

**Epidémiologie et outils diagnostiques
de la fièvre Q en Guyane Française**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 13 Octobre 2014

Par Madame Carole ELDIN

Née le 27 octobre 1984 à Céret (66)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur RAOULT Didier

Président

Monsieur le Professeur BROUQUI Philippe

Assesseur

Monsieur le Professeur PAROLA Philippe

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Monsieur le Docteur MAHAMAT Aba

Directeur

SOMMAIRE

INTRODUCTION : revue de la littérature sur la fièvre Q en Guyane Française.....	1
<i>1. La fièvre Q en Guyane Française : une épidémiologie particulière en Amérique Centrale et du Sud.....</i>	<i>2</i>
<i>2. Caractéristiques cliniques.....</i>	<i>5</i>
<i>3. Caractéristiques microbiologiques.....</i>	<i>8</i>
<i>4. La question du réservoir animal.....</i>	<i>11</i>
<i>5. Conclusion.....</i>	<i>14</i>
ARTICLE 1 : Pluie et naissances de paresseux en mai en Mai, Fièvre Q en Juillet, Cayenne, Guyane Française.....	15
<i>Introduction.....</i>	<i>15</i>
<i>Matériels et Méthodes.....</i>	<i>16</i>
<i>Résultats.....</i>	<i>16</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>18</i>
ARTICLE 2 : Caractéristiques cliniques et facteurs de risque de fièvre Q aigue en Guyane Française.....	21
<i>Introduction.....</i>	<i>21</i>
<i>Matériels et méthodes.....</i>	<i>21</i>
<i>Résultats.....</i>	<i>23</i>
<i>Discussion.....</i>	<i>31</i>
CONCLUSION.....	33
REFERENCES.....	35
ANNEXE.....	39
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	45

Introduction: revue de la littérature sur la Fièvre Q en Guyane Française¹

La Fièvre Q est une zoonose causée par *Coxiella burnetii*. Cette bactérie intracellulaire peut entraîner des manifestations cliniques diverses telles que des syndromes pseudo grippaux ou des pneumonies dans sa formes aigue, mais aussi des endocardites et des infections vasculaires chez les patients présentant des valvulopathies et des prothèses vasculaires, ou chez les immunodéprimés.[1] Les principaux réservoirs de l'infection dans le monde sont les animaux d'élevage (ovins, bovins, caprins) et parfois les animaux domestiques [2]. Les êtres humains sont principalement infectés par inhalation d'aérosols contaminés [2]. La Fièvre Q a été décrite pour la première fois en 1935 en Australie, [3] et elle a plus tard été rapportée dans presque tous les pays du monde [2]. Cette maladie peut représenter une menace de santé publique, surtout dans les pays où les populations sont en contact étroit avec les animaux domestiques ou d'élevage. L'impact de la Fièvre Q sur la santé publique a récemment été démontré lors d'une épidémie importante aux Pays-Bas [4]. Dans la plupart des pays en voie de développement, la prévalence de la Fièvre Q est probablement sous-estimée. Cela peut être dû à l'absence de techniques de laboratoire pour diagnostiquer cette bactérie intracellulaire ou bien à un manque de sensibilisation des cliniciens. En Amérique latine, des cas de Fièvre Q ont été signalés dans certains pays, mais les données épidémiologiques globales restent rares. Au contraire, en Guyane française, la Fièvre Q est un agent fréquent de Pneumopathies Communautaires (noté PC par la suite), avec la plus forte prévalence jamais enregistrée (24,4% de la PC) au monde [5].

La Guyane française est un département d'outre-mer situé sur la côte nord-est de l'Amérique du Sud. Sa géographie se compose d'une plaine côtière qui représente 10% de sa surface, où 90% de la population vit. Le reste du pays est couvert par de la forêt tropicale amazonienne. La moitié des 215 000 habitants du département habite à Cayenne, le chef-lieu

¹ Article publié en anglais (cf annexe)

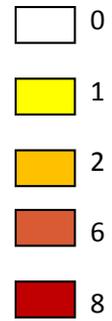
et dans ses banlieues de Remire-Montjoly et Matoury, où la plupart des cas de Fièvre Q ont été décrits.

1. La Fièvre Q en Guyane Française : une épidémiologie particulière en Amérique Centrale et du Sud.

L'épidémiologie de la Fièvre Q est peu connue en Amérique Centrale et du Sud (Figure 1). La plupart des cas ont été décrits au Brésil. En 1962, une première étude réalisée dans l'état de Sao Paulo, avait mesuré un taux de séroprévalence de 8,5% chez les 200 travailleurs d'une ferme laitière [6]. Dix ans plus tard, d'autres auteurs ont observé un taux de 22 et 29% de séropositivité pour *C.burnetii* parmi 219 personnels vétérinaires et 144 employés d'un abattoir du Minas Gerais [7][8]. Ensuite, une autre enquête sérologique menée dans le Minas Gerais en 2005 a retrouvé un taux de séropositivité de 3,9% dans la population générale adulte en bonne santé [9]. Enfin, en 2006 la première série de cas de 16 patients atteints de Fièvre Q sur une cohorte de 726 patients fébriles entre 2001-2004 dans l'état de Minas Gerais a été publiée [10] . La détection moléculaire de *C. burnetii* au Brésil a été réalisée pour la première fois en 2011[11]. Au cours des dernières années, des cas brésiliens de pneumopathie à *C. burnetii*, d'endocardites [12][13], [14],[15] et des cas de Fièvre Q chez des patients VIH ont également été publiés [16]. Les données de la littérature sur la Fièvre Q sont plus rares pour les autres pays d'Amérique Centrale et du Sud avec souvent une seule référence trouvée par pays (Figure 1). Au Pérou, une enquête sur une cohorte de patients fébriles a révélé une prévalence de séropositivité pour *C. burnetii* de 1% à 15% dans différents villages de la région andine sous-tropicale [17]. Dans le bassin Amazonien de l'Equateur, une étude observationnelle sur 533 patients atteints de syndromes fébriles aigus sur 3 ans a retrouvé une séroprévalence de la Fièvre Q de 4,9% [18]. Ces données suggèrent une présence significative de cet agent pathogène dans ces régions amazoniennes rurales.



Number of references reporting human Q fever since 1990:



En Argentine, le premier cas de Fièvre Q aigüe a été décrit en 1959 [19] et aucun autre cas n'a été publié jusqu'en 1997, quand une étude sur l'étiologie des pneumopathies communautaires dans un hôpital de Buenos Aires a trouvé un seul cas de Fièvre Q sur 343 patients [20]. Deux épidémies de Fièvre Q ont été décrites en Colombie et en Uruguay chez des personnes travaillant dans des abattoirs [21][22]. Au Mexique, 17 cas de Fièvre Q ont été signalés dans l'État d'Hidalgo chez des personnes présentant des facteurs de risque d'exposition semblables [23]. Un cas d'endocardite à *C. burnetii* [24] et un cas d'hépatite granulomateuse ont également été rapportés dans ce pays [25]. Une étude de séroprévalence de la Fièvre Q a été menée en 1980 au Panama [26] juste après la première identification de *C. burnetii* dans ce territoire [27][28] et a trouvé un taux de séroprévalence de 9% sur 1059 travailleurs en contact avec du bétail. A Trinidad, 4,4% des travailleurs de l'élevage et des abattoirs ont été testés séropositifs pour *C. burnetii* [29]. Une seule et très ancienne étude de séroprévalence rapporte 2 cas positifs en Jamaïque, également chez des travailleurs de l'industrie de la viande [30]. Un seul cas de myocardite à *C. burnetii* a été rapportée chez un nourrisson ayant séjourné au Surinam [31]. Nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature concernant des cas humains ou des études de séroprévalence pour le Guyana, le Chili, la Bolivie, le Paraguay, le Venezuela, le Salvador, le Guatemala, le Nicaragua, le Costa Rica, ou le Honduras.

Contrairement au peu de données sur la Fièvre Q en Amérique centrale et du Sud, plusieurs publications traitent de la Fièvre Q en Guyane française. Le premier cas a été décrit en 1955 chez un travailleur de l'abattoir de Cayenne [32]. Par la suite, des cas sporadiques ont été décrits, puis, en 1996, trois patients atteints de PC à Fièvre Q ont été hospitalisés dans une unité de soins intensifs à Cayenne, et l'un d'eux est décédé de détresse respiratoire aigüe [33]. Par la suite, une augmentation significative de l'incidence de la Fièvre Q a été constatée rétrospectivement [33]. Des échantillons de sérum de patients fébriles par ailleurs négatifs pour la dengue entre 1992 et 1996 ont été testés pour *C. burnetii*. Ce travail a mis en évidence

que le taux de séropositivité pour la Fièvre Q avait augmenté de 1,9% en 1992 à 23,9% en 1996. La raison de cette augmentation d'incidence reste inexpliquée. Entre 1996 et 2000, l'incidence annuelle de la Fièvre Q en Guyane française est restée très élevée à 37/100 000 personnes [34]. En 2005, celle-ci a augmenté à hauteur de 150/100 000 personnes [35] (tableau 1). Récemment, une étude cas-témoins a mesuré une prévalence de 24,4% de Fièvre Q [5] parmi les patients hospitalisés à l'hôpital de Cayenne pour pneumopathie communautaire, ce qui est la plus forte prévalence jamais rapportée jusqu'à présent dans la littérature. Ces travaux ont donc confirmé que cette infection est devenue en l'espace de quelques années un problème de santé publique réel en Guyane française.

L'autre particularité de la Fièvre Q en Guyane française réside dans sa répartition spatiale. La plupart des cas recensés entre 1996 et 2000 ont eu lieu chez les personnes vivant dans la ville de Cayenne et sa banlieue, tandis que 19% des cas ont été diagnostiqués chez des patients résidant en zone rurale, ce qui est assez inhabituel pour une zoonose qui est souvent décrite dans les zones rurales des pays européens [34]. Ce phénomène peut également résulter d'un manque de moyens diagnostiques dans les zones rurales de la Guyane française. Toutefois, une étude utilisant des données de géolocalisation a identifié une forte hétérogénéité de l'incidence de la maladie sur l'île de Cayenne. Les auteurs ont identifié sept zones de forte incidence de Fièvre Q, situées dans la périphérie de Cayenne [36]. Ces zones sont caractérisées par la présence de collines et de zones de forêt tropicale près des maisons. Ce profil épidémiologique inhabituel reste à élucider et pose la question du réservoir animal de la Fièvre Q dans cette région.

2. *Caractéristiques Cliniques*

La plupart des cas de Fièvre Q rapportés en Guyane française depuis 1998 étaient des pneumopathies communautaires (PC) [33].

Tableau 1. Incidence de la Fièvre Q en Guyane Française comparée aux incidences dans d'autres pays d'Europe, d'Asie et d'Océanie

Country	Incidence of Q fever per 100,000 population
Korea	0.02
France	2.5
Taiwan	0.38
Australia (NSW)	2.8
Serbia	0.1 to 2.3
French Guiana	37 to 150

En 2010, une étude des caractéristiques clinico-biologiques de ces cas de PC a été publiée [5]. Les auteurs ont comparé les caractéristiques cliniques et biologiques de 32 patients présentant des PC à *C. burnetii* avec celles de 99 patients qui avaient des PC dues à d'autres étiologies, hospitalisés à Cayenne entre 2004-2007 [5]. Parmi les patients ayant une Fièvre Q, 87,5% étaient des hommes. Ce résultat était assez prévisible car la prédominance du sexe masculin chez les patients avec Fièvre Q symptomatique a déjà été décrite par le passé [37]. L'âge moyen des patients atteints de PC à Fièvre Q était de 46,5 ans. Les patients atteints de Fièvre Q avaient significativement moins de comorbidités que les patients avec PC dues à d'autres étiologies. Par exemple, aucun des 32 patients Fièvre Q n'était atteint de diabète, d'alcoolisme ou infecté par le VIH. Ces patients atteints de Fièvre Q avaient également une présentation initiale plus sévère, caractérisée par significativement plus de courbatures, de frissons, de sueurs nocturnes, que les patients atteints de PC dues à d'autres étiologies. Cependant, le pronostic des patients Fièvre Q était globalement favorable, sauf pour un patient qui a présenté un syndrome de détresse respiratoire mais a survécu. L'auscultation pulmonaire et les signes radiologiques étaient similaires dans les deux groupes de patients.

Le diagnostic pneumonie à Fièvre Q en Guyane française est principalement basé sur la séroconversion. Ainsi, le diagnostic est souvent obtenu bien après le début du traitement. Pour cette raison, l'antibiothérapie empirique des PC de l'adulte à l'hôpital de Cayenne associe l'amoxicilline et doxycycline pour couvrir *C. burnetii*. Afin de mieux guider le choix du traitement antibiotique de première intention des PC à Cayenne, les auteurs ont construit un score prédictif pour identifier précocement les patients présentant une PC à *C. burnetii* [5]. Une analyse multivariée a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs clinico-biologiques associés de façon indépendante à la Fièvre Q : le sexe masculin, un âge moyen entre 30 et 60 ans, la présence de céphalées, des leucocytes $<10.10^9$ /L et protéine C réactive > 185 mg / L [5]. La combinaison de ces facteurs a conduit à

l'élaboration d'un score allant de 0 à 9. Les patients ayant un score <3 étaient à faible risque de Fièvre Q (valeur prédictive négative = 97%). Néanmoins, compte tenu du petit nombre de cas de cette étude, une évaluation complémentaire est nécessaire sur un plus grand échantillon de patients pour valider ce score. Récemment, notre équipe a comparé les caractéristiques cliniques et biologiques de 115 patients atteints de Fièvre Q de Guyane française avec celles de 182 patients atteints de Fièvre Q de France métropolitaine identifiés entre 2008-2011[38]. Cette étude a montré que l'âge et le sexe des patients ne différaient pas significativement entre les deux zones. Les patients de Cayenne avaient une prévalence significativement plus élevée de fièvre (97%) et de pneumonie (83%) que les patients de France métropolitaine (81% et 8%, respectivement). Cependant, les patients de Cayenne avaient moins d'endocardites (7% contre 17%) et d'hépatites (32% contre 54%). Aucune infection vasculaire n'a été rapportée chez les patients de Guyane française. Cette étude a également montré que le profil sérologique des patients atteints de Fièvre Q à Cayenne était inhabituel; avec des titres d'IgG de phase I significativement supérieurs [38].

Pour conclure, la principale présentation clinique de la Fièvre Q en Guyane française est la PC, avec une prévalence exceptionnellement élevée. Les patients atteints de PC ont un bon pronostic malgré une présentation clinique initiale plus sévère. Les patients sont plutôt des hommes entre 30 et 60 ans, sans comorbidité remarquable, et le choix de l'antibiothérapie probabiliste peut être fait à l'aide d'un score prédictif.

3. Caractéristiques microbiologiques

Profil sérologique. *C. burnetii* est une bactérie intracellulaire. Pour cette raison l'analyse sérologique est un facteur clé pour le diagnostic de Fièvre Q [39]. *C. burnetii* présente deux phases en fonction de la longueur de son lipopolysaccharide. La variation de phase présentée par *C. burnetii* est corrélée au passage de la phase I virulente, à la phase II avirulente. La réponse sérologique à cette variation de phase est la clé de voûte de la différenciation des

formes cliniques de la Fièvre Q, elle distingue la Fièvre Q aiguë de la Fièvre Q chronique, qui entraîne en pratique une endocardite ou une infection vasculaire. La valeur seuil prédictive d'une Fièvre Q chronique pour les IgG de phase I a été fixé à 800 sur la base d'un échantillon de taille limitée [40]. Une étude ultérieure dans notre laboratoire a réévalué la valeur prédictive positive de l'analyse sérologique dans la prédiction de l'endocardite à Fièvre Q en France et a proposé un seuil d'IgG I > 1600 [41]. Cependant, un titre d'anticorps de la phase I élevé n'est pas suffisant pour définir la présence d'une endocardite ou d'une infection vasculaire, et ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la Fièvre Q en Guyane française. Nous avons montré que les patients de Cayenne avaient des niveaux significativement plus élevés d'immunoglobulines de phase I (IgG1) que les patients de Marseille [38] (57% contre 44%, les titres IgG1 > 800; P = 0,024) (tableau 2). La valeur médiane des IgG1 était également plus élevée chez ces patients. Néanmoins, les patients de la région de Cayenne avaient moins fréquemment d'endocardites dans cette étude que les patients de Marseille (7% contre 17%, p = 0,017). En conséquence, les valeurs prédictives positives pour le diagnostic des infections cardiovasculaire chez les patients de Cayenne, qui avaient des titres d'IgG1 > 6400 n'était que de 50%, alors qu'il était de 92% chez les patients de la région de Marseille avec les mêmes titres (tableau 2). Cette différence illustre que les formes clinico-biologiques de Fièvre Q sont multiples et peuvent dépendre de la souche de *C. burnetii* impliquée. Or il a été décrit que les souches de *C. burnetii* sont géographiquement variables [42][43][44]. La conséquence de ces caractéristiques uniques est la nécessité de redéfinir des critères aptes à différencier Fièvre Q aiguë et chroniques en Guyane française.

Un géotype unique. Pendant de nombreuses années, aucune souche de *C. burnetii* de Guyane française n'a pu être isolée en culture. Ceci pouvait s'expliquer par l'absence d'un laboratoire local ayant les moyens de cultiver *C. burnetii*.

Tableau 2. Comparaison des titres des IgG de phase I des patients de Cayenne et de Marseille (adapté de Edouard *et al.*)

	Cayenne area n=115	Marseille area n=182	<i>P</i>
IgG phase I titer < 800, no (%)	49(43)	102(56)	0.024
IgG phase I titer ≥ 800, no (%)	66(57)	80(44)	0.024
IgG phase I titer ≥ 1,600, no (%)	42(36)	39(21)	0.006
IgG phase I titer ≥ 3,200, no (%)	21(18)	21(11)	0.1
IgG phase I titer ≥ 6,400, no (%)	10(9)	14(8)	0.9

Nous avons finalement réussi à isoler cinq souches de *C. burnetii* à partir de prélèvements de patients de Cayenne obtenus entre 2000 à 2012 [45]. Deux souches ont été isolées chez des patients présentant une endocardite, et les trois autres souches ont été isolées à partir de patients atteints de PC. Le génotypage des ces souches a été effectué et elles ont toutes été identifiées comme des génotypes 17. Une comparaison avec tous les autres isolats du Centre National de Référence française pour la Fièvre Q a montré que toutes les souches identifiées comme des génotypes 17 au laboratoire ont été obtenues à partir de patients qui vivaient ou avaient vécu à Cayenne. Ainsi, ce clone est à ce jour spécifique de cette zone (tableau 3). Le génotype 17 abrite le plasmide QpH1, qui est présent dans les clones qui causent des formes cliniques sévères de Fièvre Q chez les animaux [45]. Ce résultat suggère que la sévérité initiale des patients atteints de PC à *C. burnetii* dans cette région est liée spécifiquement à cette souche. Toutes les souches de génotype 17 sont sensibles à la doxycycline, suggérant que cette molécule demeure un bon traitement de première ligne pour la Fièvre Q en Guyane Française [45].

4. *La question du réservoir animal*

Le principal réservoir animal de la Fièvre Q en Guyane française reste inconnu. Le premier cas publié de Fièvre Q à Cayenne a été constaté chez des personnes présentant des facteurs de risque classiques de contamination (personnes travaillant en contact étroit avec des animaux de ferme, dans ce cas, les travailleurs de l'abattoir de Cayenne). Cependant, malgré l'augmentation de l'incidence en 1996, aucun facteur de risque classique n'a été constaté chez les personnes contaminées par la Fièvre Q, et les dépistages réalisés sur les animaux habituellement impliqués dans la transmission de l'infection sont restés infructueux. En 1998, une enquête française de séroprévalence a été menée sur des chiens militaires, et l'un des 19 chiens de Guyane française a été testé positif [46]. Après la première épidémie en 1996, un travail a été réalisé pour identifier les facteurs de risque de Fièvre Q sur l'île de Cayenne [34].

Tableau 3. Génotypes de *C. burnetii* décrits dans le monde à ce jour (en couleur les génotypes décrits au moins dans 2 pays différents, en noir et en gras, le génotype de Guyane Française).

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 , MST13 , MST18, MST20
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	MST23 , MST25 , MST28
Uzbekistan	MST23 , MST26 , MST31
Russia	MST7 , MST23
Mongolia	MST23
Japan	MST16
Kyrgystan	MST2
AFRICA	
Senegal	MST19
Namibia	MST30
Central Africa	MST16
AMERICA	

Une étude cas-témoins a été menée entre 1996 et 2000 sur 60 patients de Fièvre Q versus 105 témoins du registre du laboratoire des arbovirus. Les auteurs ont également analysé des échantillons de sérum de divers animaux (bovins, moutons, cochons, chèvres, rongeurs sauvages, marsupiaux, et chauves-souris) pour essayer d'identifier un réservoir potentiel. Sur les 471 bovins, ovins et caprins testés, seules 6 vaches (1,7%) avaient des anticorps contre *C. burnetii*, suggérant un rôle négligeable de ces animaux dans la transmission de la Fièvre Q dans l'île de Cayenne. Sept chiens avaient une sérologie positive, mais seulement 2 d'entre eux appartenaient à des patients. Tous les chats étaient séronégatifs. Sur les 361 animaux sauvages testés, quatre rongeurs, cinq marsupiaux, et un oiseau présentaient des anticorps contre *C. burnetii*. Tous les batraciens et les chiroptères étaient séronégatifs. Aucun arthropode n'a été testé, mais des piqûres de tiques ont été plus souvent retrouvés chez les patients. L'ADN de *C. burnetii* n'a été détecté ni dans les poumons, ni dans le foie ou le sang des animaux sauvages testés. Par ailleurs ce travail a montré une forte corrélation entre l'incidence de la Fièvre Q aigue et le taux de précipitations, avec un décalage de 1 à 3 mois, et une interruption de la contamination pendant la saison sèche. La corrélation entre l'incidence de la Fièvre Q et les précipitations mensuelles était statistiquement significative. Vivre près de la forêt a aussi été identifié comme un facteur de risque, tout comme le fait d'être souvent en contact avec des chauves-souris, des marsupiaux, ou des mammifères sauvages près de la maison. Posséder un véhicule climatisé et la présence de travaux de terrassement près de la maison ont également été identifiés comme des facteurs de risque statistiquement significatifs. Les activités de jardinage et le fait de travailler dans l'industrie du bâtiment ou des travaux publics ont été également identifiés comme des facteurs de risque de la maladie. Depuis cette étude, un travail plus récent de notre équipe a permis de détecter *C. burnetii* par qPCR sur des échantillons de selles, de rate et des tiques d'un paresseux à trois doigts (*Bradypus Tridactylus*) retrouvé mort près du domicile d'un patient à Cayenne [47]. Nous pouvons donc

émettre l'hypothèse que cet animal soit le réservoir sauvage de la Fièvre Q en Guyane Française.

5. Conclusion

Nous avons passé en revue les principaux aspects de la Fièvre Q en Guyane Française. Ces différents éléments montrent que la Fièvre Q dans cette région présente un profil atypique en terme épidémiologiques, cliniques, et microbiologiques. L'épidémie débutée en 1996 semble être toujours en cours puisque l'incidence n'a cessé d'augmenter pour atteindre le taux le plus élevé jamais décrit dans la littérature. De plus, la réponse immunitaire atypique des patients avec des niveaux plus élevés d'immunoglobulines de phase I, nous a obligé à réanalyser les critères actuels pour la définition de l'endocardite à Fièvre Q et les infections vasculaires. Ces caractéristiques particulières semblent être liées à la présence d'un seul clone (génotype 17) circulant à Cayenne, qui n'a pas été retrouvé ailleurs dans le monde pour le moment. L'étude génomique de cette souche reste à faire, ce qui permettrait d'identifier les déterminants de virulence. Une étude génomique permettrait également le développement d'une PCR quantitative spécifique, ce qui serait un bon outil diagnostique pour les cliniciens de cette région. L'identification du réservoir animal de la Fièvre Q en Guyane Française est également un point crucial qui reste à élucider. Les études épidémiologiques antérieures ont permis de définir un certain nombre de facteurs de risque, conduisant à l'hypothèse d'un réservoir sauvage. La détection récente de *C. burnetii* dans des prélèvements de selles et de sang d'un paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus*) est compatible avec cette hypothèse que nous allons étudier par la suite.

Pluie et naissance de paresseux en mai, Fièvre Q en juillet.

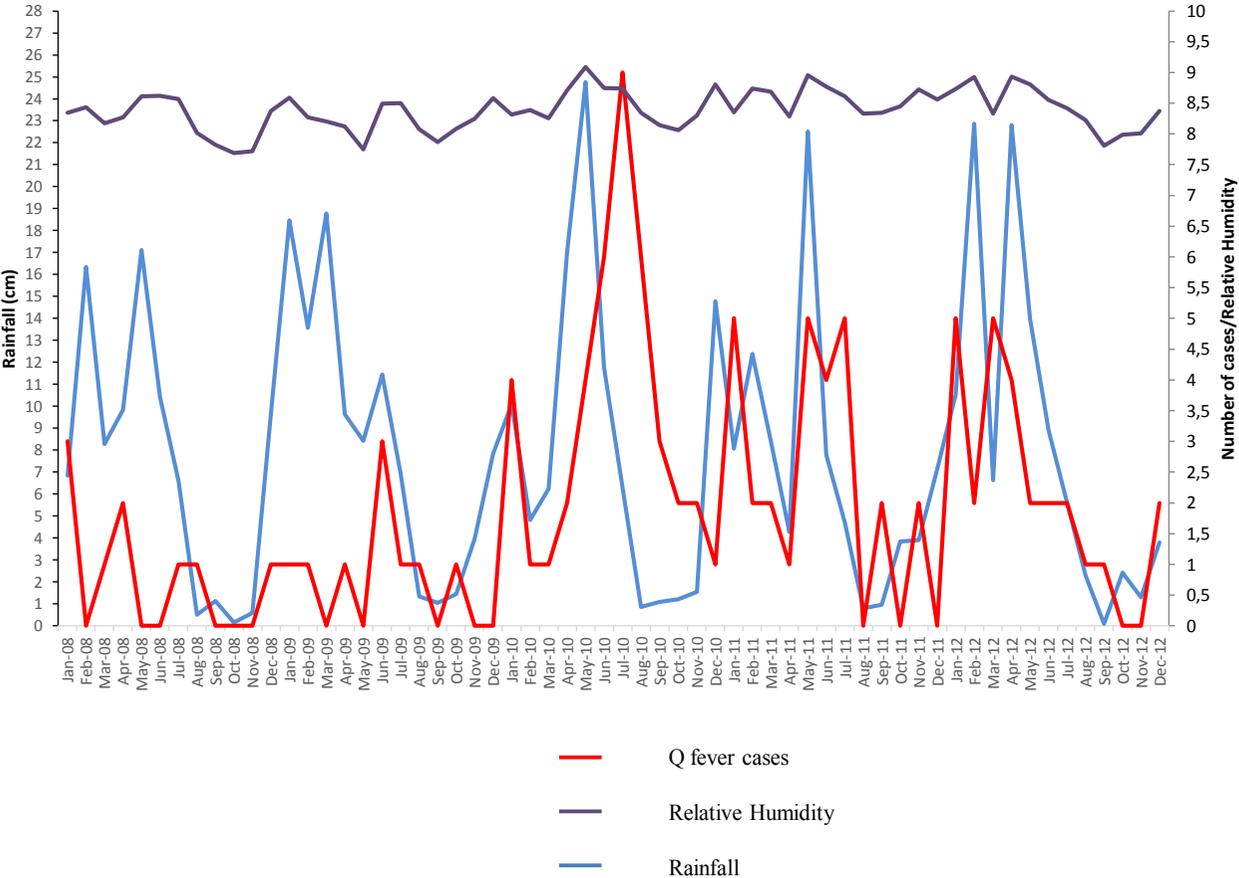
Cayenne, Guyane Française

Introduction. *C. burnetii*, l'agent de la Fièvre Q est un pathogène émergent en Guyane française. Il est actuellement responsable de 24% des PC dans cette région [5]. L'épidémiologie de la Fièvre Q en Guyane française est assez inhabituelle parce qu'aucun réservoir classique de la maladie n'est présent (bovins, moutons, chèvres) ce qui a très tôt conduit à l'hypothèse d'un réservoir sauvage [34]. *C. burnetii* est habituellement présente en très forte concentration dans les produits de naissance de ses réservoirs habituels. Pour cette raison, dans le sud de la France, Tissot-Dupont *et al* ont trouvé une corrélation entre l'incidence de la Fièvre Q et le Mistral soufflant un mois avant, soit peu de temps après le début de la principale saison d'agnelage [48]. Nous avons récemment détecté *C. burnetii* par PCR quantitative dans des échantillons de rate, de matières fécales et de tiques d'un paresseux à trois doigts retrouvé mort à côté de l'habitation d'un patient atteint de Fièvre Q à Cayenne[47]. Ce résultat suggère que cet animal pourrait être le réservoir animal sauvage de la Fièvre Q en Guyane française. La saisonnalité de la Fièvre Q en Guyane française, a été étudiée par Gardon *et al.* qui avaient identifié une corrélation entre les précipitations mensuelles et l'incidence de la Fièvre Q, avec un décalage de 1 à 3 mois [34]. Par ailleurs, Taube *et al.* ont étudié le comportement reproductif des paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus*) entre Janvier 1994 à Avril 1995 en Guyane Française et ont montré que leur saison de mise bas avait lieu durant la saison des pluies [49]. Notre objectif est ici d'étudier si la saisonnalité de la Fièvre Q qui avait été décrite au début de l'épidémie était toujours présente à Cayenne au cours des dernières années, et si cette saisonnalité était corrélée aux nombres de naissances de paresseux à trois doigts pendant la saison des pluies.

Matériels et Méthodes. Nous avons recueilli les données climatiques à Cayenne entre 2008 et 2012 (humidité relative, précipitations, température et vent) mesurée dans 3 stations météorologiques sur le site officiel de Météo-France. Tous les cas de Fièvre Q diagnostiqués au cours de la même période dans le service des maladies infectieuses de Cayenne ont été collectés rétrospectivement. Nous avons recueilli à partir de l'étude de Taube *et al.* sur le comportement reproducteur des paresseux à trois doigts, le nombre de naissances de paresseux à trois doigts par mois sur un an entre 1994 et 1995. Les corrélations entre les données météorologiques et l'incidence de la Fièvre Q ont été explorées par analyse de distribution des décalages (Almon) en utilisant le logiciel STATISTICA 10. Le meilleur coefficient de corrélation et le meilleur ajustement ont été recherchés en faisant varier la longueur du laps de temps. Pour les corrélations entre le nombre de naissances de paresseux à trois doigts par mois pendant un an et l'incidence de la Fièvre Q, nous avons regroupé tous les données d'incidence des quatre années afin d'obtenir l'incidence mensuelle cumulée. Ensuite, nous avons utilisé une analyse de séries temporelles [51] (corrélations croisées) grâce au logiciel R.

Résultats. Un total de 113 cas de cas de Fièvre Q aiguë ont été recensés à Cayenne entre 2008 et 2012 (Figure 1). L'incidence moyenne de la maladie était de 22/100000 habitants pendant cette période. Une augmentation de l'incidence de la Fièvre Q a été observée à partir de 5/100 000 en 2008 à 26/100 000 en 2012, avec un pic en 2010 (41/100 000) et en particulier en Juillet 2010 (Figure 1). Lorsque toutes les années ont été regroupées, nous avons observé la plus forte incidence en Janvier (18 cas) et Juillet (18 cas) et une très faible incidence pendant les mois d'Octobre (3 cas) et Novembre (4 cas), au cours de la saison sèche. De 2008 à 2010, la moyenne annuelle des précipitations est passée de 729 mm en 2008 à 830 mm en 2012 avec un pic de 2.400 mm observée en mai 2010 (Figure 1).

Figure 1. Représentation des cas de Fièvre Q (en rouge), des précipitations moyennes mensuelles (en bleu) et de l'humidité relative (en violet) entre 2008 et 2012

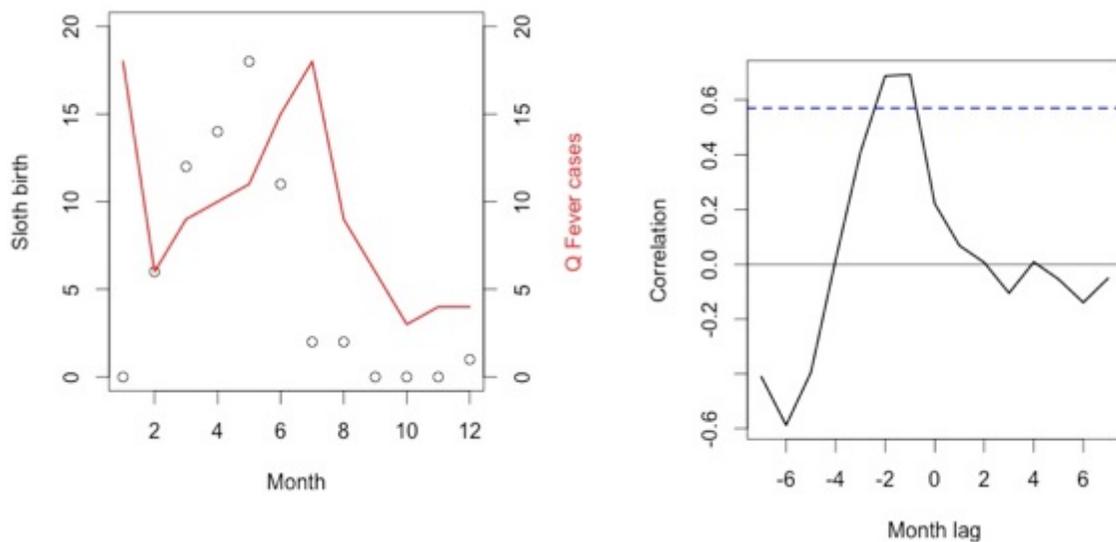


Nous avons observé la même tendance à l'augmentation de l'humidité relative de 2008 (82,0%) à 2012 (84,0%) avec un pic de 90,0% en mai 2010 (Figure 1). La température moyenne annuelle la plus élevée (27,46 °C) a été observée en 2010, mais la température moyenne annuelle et le vent sont restés stationnaire entre 2008 et 2012 (27 ° C et 2,5 m.s⁻¹ respectivement). L'analyse de la distribution des décalages a montré une corrélation positive statistiquement significative entre l'incidence de la Fièvre Q et les précipitations ($R^2 = 0,58$; $t = 2,6$, $p = 0,01$) et entre l'incidence de la Fièvre Q et l'humidité relative ($R^2 = 0,72$; $t = 2,6$, $p = 0,04$) avec un retard de 2 mois. Aucune corrélation n'a été observée entre l'incidence de la Fièvre Q et le vent ni entre l'incidence de la Fièvre Q et la température.

Dans l'étude de Taube *et al.* 66 naissances de paresseux à trois doigts étaient recensées. Une seule naissance a été observée entre septembre et janvier. Ensuite, le nombre de naissances a augmenté pour atteindre un pic à 18 (27%) naissances en mai, pour ensuite diminuer graduellement jusqu'en Août. Nous avons également constaté une corrélation statistiquement significative positive entre le nombre de naissances de paresseux à trois doigts par mois et l'incidence de la Fièvre Q par mois quand les quatre années ont été regroupées, pour un décalage de 1 et de 2 mois (Figure 2), avec respectivement des coefficients de corrélation de 0,68, ($p = 0,013$) et 0,69 ($p = 0,013$).

Discussion. Notre étude confirme que l'incidence de la fièvre en Guyane française présente des variations saisonnières qui sont corrélées aux précipitations. Une incidence élevée est observée en Juillet, deux mois après le pic de précipitations du mois de mai, et en Janvier, suite à l'augmentation des précipitations en Novembre après la saison sèche (Août à Octobre). Cette corrélation avec un retard de 2 mois est également observée avec l'humidité relative. De façon plus intéressante, nous avons observé une corrélation significative avec un retard entre 1 et 2 mois entre les cas de Fièvre Q et le nombre de naissances de paresseux à trois doigts (Figure 2).

Figure 2: A gauche: représentation du nombre de cas de Fièvre Q par mois en rouge (années cumulées) et nombre de naissances de paresseux à trois doigts par mois entre 1994 and 1995 (cercles). A droite: représentation graphique de la valeur du coefficient de corrélation entre ces deux variables pour différents retards (en mois).



La limite de notre étude est que, en l'absence de nouvelles données sur la reproduction des paresseux à trois doigts en Guyane française, nous avons utilisé des données issues d'une étude ancienne [49], en supposant que le comportement reproductif de l'animal n'avait pas changé au cours du temps.

On trouve peu d'études dans la littérature concernant la saisonnalité de la Fièvre Q [48][52][53]. Dans les environnements tropicaux, une seule autre étude est disponible. Dans le Queensland, en Australie, Harris *et al.* ont retrouvé un pic saisonnier clair des cas de Fièvre Q en Mai, 3 mois après un pic de précipitations en Février [55]. Les auteurs notent que la saison des pluies dans cette région est corrélée à la période de parturition de la faune sauvage et à l'augmentation des populations de marsupiaux (kangourous et wallabies) qui sont de potentiels réservoirs de la maladie. Nous avons confirmé que le même phénomène se produit en Guyane française. La corrélation qui est observée depuis le début de l'épidémie entre les précipitations et l'incidence de Fièvre Q est peut être liée à un facteur confondant, la saison de mise bas de son probable réservoir sauvage : le paresseux à trois doigts.

Caractéristiques cliniques et facteurs de risques de la Fièvre Q aigue en Guyane Française

Introduction

Actuellement, aucun test de diagnostic rapide des infections à *C. burnetii* n'est disponible en Guyane française. Ainsi, le diagnostic de Fièvre Q aiguë est obtenu par sérologie, souvent réalisée assez tardivement par la séroconversion. Le traitement antibiotique probabiliste actuel des PC à l'hôpital de Cayenne consiste en une biantibiothérapie associant l'amoxicilline à la doxycycline pour couvrir *C. burnetii*. L'élaboration d'outils pour un diagnostic précoce pourrait aider à mieux adapter le traitement antibiotique initial et à dépister rapidement et efficacement les patients à risque élevé de complications (i.e. patients atteints de valvulopathie, anévrismes ou prothèses vasculaires). Epelboin *et al.* [5] ont construit un score pronostique pour le choix de l'antibiothérapie chez les patients ayant une PC. Le seuil de ce score a été fixé à 3. Ainsi les patients ayant un score <3 étaient à faible risque de faire une PC à FQ avec une sensibilité de 97% et une valeur prédictive négative de 97%. Ils pouvaient ainsi recevoir uniquement de l'amoxicilline. Le sexe masculin, un âge moyen (30-60 ans), la présence de céphalées, des leucocytes $<10 \times 10^9 /l$ et une CRP > 185 mg/l étaient des facteurs associés de façon indépendante à la Fièvre Q. Afin d'évaluer la robustesse de ce score pronostique, nous avons réalisé une étude prospective dans le but de 1) Préciser les caractéristiques cliniques et les facteurs de risques des patients ayant une PC à *C. burnetii* à Cayenne. 2) Tester le score prédictif sur un échantillon indépendant et plus important de patients ayant une PC.

Matériels et Méthodes

Nous avons recueilli prospectivement les données des patients atteints de PC admis dans l'unité des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital de Cayenne, en Guyane française, entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 12 Décembre de 2012.

Critères d'inclusion. Tous les patients présentant une toux, une température corporelle supérieure à 38°C, des signes cliniques évocateurs de pneumopathie, et avec ou sans signes radiologiques de pneumopathie à la première consultation ont été considérés comme des PC et ont été inclus dans l'étude.

Diagnostic microbiologique des PC. Le sérodiagnostic de la Fièvre Q a été réalisée chez tous les patients avec PC en testant les immunoglobulines G (IgG) et les immunoglobulines M (IgM) contre les phase I et II de *C. burnetii* à l'aide d'un test d'immunofluorescence indirecte au Centre National de Référence de la Fièvre Q à Marseille. Pour plusieurs patients les tests sérologiques de dépistage ont été effectués à l'Institut Pasteur de la Guyane, et le diagnostic a ensuite été confirmé par le CNR. Des tests diagnostiques pour d'autres pathogènes de PC ont été réalisés. Des tests sérologiques ont été effectués pour *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Toxoplasma gondii*, *Bordetella pertussis*. L'identification de *L. pneumophila* et *S. pneumoniae* était basée sur la détection d'antigènes spécifiques dans les urines par un dosage immunochromatographique et sur les hémocultures. Des tests sérologiques et des PCR quantitatives spécifiques ont été effectués pour détecter les arboviroses, la rougeole et la leptospirose. Si une tuberculose pulmonaire était suspectée, l'examen et la culture des d'expectorations étaient effectués.

Recueil des données. Un formulaire standard a été élaboré et prenait en compte les données socio épidémiologiques, les facteurs de risques environnementaux, les symptômes cliniques et radiographiques et les résultats biologiques.

Schéma de l'étude. Une étude cas témoins nichée a été réalisée au sein de cette cohorte prospective. Les patients ayant une PC à Fièvre Q étaient considérés comme Cas, les patients présentant une PC d'autre étiologie ou d'étiologie inconnue ont été définis comme Témoins.

Analyse statistique. L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 22.0. Les variables catégorielles ont été résumées en utilisant des pourcentages et

comparées en utilisant le test de khi deux ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique faible. Les variables continues ont été résumées en utilisant des moyennes \pm écart-types ou médianes avec des intervalles interquartiles et comparées en utilisant le Mann Whitney test.

Détermination des facteurs de risque. La recherche de facteurs de risque associés à la PC à Fièvre Q a été faite à l'aide d'une analyse par régression logistique. Les variables potentielles associées à la survenue de PC à Fièvre Q ont été sélectionnées à l'aide d'une analyse de régression logistique bivariée. Les variables prometteuses retenues à l'issue de l'analyse bivariée ($p < 0.20$) ont été introduites dans une analyse de régression logistique multivariée avec une procédure de sélection pas à pas descendante. Le seuil de signification p a été fixé à 0.05. Les OR ajustés (OR) estimés ont été présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Construction du score pronostique. Les coefficients de pondération des différentes variables ont été déterminés grâce aux coefficients beta obtenus lors de l'analyse de régression logistique pour chaque variable. Le seuil du score a été établi grâce à des courbes ROC. *Comparaison des scores pronostiques.* Les aires sous les courbes ROC obtenues ont ainsi été comparées afin de choisir le meilleur score pronostique. **Résultats.**

Deux cent soixante-quinze patients ayant une PC ont été inclus dans ce travail entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 12 Décembre 2012 pour une PC. Cent soixante-six patients (soit 60%) étaient des hommes et l'âge moyen était de 46,8 ans (extrêmes: 16-97 ans). Cent treize patients (41%) étaient originaires de la Guyane française, 64 patients (23%) étaient des français métropolitains expatriés et 31 (11,2%) étaient d'origine brésilienne (Tableau 1). Cent six (38,5%) patients ont été diagnostiqués comme étant atteint de Fièvre Q aiguës, 124 patients (45%) ont eu une PC d'étiologie indéterminée. Parmi les PC pour lesquelles l'agent

Tableau 1. Caractéristiques des patients et des témoins.

Characteristic	Q fever CAP (n=106)	Non- Q fever CAP (n=169)	All CAP(n=275)	P
Age (mean), years	47.4	46.4	46.8	NS
Age 30-60 years	80 (75.5)	99(55.3)	179 (65)	0.04
Male Sex	70(66)	96(56)	166 (60)	NS
Origin				
French expatriate	32 (30.2)	32(19)	64 (23)	0.03
Native of French Guiana	48 (45.3)	65(38.5)	113(41)	NS
Brazilian	7(6.6)	24(14.2)	31(11.2)	0.05
Other origin	15(14)	43(25)	58(21)	
Comorbidities				
Sickle cell disease	0(0)	13(8.4)	13 (5)
Tobacco smoking	52(52)	48(28.6)	100(36.3)	<0.001
Cannabis smoking	5(4.7)	5(3)	10(3.6)	NS
Crack smoking	1(1)	7(4)	8(3)	NS
Alcohol	54(54)	65(38.7)	119(43.2)	0.02
HIV/AIDS	1(1)	6(3.5)	7(2)	NS
Environmental Exposure				
Levelling work near the house	27 (25.4)	20(11.8)	47(17.4)	<0.001
Gardening	23(26.1)	19(11.3)	42(15.2)	0.002

Tableau 2 Etiologies des PC

Etiologies of CAP	
Unknown	124 (45.1)
Q fever	106 (38.5)
Mycoplasma Pneumoniae	21 (7.6)
Streptococcus pneumoniae	7 (2.5)
Amazonian toxoplasmosis	4 (1.5)
Arbovirosis	3 (1.1)
Leptospirosis	2 (0.7)
Bordetella pertussis	2(0.4)
Tuberculosis	1(0.4)
Chlamydia pneumoniae	1(0.4)
Escherichia coli	1(0.4)
Epstein Barr Virus	1(0.4)
Haemophilus influenzae	1(0.4)
Measles	1(0.4)
Total	275 (100)

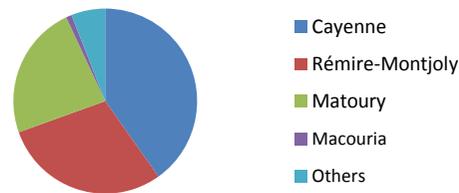
pathogène a été identifié, on retrouve *Mycoplasma pneumoniae* (7,6%) (tableau 2), devant *Streptococcus pneumoniae* (2.5% des patients). L'âge moyen des patients atteints de Fièvre Q aigüe était de 47,4 ans et ne différait pas significativement de la moyenne d'âge des témoins. Par contre, plus de patients dans le groupe Fièvre Q étaient compris dans la tranche d'âge de 30 à 60 ans (75% vs 55.3%, $p=0,04$). Les expatriés français étaient significativement plus représentés (30,2%) chez les patients atteints de Fièvre Q que chez les témoins (19%), $P=0.03$ (tableau 1). La prévalence de la consommation de tabac et de la consommation d'alcool était significativement plus élevée chez les patients atteints de Fièvre Q (52% vs 28% et 54% vs 38,7% respectivement) (Tableau 1). 43,2% des patients atteints de PC vivaient à Cayenne, 60 patients (22,6%) vivaient dans la ville de Remire-Montjoly, 52 (19,5%) patients vivaient à Matoury, et 8 patients (3%) vivaient à Macouria. Il y avait significativement plus de patients vivant à Remire-Montjoly dans le groupe Fièvre Q (29,4%) que dans le groupe témoin (18,3%) $p= 0,04$ (Figure 1). En outre, 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 1). Les patients atteints de Fièvre Q ont rapporté significativement plus fréquemment des activités de terrassement près de leur maison dans le mois précédant la PC par rapport aux témoins. (25,4% vs 11,8%, respectivement, $p <0,001$). Le jardinage était une activité également significativement plus fréquemment rapporté chez les patients Fièvre Q (26,1% vs 11,3%, $P = 0,002$).

Caractéristiques clinico-biologiques.

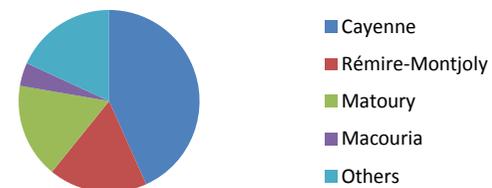
Les patients atteints de Fièvre Q présentaient plus souvent une température corporelle supérieure à 38,5 °C, (99% vs 84,5% $p<0.001$) (Figure 2) et une température moyenne supérieure à celle des témoins (Figure 2 et tableau 3). Ils avaient aussi significativement plus souvent des céphalées (60% vs 39%), des frissons, (48% vs 35%, $p=0,03$) des myalgies, (52% vs 36%, $p=0,008$) que les témoins (Tableau 3). A l'inverse, les patients atteints de Fièvre Q



Q fever



Controls



"Others"= Roura, Wacapou, Sinnamary, St Georges, Kourou, Camopi, Maripasoula, Regina, Papaïchton, Cacao, Mana, Saül,

Figure 1 : vue satellite de l'île de Cayenne. En dessous, proportion de patients et de témoins vivant à Cayenne, RM, Matoury et communes en dehors

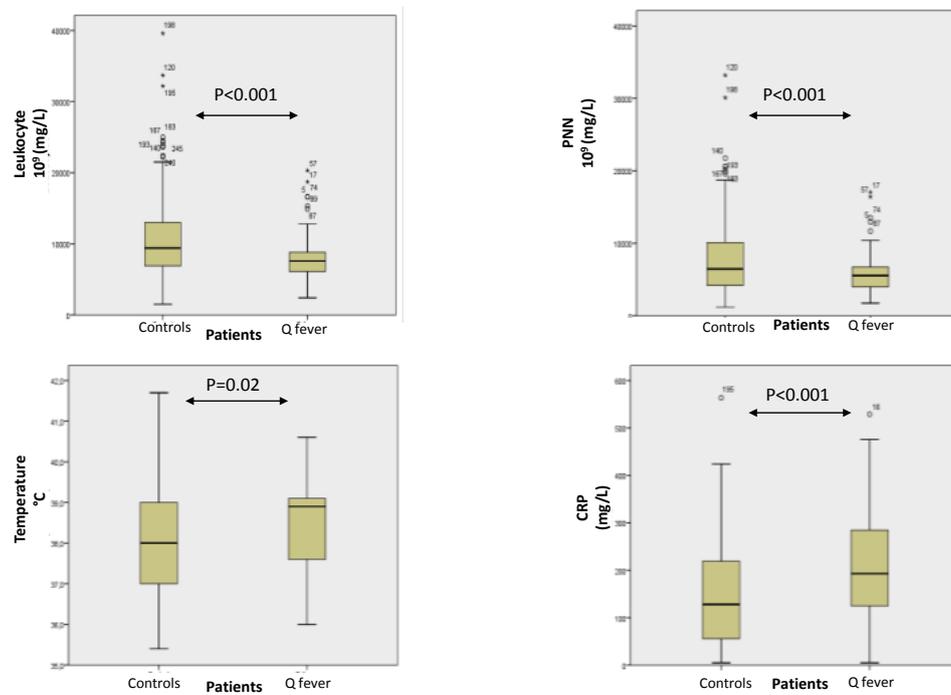


Figure 2. Comparaison des variables continues entre patients fièvre Q et témoins. En haut, leucocytes et PNN, en bas, température et CRP

Clinical features	Q fever CAP (n=106)	Non- Q fever CAP (n=169)	All CAP(n=275)	P
Temperature>38.5	105(99.1)	142(84.5)	247(90.1)	<0.001
Mean Temperature	38.4	38	38.16	0.01
Headache	64(60.4)	65(38.7)	129(47.1)	<0.001
Chills	51(48.1)	59(35.1)	110(40.1)	0.03
Myalgia	55(51.9)	60(35.7)	115(42)	0.008
Cough	62(58.5)	119(70.8)	181(66.1)	0.04
Chest Pain	24(22.6)	53(31.5)	77(28.1)	NS
Dyspnea	14(13.2)	37(22)	51(18.6)	0.068
Ear nose and Throat				
Symptoms	8(7.5)	40(24.1)	48(17.6)	<0.001
Abdominal Pain	16(15.1)	17(10.4)	33(12.2)	NS
Diarhea	14(13.5)	33(20.4)	47(17.7)	NS
Vomiting	28(26.4)	38(23.3)	66(24.5)	NS
Mean Oxygen Saturation	97.1	96.7	96.8	NS
Mean Cardiac frequency	97.6	96.8	97.1	NS
Mean systolic pressure	131.6	133.4	132.72	NS
Mean diastolic pressure	76	76.5	76.3	NS
Abnormal pulmonary auscultation	33(40.2)	39(26.2)	72(31.2)	0.03
Abnormal radiography	63(70)	91(59.1)	154(63.1)	NS

Tableau 3 Caractéristiques cliniques des patients fièvre Q et des témoins, analyse univariée

Biological Features	Non- Q fever CAP			P
	Q fever CAP (n=106)	(n=169)	All CAP(n=275)	
Mean Leukocytes count	7,981	10,749	9,690	<0.001
Leukocytes<10.10 ⁹	84(83.2)	91(55.8)	175(66.3)	<0.001
Mean Neutrophils count	5,740	7,947	7,120	<0.001
Mean Lymphocytes count	1,508	1,790	1,685	0.08
C reactive protein (UI/MI)	212,45	146	170,94	P<0.001
Mean Platelets count	236,750	258,855	250,598	0.14
Cytolysis>1.5N	41(43.2)	44(28.8)	85(34.3)	0.02
Mean Creatinin (μ mol/L)	86.54	83,55	84.62	0.6

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques des patients et des témoins, analyse univariée

Variable	Valeur dans le score
Age 30-60	+2
Male sex	+2
Headache	+2
CRP>187	+1
Leukocytes count<10.10 ⁹ /ml	+2

Tableau 5 : Variables du score diagnostique de Epelboin *et al.*

avaient moins souvent des signes ORL (7,5% vs 24%, $P < 0,001$) (Tableau 3) et une toux (58,4% vs 69%, $p = 0,04$). Enfin, les patients Fièvre Q présentaient plus fréquemment une auscultation pulmonaire anormale à la première consultation (40% vs 26%, $p = 0,03$) (Tableau 3). La comparaison des caractéristiques biologiques a montré que les patients atteints de Fièvre Q avaient un chiffre de leucocytes et PNN significativement plus bas que les témoins (moyenne à 8 giga/L vs 10 Giga/L ($p < 0,0001$) et des niveaux de CRP significativement plus élevés (valeur moyenne 212 UI vs 146 UI, $p < 0,001$) (figure 2 et tableau 4). Ils présentaient également plus fréquemment une cytolyse hépatique que les témoins (43% vs 29%, $p = 0,02$).

Validation du score diagnostique publié.

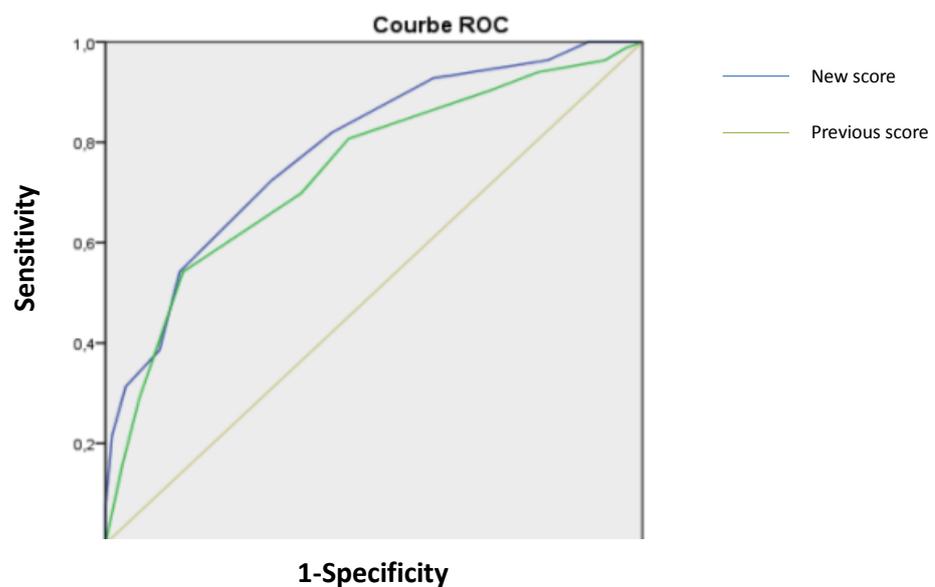
Nous avons appliqué le score diagnostique publié par Epelboin *et al.* sur notre cohorte de patients. (Tableau 5) avec un seuil à 3 comme décrit dans leur étude. Les caractéristiques du score ont été les suivantes : Sensibilité de 89% et valeur prédictive négative de 81% (8 faux négatifs), spécificité de 28% et valeur prédictive positive de 43% (121 faux positifs).

Création d'un nouveau score diagnostique et comparaison avec l'ancien score.

Dans l'analyse multivariée, le fait d'être un expatrié français, les activités de jardinage et les travaux de terrassement près de la maison étaient indépendamment associés à la Fièvre Q. (Tableau 6). La présence de céphalées et l'absence de symptômes ORL étaient significativement associées à la Fièvre Q (Tableau 6). Des caractéristiques biologiques comme une $CRP > 185$, des leucocytes $< 10.10^9 / L$ ont également été associés à la Fièvre Q. Nous avons utilisé tous ces éléments pour construire un nouveau score. Les coefficients β de ces variables ont été arrondis afin de définir un nombre de points pour chacune des variables du score (tableau 6). Notre nouveau score avait un total de 13 points et un seuil à 3 été fixé à l'aide d'une courbe ROC en choisissant le point pour lequel les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient les meilleures. En comparant les courbes ROC, nous avons pu constater que

Multivariate analysis	Beta coefficient	P	Weight in score
French expatriate	0.133	0.02	+1
Levelling work near the house	0.194	0.001	+2
Gardenning	0.141	0.01	+2
Headache	0.147	0.01	+2
No ear nose and Throat Symptoms	0.136	0.02	+1
C reactive protein>187	0.3	0.004	+3
Leukocytes<10.10 ⁹	0.23	0.001	+2

Tableau 6. Caractéristiques indépendamment associées au diagnostic de Fièvre Q aigue en analyse ROC Curve



Score	AUC	95% CI	
(Epelboin et al.)	0,74	0,67	0,81
New score	0,78	0,72	0,84

multivariée.

Figure 3 Comparaison des courbes ROC des deux scores diagnostiques de Fièvre Q aigue

les performances des deux scores étaient voisines, avec une aire sous la courbe légèrement supérieure (0,78) pour notre score comparé à l'ancien score (0,74) mais cette différence n'est pas significative, les deux

intervalles de confiance se recoupant (Figure 3). La sensibilité de notre score pour un seuil à 3 était de 91%, la valeur prédictive négative de 90%, la spécificité de 41% et la valeur prédictive positive de 45%.

Discussion

Notre étude représente la plus grande cohorte de patients atteints de Fièvre Q aigue en Guyane Française. Le fait de disposer d'un échantillon de cette taille ainsi que de patients témoins nous a permis de valider un certain nombre de caractéristiques dégagées dans les études précédentes. Nous avons retrouvé une prévalence toujours élevée de PC à Fièvre Q au sein des PC admises à l'hôpital de Cayenne (38%) et, comme dans le travail d'Epelboin *et al.* nous avons retrouvé une prévalence faible des PC à pneumocoque (2.5%) et une prévalence relativement élevée des infections à *Mycoplasma pneumoniae* (7,6%). Concernant les caractéristiques cliniques, nous avons confirmé que les patients atteints de PC à *C. burnetii* à Cayenne présentaient un tableau initial plus altéré avec des céphalées, des frissons, une CRP plus élevée, une cytolysse et des leucocytes <10Giga/L. Par ailleurs nous avons pu dégager dans ce tableau clinique de nouvelles caractéristiques comme l'absence de signes ORL qui n'avait jamais été rapportée auparavant.

Sur le plan épidémiologique, nous avons également retrouvé des facteurs d'exposition environnementaux déjà décrits tels que le jardinage ou les activités de terrassement proche des habitations. Cependant, notre étude est la première dans laquelle le fait d'être un expatrié métropolitain ressort comme un facteur de risque de la maladie. Le fait d'habiter à Remire-Montjoly a également été associé en analyse univariée à la maladie (Figure 2 et tableau 5). La ville de Rémire-Montjoly est caractérisée pas des lotissements de maisons séparés par des collines de forêt amazonienne, on trouve notamment parmi celles-ci la colline de Bourda et celle du Rorota. Un travail précédent basée sur la géolocalisation des cas avait permis de montrer que ces deux zones étaient des zones de très haute incidence de Fièvre Q [36]. Ces collines forestières abritent des paresseux à trois doigts qui sont peut être les réservoirs sauvages de la maladie. Enfin nous avons confirmé les bonnes performances du score diagnostique déjà publié (AUC à 74%) même si deux des caractéristiques de cet ancien score ne sont pas validées comme associées à la maladie en analyse multivariée sur notre cohorte de patients, à savoir le sexe masculin et l'âge entre 30 et 60 ans. Ceci signifie que les trois autres caractéristiques du score que ont les céphalées, les leucocytes <10 giga/l et la CRP >187

sont les plus discriminantes puisque également retrouvées dans notre étude. Notre score apporte des données d'exposition qui n'étaient pas disponibles pour la construction de l'ancien score. On peut imaginer qu'en fonction des données disponibles à l'interrogatoire chez un patient donné, l'un ou l'autre des scores puisse être utilisé. Ces deux scores sont donc de bons outils pour aider à l'orientation diagnostique et l'attitude thérapeutique devant une PC en Guyane Française, tant qu'un test de diagnostic rapide de la Fièvre Q n'est pas disponible.

Cette étude a été débutée avant que nous ayons connaissance de la détection d'ADN de *C. burnetii* chez un paresseux à trois doigts. Pour cette raison, l'exposition au paresseux n'a pas pu être collectée dans les données d'exposition. Une étude rétrospective sur cette donnée est nécessaire et doit être débutée sur notre cohorte. Une étude prospective chez les patients présentant des PC à Cayenne quant à l'exposition au paresseux permettrait également de valider l'hypothèse de cet animal comme réservoir, et de disposer d'un argument diagnostique supplémentaire lors de l'interrogatoire des patients présentant une PC à Cayenne.

CONCLUSION

L'épidémiologie de la Fièvre Q aiguë est unique en Guyane Française pour plusieurs raisons: une prévalence élevée (de 24 à 38%) jamais décrite auparavant dans la littérature, une présentation clinique et sérologique atypique, une souche unique, et un réservoir animal sauvage qui restait inconnu jusqu'alors. Nous avons replacé les particularités de cette épidémiologie dans le contexte des pays voisins d'Amérique Centrale et du Sud, dont certains partagent pourtant le même écosystème (Amazonie Brésilienne) mais présentent des prévalences beaucoup plus faibles de la maladie. Pour la première fois, un travail récent a retrouvé de l'ADN de *C. burnetii* dans des échantillons de selles, de rates et de tiques de paresseux à trois doigts. Ceci amène à penser que cet animal pourrait être le réservoir sauvage de la maladie. Nous avons confirmé par notre travail qu'il existait une saisonnalité de la Fièvre Q en Guyane Française avec un maximum de cas pendant la saison des pluies. Plus précisément nous avons montré que cette saisonnalité était corrélée à la saison de mise bas du paresseux à trois doigts, ce qui renforce l'hypothèse que cet animal

est bien le réservoir sauvage de la maladie. Notre étude cas-témoins a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie. Les patients atteints de Fièvre Q aigue sont plus souvent que les témoins des expatriés métropolitains, habitant dans la zone de Rémire-Montjoly, tabagiques, ayant connu des travaux de terrassement autour de leur maison dans les semaines précédant la maladie et s'adonnant plus souvent au jardinage. Leur tableau clinique est caractérisé par des céphalées, des myalgies et des frissons plus fréquents, mais aussi par des signes ORL moins fréquents. La biologie montre une CRP >150 UI avec des leucocytes le plus souvent inférieurs à 10 Giga/L et une cytolysé hépatique également plus fréquente. Le score pronostique proposé dans une étude antérieure est validé ainsi que le nouveau score que nous proposons qui inclut des données supplémentaires d'exposition. L'élément crucial manquant dans notre étude cas-témoins reste l'exposition au paresseux. En effet, afin de tester l'hypothèse de cet animal comme réservoir de la maladie, il est nécessaire de rechercher si les patients atteints de Fièvre Q aigue sont plus exposés à cet animal. Nous effectuons donc actuellement un recueil rétrospectif de ces données auprès de notre cohorte de patients et de témoins. De plus une étude prospective sur l'exposition au paresseux est nécessaire. En effet l'identification définitive du réservoir sauvage de la maladie reste cruciale afin de développer des outils de prévention de ce problème de santé publique auprès de la population en Guyane Française.

REFERENCES

1. Million M, Lepidi H, Raoult D. [Q fever: current diagnosis and treatment options]. *Médecine Mal. Infect.* **2009**; 39:82–94.
2. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet. Microbiol.* **2010**; 140:297–309.
3. Derrick EH. ‘Q’ fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev. Infect. Dis.* **1983**; 5:790–800.
4. Roest HIJ, Tilburg JJHC, van der Hoek W, et al. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol. Infect.* **2011**; 139:1–12.
5. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**; 55:67–74.
6. Ribeiro-netto a, nikitin t, ribeiro if. [q fever study in s ao paulo. 3. Prevalence among milkers and dairy farm workers]. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **1964**; 6:255–257.
7. Riemann HP, Brant PC, Franti CE, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* among students and other personnel in veterinary colleges in California and Brazil. *Am. J. Epidemiol.* **1974**; 100:197–208.
8. Riemann HP, Brant PC, Behymer DE, Franti CE. *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* antibodies among Brazilian slaughterhouse employees. *Am. J. Epidemiol.* **1975**; 102:386–393.
9. Da Costa PSG, Brigatte ME, Greco DB. 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**; 100:853–859.
10. 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**; 48:5–9.
11. Lemos ERS, Rozental T, Mares-Guia MAM, 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**; 11:85–87.
12. Rozental T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, 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**; 107:695–697.
13. Lamas C da C, Ramos RG, Lopes GQ, 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**; 17:e65–66.
14. Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH de M, et al. [Endocarditis due to *Coxiella burnetii* (Q fever): a rare or underdiagnosed disease? Case report]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2008**; 41:409–412.
15. 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**; 1078:215–222.
16. Lamas CC, Rozental T, Bóia MN, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**; 15 Suppl 2:140–141.

17. Blair PJ, Schoeler GB, Moron C, et al. Evidence of rickettsial and leptospira infections in Andean northern Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2004**; 70:357–363.
18. Manock SR, Jacobsen KH, de Bravo NB, et al. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**; 81:146–151.
19. Romana C, Roldan L, Torrico R, Mayer H. [First acute case of Q fever diagnosed in Argentina. (Preliminary note)]. *Sem. Médica* **1959**; 115:506–507.
20. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* **2000**; 118:1344–1354.
21. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Pérez G, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev. Infect. Dis.* **1987**; 9:386–387.
22. Ruiz HL de. Q Fever in Colombia, S. A. A Serological Survey of Human and Bovine Populations. *Zentralblatt Für Veterinärmedizin Reihe B* **1977**; 24:287–292.
23. Araujo-Meléndez J, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-Del-valle JM, et al. What do we know about Q fever in Mexico? *Rev. Investig. Clínica Organo Hosp. Enfermedades Nutr.* **2012**; 64:541–545.
24. Sahagún Sánchez G, Cotter Lemus L, Zamora González C, Reyes PA, Ramírez S, Buendía A. [Coxiella burnetii endocarditis. A report of the first case diagnosed in Mexico]. *Arch. Inst. Cardiol. México* **1998**; 68:322–327.
25. Aguilar-Olivos N, del Carmen Manzano-Robleda M, Gutiérrez-Grobe Y, Chablé-Montero F, Albores-Saavedra J, López-Méndez E. Granulomatous hepatitis caused by Q fever: a differential diagnosis of fever of unknown origin. *Ann. Hepatol.* **2013**; 12:138–141.
26. Kourany M, Johnson KM. A survey of Q fever antibodies in a high risk population in Panama. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1980**; 29:1007–1011.
27. Cheney G, Geib Wa. The identification of Q fever in Panama. *Am. J. Hyg.* **1946**; 44:158–172.
28. De Rodaniche Ec, Rodaniche A. Studies on Q fever in Panama. *Am. J. Hyg.* **1949**; 49:67–75.
29. 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**; 34:219–224.
30. Grant Ls. A serological survey for Q. fever antibodies in man and animals in Jamaica, West Indies. *West Indian Med. J.* **1961**; 10:234–239.
31. Drexhage VR, Dumas AM, Sukhai RN, Witsenburg M. [Q-fever as a cause of myocarditis in childhood]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **1989**; 133:2517–2519.
32. Floch H. [Q fever in French Guiana]. *Publ. Cayenne Fr. Guiana Inst. Pasteur Guyane Fr. Inini* **1957**; 18:1–5.
33. Pfaff F, François A, Hommel D, et al. Q fever in French Guiana: new trends. *Emerg. Infect. Dis.* **1998**; 4:131–132.
34. 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**; 184:278–284.

35. Grangier C, Debin M, Ardillon V, Mahamat A, Fournier P, Simmonnet C. Epidemiology of Q fever in Guyana, 1990–2006. *Bull. Veille Sanit.* **2009**;
36. Tran A, Gardon J, Weber S, Polidori L. Mapping disease incidence in suburban areas using remotely sensed data. *Am. J. Epidemiol.* **2002**; 156:662–668.
37. Leone M, Honstette A, Lepidi H, et al. Effect of Sex on *Coxiella burnetii* Infection: Protective Role of 17 β -Estradiol. *J. Infect. Dis.* **2004**; 189:339–345.
38. Edouard S. Comparison between Emerging Q Fever in French Guiana and Endemic Q fever in Marseille, France. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **in press**;
39. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J. Clin. Microbiol.* **1998**; 36:1823–1834.
40. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **1994**; 1:189–196.
41. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg. Infect. Dis.* **2011**; 17:350–356.
42. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, et al. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg. Infect. Dis.* **2005**; 11:1211–1217.
43. Stein A, Louveau C, Lepidi H, et al. Q fever pneumonia: virulence of *Coxiella burnetii* pathovars in a murine model of aerosol infection. *Infect. Immun.* **2005**; 73:2469–2477.
44. Russell-Lodrigue KE, Andoh M, Poels MWJ, et al. *Coxiella burnetii* isolates cause genogroup-specific virulence in mouse and guinea pig models of acute Q fever. *Infect. Immun.* **2009**; 77:5640–5650.
45. Mahamat A, Edouard S, Demar M, et al. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.* **2013**; 19:1102–1104.
46. 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**; 64:1–5.
47. Bernard Davoust, Marié J-L, Pommier de Santi V, Berenger J-M, Edouard S, Raoult D. The three-toed sloth, a putative reservoir of Q fever, Cayenne, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.* In Press.
48. Tissot-Dupont H, Amadei M-A, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg. Infect. Dis.* **2004**; 10:1264–1269.
49. Taube E, Keravec J, Vié J-C, Duplantier J-M. Reproductive biology and postnatal development in sloths, *Bradypus* and *Choloepus*: review with original data from the field (French Guiana) and from captivity. *Mammal Rev.* **2001**; 31:173–188.
50. Gentile B, Le Pont F, Pajot FX, Besnard R. Dermal leishmaniasis in French Guiana: the sloth (*Choloepus didactylus*) as a reservoir host. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1981**; 75:612–613.
51. Mahamat A, Dussart P, Bouix A, et al. Climatic drivers of seasonal influenza epidemics in French Guiana, 2006-2010. *J. Infect.* **2013**; 67:141–147.
52. Punda-Polić V, Luksić B, Capkun V. Epidemiological features of Mediterranean spotted fever, murine typhus, and Q fever in Split-Dalmatia County (Croatia), 1982-2002. *Epidemiol. Infect.* **2008**; 136:972–979.

53. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg. Infect. Dis.* **2001**; 7:789–796.
54. Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am. J. Epidemiol.* **1999**; 150:67–74.
55. Harris P, Eales KM, Squires R, Govan B, Norton R. Acute Q fever in northern Queensland: variation in incidence related to rainfall and geographical location. *Epidemiol. Infect.* **2013**; 141:1034–1038.

ANNEXE

RESUME

L'épidémiologie de la fièvre Q aigue est unique en Guyane Française pour plusieurs raisons : une prévalence élevée (de 24 à 38%) jamais décrite auparavant dans la littérature, une présentation clinique et sérologique atypique, une souche unique et un réservoir animal sauvage qui restait inconnu jusqu'alors. Nous avons replacé ces particularités dans le contexte des pays voisins d'Amérique Centrale et du Sud, dont certains partagent pourtant le même écosystème (Amazonie Brésilienne) mais sont très éloignés en terme de prévalence de la maladie. Pour la première fois, un travail récent a retrouvé de l'ADN de *C. burnetii* dans des échantillons de selles, de rates et de tiques de paresseux à trois doigts. Ceci amène à penser que cet animal pourrait être le réservoir sauvage de la maladie. Nous avons confirmé par notre travail qu'il existait une saisonnalité de la fièvre Q en Guyane Française avec un maximum de cas pendant la saison des pluies. Plus précisément nous avons montré que cette saisonnalité était corrélée à la saison de mise bas du paresseux à trois doigts, ce qui renforce l'hypothèse que cet animal est bien le réservoir sauvage de la maladie. Notre étude cas-témoins a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie. Les patients atteints de fièvre Q aigue sont plus souvent que les témoins des expatriés métropolitains, habitant dans la zone de Rémire-Montjoly, tabagiques, ayant connu des travaux de terrassement autour de leur maison dans les semaines précédant la maladie et s'adonnant plus souvent au jardinage. Leur tableau clinique est plus bruyant initialement, avec des céphalées des myalgies et des frissons plus fréquents, mais une absence de signes ORL. La biologie montre une CRP >150 UI avec des leucocytes le plus souvent inférieurs à 10 Giga/L et une cytolyse hépatique plus fréquente également. Nous avons validé le score diagnostique de la maladie proposé dans une étude antérieure ainsi que le nouveau score que nous proposons qui inclut des données supplémentaires d'exposition.

Mots-clés : Fièvre Q, Guyane Française, Epidémiologie, réservoir, paresseux à trois doigts