plus élevé au monde, et 25 à 40% des pneumopathies sont dues à *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q.

En métropole, la gravité reste généralement modérée (à l'exception des femmes enceintes). Elle est mal connue en Guyane, mais apparaît plus agressive qu'en métropole.

A Cayenne, la grande majorité des cas concerne les métropolitains et les créoles. Plus qu'un facteur génétique, cela semble un facteur environnemental lié au lieu de vie. La présence de clusters comme Rémire-Montjoly, Rorota, Montagne du Tigre, Matoury, prison pour l'instant essentiellement localisés sur le littoral l'atteste.

(

Le cycle est bien décrit internationalement, concernant principalement le bétail, mais ne semble pas le même en Guyane, plutôt lié à un réservoir animal sauvage. La bactérie est très persistante dans l'environnement, et les humains se contaminent probablement par aérosolisation de la bactérie dans l'environnement..

On ne retrouve qu'un seul génotype en Guyane, MST 17, qui n'est pas retrouvé ailleurs.

Hors Guyane française, pas de publication sur les autres pays du plateau des Guyanes. La FQ est probablement présente, mais n'est jamais recherchée.

La durée d'immunité est inconnue. La possibilité de faire plusieurs FQ n'est pas exclue.

Problème des femmes enceintes où cette pathologie est plus grave : à St Laurent, la recherche de FQ fait maintenant partie du bilan systématique de toute fièvre au cours de la grossesse et des morts

foetales *in utero* (avec un contrôle à J15 fait dans la mesure du possible). A inclure dans le bilan systématique des femmes enceintes ?

Question de l'inclusion de la fièvre Q dans Epi Arbo (étude de l'IPG actuellement en cours sur la prévalence des arboviroses). La recherche de la FQ pourrait être ajoutée. Tout le monde est en faveur de cette inclusion. Reste à trouver le financement.

Une étude de séroprévalence dans la population des femmes enceintes est en réflexion au CHAR. Elle pourrait être étendue à l'ensemble du territoire

b. Diagnostic/laboratoire :

Sérologie Fièvre Q : à Cayenne, seuls l'IPG et Bio Soleil la font. Labazur la faisait, mais a arrêté et a délégué ce test à l'IPG.

Le CHOG commencera le diagnostic sérologique au 1^{er} trimestre 2018.

La sérologie se positive entre 15 et 21 jours après le début des symptômes. Il est nécessaire de faire au moins 2 prélèvements, et le prélèvement réalisé à la phase aiguë ne permet de poser ou d'éliminer le diagnostic.

La recherche par PCR est possible, mais rarement demandée et peu contributive (les signes cliniques étant peu spécifiques au début de la maladie). Elle peut être réalisée par le laboratoire du CHAR via l'équipe de recherche EPaT à l'Université de Guyane (diagnostic mis en place mais pour l'instant n'est pas proposée en routine). Sa mise en place par le laboratoire du CHAR est en cours. Par ailleurs, la PCR n'est pas remboursée.

L'interprétation des sérologies faite à distance est difficile. Les sérologies se négativent après quelques années.

c. Traitement :

Le traitement des formes aiguës ne présente pas de difficultés majeures. Toutefois, l'adoption d'un protocole thérapeutique local serait utile.

Un traitement préventif long par doxycycline et plaquénil de 12 mois est recommandé chez les patients présentant une valvulopathie préexistante.

L'utilisation des macrolides n'est pas recommandée.

Pas de solution de prévention actuellement.

d. Réservoir / problèmes environnementaux :

Les vecteurs / réservoirs sont mal connus en Guyane.

Les chauves-souris joueraient un rôle de réservoir. Le paresseux est considéré par certains auteurs comme le réservoir numéro 1.

Le rôle de l'environnement en général et des aérosols en particulier, est probablement capital, mais encore mal connu.

Etude tiques : une étude est actuellement en cours sur les bactéries hébergées par les tiques (projet Mivegec Montpellier, avec financement LabEx CEBA). Un focus particulier est prévu sur les *Coxiella* & *Rickettsia*.

Etude paresseux : si intérêt, l'IPG peut mettre à disposition quelques échantillons récemment rentrés en collection (12 paresseux *Bradypus tridactylus*).

Etudes environnementale : l'IRD dispose d'échantillons environnementaux dans le cadre d'une étude sur *Mycobacterium ulcerans* pouvant être testé. Une étude en collaboration avec le LNR fièvre Q (Laboratoire National de Référence à Marseille) qui serait prêt à travailler avec le LHUPM/EPaT pour effectuer des tests sur l'environnement et les prélèvements obtenus dans le cadre de projet de recherche sur faune sauvage (divers viandes de la faune sauvage)

6) **Relevé de conclusions** : cf. en annexe.

15.8. Annexe 7bis : Relevé de conclusions – Réunion Fièvre Q – Institut Pasteur de Cayenne – 29 juin 2017

Activités	Responsable(s)	Délai
Enquête de prévalence en population générale (sur la sérothèque de l'étude EPI-ARBO)		
Méthodologie	IPG / CHAR / ARS-CIRE	Septembre ?
Recueil des échantillons	IPG	En cours
Analyse	IPG	A définir
Financement	ARS	Septembre ?
Enquête de prévalence chez les femmes enceintes (couplé FQ, chagas, toxoplasmose) ?	CHAR	Septembre
Diagnostic		
Elaboration des bonnes pratiques	CEME	Novembre 2017 ?
Diffusion des bonnes pratiques	ARS	Fin 2017
Elaboration document d'information destiné à tous les médecins (flyer, affiche...)	CHAR / IPG / CIRE / ARS	?
Mise en place du diagnostic par PCR	CHAR/EPaT	Octobre 2017
Bilan systématique chez les femmes enceintes	Réseau périnatal / ARS	A définir
Traitement		
Elaboration des bonnes pratiques	CEME	Novembre 2017 ?
Diffusion des bonnes pratiques	ARS	Fin 2017
Surveillance		
Utilisation de la base de données du laboratoire de l'IPG	CIRE	Dès que possible
Recensement dans les laboratoires privés	CIRE ?	Dès que possible
Réservoir		
Recherche sur les tiques	MIVEGEC (Montpellier)	En cours
Recherche sur les pousseurs	IPG	Dès que possible
Recherche dans la faune sauvage (diverses espèces de la faune sauvage)	EPaT/LHUPM (CHAR)	Dès que possible
Recherche		
Fièvre Q et environnement	IRD /EPaT*/LNR	A discuter
Fièvre Q chez les femmes enceintes	CHAR, IPG, CHOG	Septembre

*EPaT : écosystèmes amazoniens et pathologie tropicale (équipe de recherche associée au laboratoire du CHAR et CIC-EC). Jusque-là, les thématiques étaient parasitaires (Chagas, Leishmaniose, parasitose intestinale)

15.9. Liste des maladies à déclaration obligatoire (Publiée le 27/01/2003 - Dernière mise à jour le 29/06/2016)

Maladie à déclaration obligatoire	Catégorie 1 - Maladie nécessitant une intervention urgente locale, nationale ou internationale	Catégorie 2 - Maladie dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique
Botulisme	oui	oui
Brucellose	oui	oui
Charbon	oui	oui
Chikungunya	oui	oui
Choléra	oui	oui
Dengue	oui	oui
Diphtérie	oui	oui
Fièvres hémorragiques africaines	oui	oui
Fièvre jaune	oui	oui
Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes	oui	oui
Hépatite aiguë A	oui	oui
Infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B	non	oui
Infection par le VIH quel qu'en soit le stade	Non	oui
Infection invasive à méningocoque	oui	oui
Légionellose	oui	oui
Listériose	oui	oui
Mésothéliomes	non	oui
Orthopoxviroses dont la variole	oui	oui
Paludisme autochtone	oui	oui
Paludisme d'importation	oui	oui
dans les départements d'outre-mer		
Peste	oui	oui
Poliomyélite	oui	oui
Rage	oui	oui
Rougeole	oui	oui
Saturnisme chez les enfants mineurs	oui	oui
Schistosomiase (bilharziose) urogénitale autochtone,	oui	oui
Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines	oui	oui
Tétanos	non	oui
Toxi-infection alimentaire collective	oui	oui
Tuberculose (incluant la surveillance des résultats issus de traitement)	oui	oui
Tularémie	oui	oui
Typhus exanthématique	oui	oui
Zika	oui	oui

