

Infections tropicales graves dans les départements français d'Amérique, Antilles françaises et Guyane

Severe Tropical Infections in the French Territories in America

H. Kallel · B. Rozé · B. Pons · C. Mayence · C. Mathien · D. Resiere · B. Melot · D. Hommel · H. Mehdaoui · M. Carles

Reçu le 5 février 2018 ; accepté le 13 mai 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Les Antilles-Guyane (AG) sont les départements français du continent américain, situés en zone intertropicale. La diversité des écosystèmes ainsi que le climat tropical à très forte pluviosité exposent à un vaste panel de pathologies infectieuses. Ces territoires sont de plus l'objet de mouvements importants de populations, voyageurs ou migrants, ce qui joue un rôle significatif dans le développement d'épidémies et/ou de pathologies émergentes. Ces pathologies infectieuses dites « tropicales » peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation. Nous rapportons ici les principales données récentes concernant ces pathologies (hors infection liée au VIH) ainsi que les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, à l'usage des réanimateurs amenés à exercer en zone tropicale AG ou recevant en métropole des patients issus de cette région.

Mots clés Infections tropicales · Guyane française · Antilles · Réanimation

Abstract French Guiana and French West Indies are the French territories that are located in the intertropical area of the American continent. The diversity of their ecosystems as well as a rainy climate expose to a large panel of infectious diseases. Migration and tourism in these territories partly account for the increase of epidemic diseases and/or emerging pathogens. These “tropical” diseases may require critical care management. We report recent data on tropical diseases (except HIV infection) in these areas as well as their diagnosis and treatment strategies. This can be helpful for doctors coming to work in French Guiana and French West Indies.

Keywords Tropical infections · French Guiana · French West Indies · Intensive care

H. Kallel (✉) · C. Mayence (✉) · C. Mathien (✉) · D. Hommel (✉)
Service de réanimation polyvalente,
centre hospitalier de Cayenne,
avenue des Flamboyants, BP 6006,
F-97306 Cayenne, Guyane française
e-mail : hatem.kallel@ch-cayenne.fr,
claire.mayence@ch-cayenne.fr, cyrille.mathien@ch-cayenne.fr,
didier.hommel@ch-cayenne.fr

B. Rozé (✉) · D. Resiere (✉) · H. Mehdaoui (✉)
Service de réanimation polyvalente,
CHU de Martinique, CS 90632,
F-97261 Fort-de-France cedex, Martinique
e-mail : benoit.roze@chu-martinique.fr,
Dabor.resiere@chu-martinique.fr,
hossein.mehdaoui@chu-martinique.fr

B. Pons (✉) · B. Melot (✉) · M. Carles (✉)
Service de réanimation polyvalente,
CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes, BP 465,
F-97159 Pointe-à-Pitre cedex, Guadeloupe
e-mail : bertrand.pons@chu-guadeloupe.fr,
benedict.melot@chu-guadeloupe.fr,
michel.carles@chu-guadeloupe.fr

Introduction

Les Antilles-Guyane (AG) sont des départements français du continent américain, situés en zone intertropicale entre le 4^e et le 16^e degré de latitude nord et constitués d'une part de deux régions insulaires, la Martinique et la Guadeloupe (et ses dépendances Saint-Martin, Saint-Barthélemy et l'archipel guadeloupéen) et, d'autre part, d'une région continentale d'Amérique du Sud, la Guyane, en pleine forêt amazonienne (Fig. 1). La diversité de la faune, de la flore et des écosystèmes ainsi que le climat tropical à composante cyclonique (Guadeloupe et Martinique) et à très forte pluviosité (Guyane) exposent à des pathologies infectieuses spécifiques dites « pathologies tropicales ». Ces territoires sont de plus l'objet de mouvements importants de populations : à titre d'illustration, pour la zone caraïbe, le flux de touristes est estimé par l'Office mondial du tourisme à plus de

10 millions/an, dont 25 % concernant l'Europe [1] ; pour la Guyane, ce flux est moindre, mais remplacé par les mouvements migratoires des pays limitrophes. Ces flux de populations, voyageurs ou migrants, jouent un rôle significatif dans le développement des épidémies et/ou des pathologies émergentes.

Ces pathologies infectieuses dites « tropicales » peuvent nécessiter une prise en charge en réanimation. Nous rapportons ici les principales données récentes concernant ces pathologies (hors infection liée au VIH), leurs modalités diagnostiques et thérapeutiques, à l'usage des réanimateurs amenés à exercer en zone tropicale ou recevant en métropole des patients issus de cette région.

Approche microbiologique

Dans ce chapitre, nous traiterons les causes bactériennes, virales, fongiques et parasitaires pouvant être responsables de pathologies tropicales graves. Nous mettons en avant la leptospirose et la fièvre Q (FQ) en raison de leur fréquence, de leur gravité et de la particularité de leurs présentations cliniques.

Anthropozoonoses bactériennes

Leptospirose

La leptospirose, une des anthropozoonoses les plus répandues sur la planète, est due à des bactéries spiralées, spirochètes du genre *Leptospira*. Vingt-deux espèces pathogènes et plus de 300 sérovars sont à ce jour répertoriés par le Centre de référence de la leptospirose (CNRL) [2]. Bien que *Leptospira icterohaemorrhagiae* soit la plus souvent incriminée, les données récentes locales font état de multiples souches circulantes d'incidence variable entre la Guadeloupe et la Martinique [3]. L'épidémiologie de la leptospirose, considérée comme endémique dans les AG, est étroite-

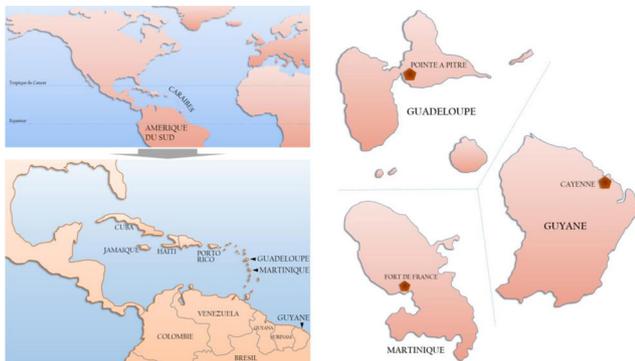


Fig. 1 La région Antilles-Guyane, contexte géographique en zone intertropicale

ment liée aux conditions hygrométriques [4]. Cette situation a été mise en exergue en 2017 au décours du passage des ouragans Irma et Maria dans l'archipel antillais.

Bien que globalement sous-diagnostiquée, que ce soit dans les AG ou dans les pays en voie de développement, on estime que la leptospirose serait responsable chaque année dans le monde de plus d'un million de cas entraînant près de 60 000 décès [5,6]. L'incidence régionale aux AG atteint en 2016 plus de 26 cas/100 000 habitants, avec une moyenne 20 à 40 fois supérieure à celle de la France métropolitaine [2].

Les leptospires vivent longtemps dans l'eau, d'autant plus que le pH est alcalin et qu'elle contient des matières organiques. Les principaux réservoirs de la maladie sont les rongeurs (rats, ragondins, souris) mais également, aux AG, certaines espèces de chauves-souris [7]. Les animaux infectés éliminent les leptospires par leurs urines et souillent les eaux et les sols. L'homme n'est qu'un hôte accidentel : la transmission peut être très rarement directe, mais le plus souvent indirecte par l'intermédiaire de milieux hydriques. Les leptospires pénètrent au travers des muqueuses, par les plaies et les érosions de la peau. Parallèlement au traditionnel risque professionnel (agriculteurs, vétérinaires, égoutiers), on distingue en outre-mer les activités dites à risque « humide » (travail dans les bananeraies) et les activités « sèches » (coupe de la canne). Il s'y associe un nombre croissant de cas rapportés dans le cadre des loisirs nautiques en extérieur (*trail, canyoning*) [8].

Après une phase d'incubation de 6 à 14 jours survient la phase bactériémique d'une durée de trois à sept jours. Ensuite survient la phase dite « immune » qui peut associer ictère, atteinte rénale, méningite et/ou troubles de conscience, voire crises comitiales, atteinte pulmonaire, myalgies intenses, myocardite et syndrome hémorragique (Fig. 2). Deux formes graves sont classiquement décrites :

- la forme hépatorénale (prédominante en Guyane), dite syndrome de Weil, associant cholestase ictérique, insuffisance rénale aiguë et thrombopénie ;
- la forme pulmonaire qui se présente par des hémorragies alvéolaires et/ou un œdème lésionnel d'évolution rapide vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

La mortalité est variable selon les populations et les sérogroupes en cause, variant globalement entre 1,3 et 55 % en contexte épidémique [9–13].

Le diagnostic biologique actuel repose sur la sérologie Elisa ; la confirmation sérologique de référence se fait par un test de microagglutination (MAT) au CNRL. Le développement de la PCR en temps réel a permis récemment une détection précoce et une quantification de *Leptospira* dans les dix premiers jours de la maladie. Ce test est de sensibilité variable, mais très spécifique [2]. La valeur pronostique de la leptospirémie quantitative par PCR est en cours d'évaluation.

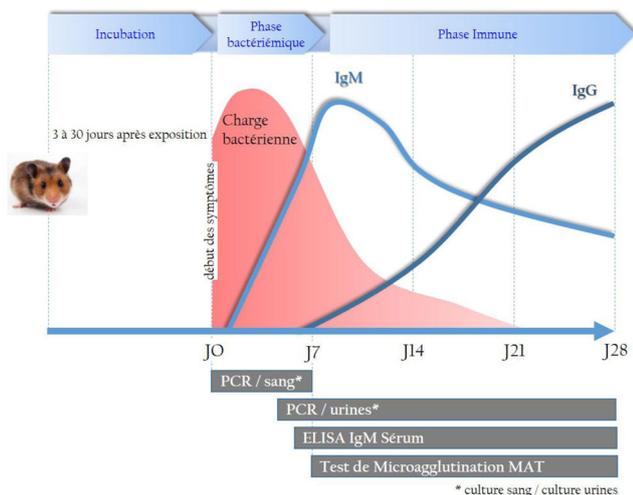


Fig. 2 Évolution clinicobiologique de la leptospirose — marqueurs diagnostiques (adapté d'après le Centre national de référence de la leptospirose [2])

La prise en charge s'appuie sur une initiation précoce de l'antibiothérapie, préférentiellement de l'amoxicilline, du céfotaxime, du ceftriaxone ou encore de la doxycycline [14], pour une durée de sept jours. Un traitement plus court peut être envisageable [15]. La précocité de l'antibiothérapie apparaît comme un facteur protecteur, de même que le choix d'une céphalosporine de troisième génération.

Les données descriptives ont mis en avant certains marqueurs de pronostic péjoratif tels qu'un délai supérieur à cinq jours à l'initiation d'une antibiothérapie, des antécédents de maladies chroniques (HTA, éthylisme chronique), la présence à l'admission d'une défaillance rénale, neurologique ou respiratoire, ainsi qu'une infection par le sérotype *Leptospira icterohemorrhagiae* [9,11,12,16]. L'intérêt d'un recours précoce à l'épuration extrarénale en cas de leptospirose grave avec atteinte rénale a été évoqué [17].

Fièvre Q

La FQ est une zoonose cosmopolite due à une bactérie intracellulaire stricte : *Coxiella burnetii*. Le principal réservoir est l'animal : ruminants domestiques, ovins, caprins et bovins, mais elle a aussi été identifiée chez d'autres animaux domestiques et dans la faune sauvage [18]. La transmission à l'homme se fait essentiellement par voie respiratoire de particules infectées en suspension (spores), provenant des sécrétions vaginales et des fèces avec un potentiel épidémique expliquant sa classification comme agent du risque biologique intentionnel [19] ; une contamination aérienne à plusieurs dizaines de kilomètres est possible, favorisée par le vent.

L'incidence annuelle de la FQ en Guyane varie entre 37 et 150 cas/100 000 habitants de 1996 à 2005, soit plus de 100 fois celle de la métropole [20]. L'incidence dans les

Antilles n'est pas connue malgré une proximité traditionnelle des populations avec les bovins et caprins domestiques.

La FQ en Guyane se présente sous des formes cliniques particulièrement sévères, pouvant aller jusqu'au SDRA de l'adulte [21]. Les pneumonies représentent 90 % des formes cliniques contre 8–37 % en France métropolitaine [22]. La pneumonie à *C. burnetii* associe toux productive, douleurs thoraciques pleurétiques, céphalées marquées, arthromyalgies et signes pathognomoniques. Au total, près de 25 % des pneumonies communautaires traitées à l'hôpital de Cayenne entre 2004 et 2007 étaient dues à *C. burnetii*, soit la prévalence la plus élevée au monde. En Guyane, les formes sévères sont liées à un clone spécifique (MST 17) [23].

La méthode de référence pour le diagnostic biologique est l'immunofluorescence indirecte (IFI) : deux tests sont réalisés à trois semaines d'intervalle, mais un test négatif à 28 jours élimine une infection aiguë. La réponse immunitaire à *C. burnetii* MST 17 est marquée par des titres d'anticorps IgG de phase I très élevés ; la persistance de taux élevés plusieurs mois après les symptômes aigus est associée aux formes chroniques [22].

Chez l'adulte, le traitement de référence des FQ aiguës symptomatiques est la doxycycline : 200 mg/j pendant 15 à 21 jours. La lévofloxacine (hors AMM) et la moxifloxacine peuvent être utilisées. Les macrolides ne sont pas recommandés en (ou au retour de) Guyane, car la souche guyanaise est résistante à cette classe d'antibiotiques [24]. Ainsi, en Guyane, le traitement des pneumopathies communautaires graves doit tenir compte de la fréquence des FQ et comporter une prescription de doxycycline ou de lévofloxacine.

Mélioïdose

La mélioïdose est une infection bactérienne humaine et animale due à *Burkholderia pseudomallei*, bactérie à Gram négatif hydrique et tellurique vivant au niveau de la rhizosphère, endémique en Asie du Sud-Est et au nord de l'Australie [25]. Le regain d'intérêt pour cette pathologie repose sur plusieurs facteurs : une meilleure connaissance du pathogène, dont le génome est complètement séquencé, le classement de cette bactérie comme agent potentiel de bioterrorisme de niveau 1 (<https://www.cdc.gov/melioidosis>) et enfin une augmentation ces dernières années des localisations endémiques sans explication claire, faisant suspecter soit une contamination environnementale ancienne démasquée par un meilleur dépistage, soit une dissémination récente liée aux mouvements humains, animaux, des plantes et des sols, pour laquelle l'impact du réchauffement climatique est évoqué. La mélioïdose est ainsi perçue comme une pathologie environnementale menaçante en expansion [25,26].

Les cas récents en Europe comme aux États-Unis restent quasi exclusivement des cas importés liés aux voyages en zone d'endémie [27]. La cartographie de l'endémie se situe

dans la zone intertropicale, en Asie du Sud-Est où la Thaïlande est le pays le plus touché, avec 2 000–3 000 cas/an, l'autre zone de forte endémie est en Océanie, le Territoire du Nord australien [28]. Dans la région AG, les premiers cas ont été rapportés dans les années 1990 en Martinique et en Guadeloupe, mais aucun en Guyane malgré les nombreux cas au Brésil voisin. À ce jour, neuf cas ont été rapportés, acquis dans les Antilles, <http://www.melioidosis.info>. La mise en évidence récente de *B. pseudomallei* en Afrique et en Amérique du Sud fait redouter l'émergence d'une nouvelle menace environnementale. Dans ce contexte, la zone AG est à risque, d'autant que les phénomènes cycloniques s'y amplifient (deux cyclones majeurs en 2017). Les cliniciens et les microbiologistes doivent être vigilants vis-à-vis de nouveaux cas, susceptibles de plus d'être exportés en Europe et en Amérique du Nord à partir de la région Caraïbe, avec le tourisme en pleine expansion.

La contamination humaine se fait par inoculation percutanée ou par inhalation et également par ingestion (eau de rivière, aliments contaminés). En zone humide tropicale, rizières, trous d'eau, activités agricoles diverses favorisent l'exposition et la contamination, d'autant que les populations travaillent sans protection pieds nus [29]. Le caractère saisonnier (périodes de forte pluviosité) a été montré. Si les réactivations tardives ont été évoquées, et la durée d'incubation est souvent difficile à évaluer, une période au plus de trois semaines est la plus probable [28].

La présentation clinique est très variable, aiguë ou chronique (évoluant depuis plus de deux mois dans plus de 10 % des cas), pouvant égarer le diagnostic vers une pathologie néoplasique ou une tuberculose. La fréquence d'un terrain associé, diabète et exogénose, mais aussi insuffisance respiratoire ou rénale chronique, immunosuppression, cancer, a été relevée. En zone d'endémie, l'atteinte pulmonaire (nécrosante ou nodulaire) (Fig. 3) et les lésions cutanées (ulcères cutanés exsudatifs, sans réponse à l'antibiothérapie antistaphylococcique) sont les symptômes devant faire évoquer le diagnostic [30]. Une bactériémie peut être présente dans deux tiers des cas et un choc septique dans 20 à 35 % des cas ; le risque de décès est associé à un âge supérieur à 40–50 ans, à une comorbidité et à la survenue d'un choc septique [31].

L'antibiothérapie se conçoit en deux phases : le traitement à la phase aiguë et le traitement de consolidation pour répondre au risque de rechutes tardives. L'antibiothérapie de première intention à la phase aiguë repose sur la ceftazidime ou les carbapénèmes. Dans les formes les plus graves en réanimation, le moindre taux d'échecs initiaux, une meilleure activité in vitro et un effet antitoxinique suspecté sont en faveur des carbapénèmes, la ceftazidime étant préférée pour les formes non compliquées. La durée de traitement parentéral de la phase aiguë est de 10 à 14 jours, pouvant aller à



Fig. 3 TDM thoracique d'un patient âgé de 54 ans ayant voyagé en Afrique et pratiquant des activités de jardinage, ayant développé une pneumopathie subaiguë d'évolution progressive. Le lavage bronchoalvéolaire met en évidence *Burkholderia pseudomallei*. Les anomalies radiologiques sont à type de lésions nodulaires associées à des lésions de type alvéolaire et un épanchement pleural bilatéral prédominant à droite. Le patient est traité successivement par ceftazidime avec relais par cotrimoxazole puis doxycycline en raison d'une intolérance cutanée. Le décès survient à quatre mois d'évolution, le patient ayant interrompu son traitement et son suivi

quatre semaines en cas d'abcès profonds ou de pneumopathie sévère et à huit semaines en cas de localisation neuro-méningée. La gravité du tableau ou l'échec initial du traitement peut justifier l'association au cotrimoxazole. Le traitement de consolidation repose sur le cotrimoxazole en monothérapie par voie orale pour une durée minimale de trois mois [32,33].

Arboviroses et anthroponoses virales

Arboviroses

Les arboviroses sont des pathologies virales transmises par piqûre d'arthropode hématophage (moustiques, tiques, phlébotomes). Les arbovirus ont un cycle extrinsèque chez l'arthropode hématophage vecteur, avant d'être transmis à un hôte vertébré récepteur. Les arboviroses évoluent en bouffées épidémiques entrecoupées de cas sporadiques et surveillées par les cellules d'investigation régionales épidémiologiques (CIRE), <http://invs.santepubliquefrance.fr/Actualites/Points-epidemiologiques>, aux Antilles et en Guyane.

• Dengue

L'incidence de la dengue est comparable dans les trois territoires français d'Amérique, Guadeloupe, Martinique et Guyane, en augmentation depuis le début du XXI^e siècle

et pouvant atteindre en poussée épidémique jusqu'à 10 000 cas/100 000 habitants [34].

Cliniquement, la dengue peut être asymptomatique, paucisymptomatique ou présenter des signes d'alerte associés à une évolution vers une forme grave. En période épidémique, la recherche de ces signes d'alerte aide au tri des patients. Après une période d'incubation d'une semaine en moyenne, la dengue symptomatique se caractérise par un début brutal. Le syndrome pseudogrippal, associé à une forte fièvre, peut se compléter en deux à quatre jours d'une éruption maculopapuleuse généralisée. Au cours de cette période, les signes d'alerte doivent être recherchés : douleurs abdominales, vomissements persistants, présence d'une pleurésie ou d'une ascite, saignement des muqueuses, léthargie, agitation, hépatomégalie et au plan biologique, une augmentation de l'hématocrite simultanée à la chute rapide des plaquettes [35] (Fig. 4). Des cas de monodéfaillance viscérale peuvent être observés à type d'encéphalopathie, d'hépatite aiguë ou de myocardite. C'est fréquemment après le troisième jour d'évolution, concomitamment à la défervescence thermique, que surviennent les formes graves. En accord avec les recommandations OMS, la dengue sévère est diagnostiquée par la présence d'une fuite plasmatique sévère conduisant à l'état de choc (*dengue shock syndrome* [DSS]) ou à une hyperinflation hydrique conduisant à la détresse respiratoire, d'un syndrome hémorragique clinique ou encore d'une défaillance d'organe. Une seule de ces atteintes indique la sévérité de la maladie [36].

Les symptômes de la dengue n'étant pas spécifiques, il faut éliminer une leptospirose, un sepsis à bactéries à Gram négatif (parfois associé à la dengue), un accès palustre (au retour d'une zone d'endémie) ou une fièvre jaune (au retour de Guyane).

Pour le diagnostic en zone d'endémie, les méthodes sérologiques (indirectes) ne permettent pas de différencier un nouveau cas d'une séroconversion antérieure ; en cas de vaccination antérieure par la fièvre jaune, une séroconver-

sion croisée est possible. Les méthodes directes, particulièrement la RT-PCR dans le sang entre le premier et le septième jour des symptômes, répondent mieux au contexte de l'urgence avec une forte valeur prédictive positive. La détection de l'antigène NS1 a permis le développement de tests rapides, mais les faibles valeurs prédictives négatives rapportées ne permettent de prendre en compte qu'un résultat positif [37].

La prise en charge des dengues sévères répond aux mêmes impératifs que tout choc septique. Le remplissage vasculaire (bolus initial de 20 ml/kg) doit permettre de corriger la défaillance hémodynamique ; les stéroïdes n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. La mortalité des dengues sévères en réanimation est associée à la sévérité de la coagulopathie et aux défaillances d'organes à l'admission [38].

• Chikungunya

L'agent pathogène, le virus chikungunya, est un alphavirus de la famille des *Togaviridae* transmis par plusieurs espèces de moustiques, dont *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*.

Au cours de la dernière décennie, deux épidémies de chikungunya ont été rapportées dans la région de l'océan Indien [39]. Dans les Caraïbes, une épidémie de chikungunya est survenue en 2014 avec diffusion rapide aux AG (<http://www.promedmail.org>). En 2018, la circulation virale était nulle en Guyane, sporadique dans les Antilles.

La symptomatologie clinique associe un syndrome infectieux, des arthralgies invalidantes et un rash cutané. Le chikungunya évolue en trois phases : phase aiguë de trois semaines après le début des symptômes (j21), phase subaiguë de j21 à j90, puis phase chronique au-delà du troisième mois révolu. La convalescence du chikungunya aigu peut être longue, et les symptômes persistants au-delà de la troisième semaine sont très polymorphes, évoluant de façon chronique, pouvant concerner plus de 70 % des patients à un et trois mois [39]. Il est parfois rapporté une amélioration transitoire (intervalle libre) et des périodes de recrudescence douloureuse faisant parler de « rechute » ou « récurrence » clinique. Un cas sévère a été rapporté en Guyane française, associé à un purpura thrombotique thrombopénique conduisant au décès [40], bien que cette arbovirose justifie rarement l'admission en réanimation. Globalement, la mortalité est estimée à 0,3/1 000 cas, concernant majoritairement les populations âgées ou débilitées. La confirmation du diagnostic se fait par PCR de j1 à j7 après la date de début des signes et/ou sérologie à partir de j5.

• Zika

Le virus Zika (ZIKV) a été découvert en 1947, chez des primates de la forêt Zika d'Ouganda. Le ZIKV était alors décrit comme une arbovirose responsable d'épidémies

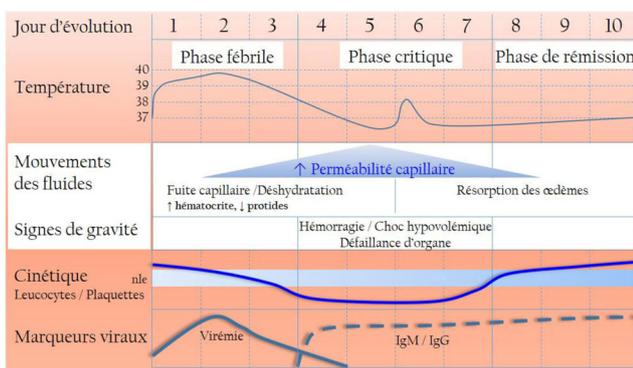


Fig. 4 Tableau synthétique des paramètres évolutifs de la Dengue (adapté d'après la World Health Organization [36])

humaines d'éruptions cutanéocjonctivales bénignes, l'infection étant le plus fréquemment asymptomatique.

Un cas cliniquement évocateur de Zika est défini par l'association d'un exanthème maculopapuleux avec ou sans fièvre et au moins deux de ces signes : arthralgies, myalgies, hyperhémie conjonctivale et absence d'autre orientation diagnostique. La confirmation biologique se fait par PCR sur sang et urines de j1 à j5 après la date de début des signes, PCR uniquement sur urines de j6 à j10 et/ou sérologie à partir de j5.

En 2013, lors de son émergence en Polynésie, les premiers cas de manifestations graves suivant des cas d'infections prouvées ou suspectées par le ZIKV ont permis d'observer une augmentation de l'incidence du syndrome de Guillain-Barré (SGB) en période épidémique [41]. Cette circulation virale a touché les AG, responsable là encore d'un nombre important de SGB. Une étude prospective explorant systématiquement les atteintes neurologiques a permis d'estimer l'incidence à 9,5 cas pour 100 000 personnes-année. La durée médiane entre les premiers symptômes et le début du déficit neurologique était de six jours. Soixante et un pour cent des cas d'infection à ZIKV avec SGB ont été hospitalisés en réanimation pour une durée médiane de 20 jours et avec recours à la ventilation invasive dans 43 % des cas ; deux patients sont décédés. Les durées des phases ascendantes et des plateaux étaient en médiane de neuf jours (IQR : 7–12 jours) et huit jours (IQR : 3–12 jours) respectivement. Tous les SGB étaient des formes démyélinisantes, confirmées par électromyogramme et traitées par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses [42]. Une autre complication possible des formes graves est la survenue d'une thrombocytopénie sévère de mécanisme immunologique [43].

Une préoccupation centrale de cette infection concerne les conséquences durant la grossesse, possiblement responsable de microcéphalie néonatale postépidémique [44]. Ainsi, l'infection à ZIKV est majoritairement asymptomatique, mais peut donner des formes sévères essentiellement sous forme de SGB amenant à une prise en charge en réanimation et représente une menace en santé publique chez les parturientes.

- Virus Tonate et Mayaro

Les virus Tonate et Mayaro sont deux arbovirus endémiques en Guyane française. Ils sont responsables de tableaux infectieux souvent bénins dits *dengue-like*. Cependant, ils peuvent se manifester par des tableaux encéphalitiques sévères dans certains cas [45,46]. Ainsi, ils sont à chercher devant un tableau neurologique sévère en Guyane sans cause évidente documentée.

Anthropozoonoses virales

- Fièvre jaune

La fièvre jaune est une arbovirose endémique en Guyane française. La couverture vaccinale est large (vaccination obligatoire), mais reste insuffisante dans certaines populations comme les travailleurs clandestins ou illégaux. Certains mammifères de brousse (agoutis, tamarins, paresseux) sont des hôtes potentiels du virus de la fièvre jaune en Guyane française [47].

Le premier cas de fièvre jaune en Guyane depuis 1902 a été rapporté en mars 1998. Le génome du virus de la fièvre jaune a été isolé par PCR sur des biopsies hépatiques réalisées en post mortem. L'analyse a montré que le virus en cause était étroitement lié aux souches isolées au Brésil et en Équateur [48]. En 2017 et en 2018, deux cas sporadiques de fièvre jaune ont été notifiés, confirmant qu'une circulation sylvatique du virus de la fièvre jaune est active en Guyane. Les deux patients ont présenté un tableau d'hépatite fulminante avec défaillance multiviscérale (DMV) d'évolution fatale. La couverture vaccinale contre la fièvre jaune doit donc être surveillée et améliorée pour les groupes cibles et dans les territoires voisins ; les cliniciens doivent prendre en compte ce risque [49].

À noter l'absence de cas de fièvre jaune rapporté aux Antilles et une obligation de vaccination en Guyane mais non dans les Antilles.

- Syndrome pulmonaire à Hantavirus

Le syndrome pulmonaire à Hantavirus (SPH) est une maladie infectieuse émergente, causée par des virus de la famille Bunyaviridae et du genre Hantavirus, décrite sur tout le continent américain [50]. Les Hantavirus sont transmis aux humains le plus souvent par inhalation de particules virales excrétées par des rongeurs infectés de façon chronique. Depuis le premier cas signalé aux États-Unis en 1993, le SPH a été signalé en Argentine, au Chili, au Brésil, en Uruguay, au Paraguay, en Bolivie et dans de nombreux autres pays d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale (www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/international).

La circulation de l'Hantavirus en Guyane française a été rapportée dans une étude sérologique rétrospective qui a montré une prévalence d'anticorps de 1,4 % parmi une population de 420 patients. Dans les suites, une surveillance active de cette infection émergente chez les humains a été mise en place, et la même année, le premier cas de SPH humain a été confirmé. Le nouvel Hantavirus détecté était étroitement apparenté au virus Rio Mamoré et a été nommé virus Maripa [51]. À noter qu'aucun cas d'infection par Hantavirus n'a été rapporté aux Antilles.

Les premiers symptômes de l'infection par Hantavirus sont la fièvre, les myalgies et les céphalées suivies de symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des vomissements et une diarrhée. Cette phase dure environ cinq à sept jours avant que la phase grave de la maladie se développe, avec l'apparition d'une insuffisance respiratoire et d'une insuffisance circulatoire aiguë. Une thrombocytopenie avec des symptômes hémorragiques et une atteinte rénale ont également été rapportées [52]. Les données radiologiques, hémodynamiques et échographiques montrent un profil d'œdème pulmonaire, associé à des pressions de remplissage basses, compatible avec un syndrome de fuite capillaire [53]. À ce jour, six cas d'infection à Hantavirus, virus Maripa ont été enregistrés en Guyane, dont quatre décès. Les formes les plus graves pourraient bénéficier des techniques d'oxygénation extracorporelle (ECMO). La ribavirine, indiquée dans les fièvres hémorragiques avec syndrome rénal en Asie (Hantavirus Séoul), n'a pas fait la preuve de son intérêt dans le SPH.

- Rage

La rage est une anthroponose responsable d'une encéphalomyélite mortelle liée à la transmission accidentelle directe par le mammifère infecté à l'homme du virus du genre *Lyssavirus*, ce n'est pas une arbovirose. Sept espèces de *Lyssavirus* sont impliquées en pathologie humaine. En Guyane, seul le virus de la rage de génotype 1 (RABV) est présent et a pour principal réservoir les chauves-souris et les mammifères terrestres [54]. La rage est une préoccupation de santé publique importante en Amérique du Sud et en Guyane. Entre 1989 et 2011, 14 cas de rage animale ont été documentés en Guyane française, essentiellement chez des bovins. Le premier cas de rage humaine a été identifié en mai 2008 [55].

La présentation clinique est sans spécificité. Cette pathologie reste donc un diagnostic différentiel important à évoquer chez tous les patients présentant des tableaux d'encéphalite ou de polyradiculonévrite aiguë en réanimation. En phase tardive d'infection, la réalisation par le centre national de référence (Institut Pasteur, Paris) d'une RT-qPCR sur une biopsie de peau de la nuque et sur un prélèvement salivaire permet de porter le diagnostic avec une excellente sensibilité [56]. Bien que la Guadeloupe et la Martinique soient indemnes de rage, la rage canine reste bien présente dans l'arc caribéen, notamment à Haïti, devant faire envisager le risque de cas d'importation [57].

Infections parasitaires et fongiques

Infections présentes en Guyane, potentiellement d'importation dans les Antilles ou en métropole, ou pour certaines d'entre elles chez le patient immunodéprimé.

Paludisme

Le paludisme est endémique en Guyane française, avec une activité palustre de plus en plus calme (moins de 500 cas par an ; -85 % depuis 2003), mais une prévalence importante dans certaines régions minières. Par contre, en Martinique et en Guadeloupe, le paludisme est une pathologie d'importation essentiellement à partir de l'Afrique centrale et de l'Ouest, de Guyane et d'Haïti.

La circulation palustre en Guyane concerne essentiellement *Plasmodium falciparum* (95 % des cas graves) et *Plasmodium vivax*. La définition des cas graves repose sur la présence d'une défaillance d'organe avec, en Guyane, une expression dominée par la défaillance rénale et nécessitant le recours à l'épuration extrarénale.

Le paludisme grave est une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge repose sur l'artésunate intraveineux et la correction des défaillances d'organes. Un traitement antibiotique par céphalosporines de troisième génération est justifié par la fréquence des co-infections bactériennes à bactéries à Gram négatif.

La prise en charge et la prévention du paludisme d'importation ont fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique en 2017 [58] et d'une mise au point en 2018 [59].

Toxoplasmose pulmonaire dite « amazonienne »

Les infections à *Toxoplasma gondii* de génotypes, récemment décrits, sont responsables en Amérique du Sud d'une pathogénie humaine spécifique [60]. Ainsi, des présentations épidémiologiques et cliniques particulières ont été signalées chez des adultes et des enfants immunocompétents en Guyane française et au Suriname depuis 1998 [61,62]. Toutes les souches isolées avaient des génotypes atypiques et semblaient être liées à un cycle forestier néotropical impliquant des espèces de félins sauvages et leurs proies [63]. Ces cas cliniques ont permis de définir une nouvelle forme de toxoplasmose, la toxoplasmose amazonienne (TA).

La TA est décrite depuis 2002 en Guyane française et se caractérise par un tableau d'insuffisance respiratoire sévère. Une série de 11 patients admis dans le service de réanimation de Cayenne pour pneumopathie communautaire grave entre 2002 et 2008, avec diagnostic de TA, étaient tous immunocompétents, et sept d'entre eux ont nécessité le recours à la ventilation mécanique, dont un décédé d'une DMV (Fig. 5). L'étude génétique de l'ADN de *T. gondii* a révélé un génotype unique et atypique chez huit patients. Tous les patients avaient consommé de la viande de gibier herbivore crue ou mal cuite [64].

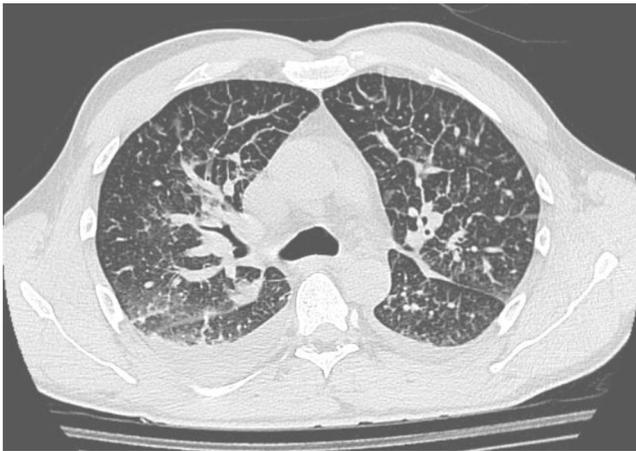


Fig. 5 TDM thoracique d'un patient âgé de 43 ans, immunocompétent, hospitalisé en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë dans un contexte de dyspnée fébrile évoluant depuis une semaine. Le diagnostic de toxoplasmose amazonienne est posé devant des IgM et une PCR à *Toxoplasma gondii* positifs dans le sang. L'évolution est favorable sous sulfaméthoxazole-triméthoprime et oxygénothérapie. Les anomalies radiologiques sont à type de condensations des lobes inférieurs avec épaississement diffus des septa. Épanchement pleural bilatéral de faible abondance

Maladie de Chagas

La maladie de Chagas ou trypanosomose américaine (*Trypanosoma cruzi*) est une parasitose exclusive du continent américain, à transmission vectorielle (réduves, arthropodes proches des punaises), et pose un problème de santé publique majeur en Amérique du Sud. Aux Antilles, aucun cas autochtone n'a été rapporté.

Les arthropodes infectés transmettent le parasite au cours d'un repas de sang. Les parasites sont éliminés dans les fèces de l'insecte et déposés sur la peau de l'hôte au moment de la piqûre. Ils pénètrent dans l'organisme par des effractions cutanées (lésions de grattage), par les muqueuses ou la conjonctive. Le réservoir est animal (mammifères sauvages et domestiques).

Les modes d'infestation décrits chez l'homme sont :

- la piqûre d'insecte vecteur avec déjections près de la plaie de la piqûre ;
- la transfusion sanguine à partir d'un donneur infecté ;
- la transmission mère-enfant ;
- l'ingestion de produits contaminés par des déjections d'insectes vecteurs (jus de canne à sucre...) ;
- transmission par accident de laboratoire.

L'infection à *T. cruzi* évolue en trois phases : la phase aiguë, débutant une semaine environ après la piqûre infec-

tante, associant signes locaux au point d'entrée et réaction des aires ganglionnaires de proximité. Puis apparition de signes généraux à type de fièvre, malaise, anorexie, œdème de la face et des téguments ; méningoencéphalite ou myocardite sévères ont été rapportées ; le plus souvent, la phase aiguë reste asymptomatique, de même que la phase de latence qui peut durer des décennies ; la phase chronique se manifeste par le développement progressif d'atteintes cardiaques (arythmies, cardiopathies) ou digestives (méga-œsophage ou mégacôlon) chroniques et irréversibles. L'âge moyen d'apparition de ces complications se situe entre 35 et 45 ans. On estime que 25 à 30 % des individus infectés développent des symptômes cardiaques, 5 à 10 % des atteintes digestives et 3 % une atteinte du système nerveux périphérique, soit parmi les 18 millions de patients infectés, environ cinq millions évoluant vers une cardiopathie chagasique et plus d'un million vers des formes digestives.

En phase aiguë, le diagnostic biologique repose en général sur la recherche du trypanosome au niveau du sang périphérique (goutte épaisse). Le diagnostic est possible par la culture du sang du patient ou la contamination alimentaire de réduves non infestés (xénodiagnostic). La recherche peut être effectuée sur différents sites : liquides céphalorachidiens ou péricardiques, biopsie ganglionnaire ou musculaire. En phase asymptomatique ou chronique, ainsi que pour le dépistage des dons de sang, le sérodiagnostic est utilisé en couplant le test Elisa et l'IFI. Des techniques PCR sont disponibles et possèdent une très bonne spécificité [65].

Le traitement étiologique est peu efficace : benznidazole (posologie usuelle : 5 mg/kg par jour pendant 60 jours à la phase aiguë), avec un succès d'environ 50 %. En phase chronique, le traitement antiparasitaire est inefficace, et les traitements des atteintes d'organe sont symptomatiques. La prévention primaire repose sur la lutte antivectorielle et la prévention de la transmission transfusionnelle.

Cryptococcose neuroméningée

La cryptococcose est l'une des maladies fongiques invasives les plus courantes chez l'homme. Elle est responsable d'un million de cas et de 650 000 décès chaque année dans le monde. En Guyane française, une étude rétrospective entre 1998 et 2008, incluant 43 patients atteints de cryptococcose, a identifié 22 patients avec atteinte neuroméningée parmi lesquels cinq étaient immunocompétents [66]. Chez ces cinq patients, le pathogène était *Cryptococcus gattii*.

Une étude récente au centre hospitalier de Cayenne [67] a identifié *Cryptococcus sp* comme agent étiologique principal d'encéphalite en Guyane. Cette prévalence élevée de méningoencéphalite à Cryptocoques peut s'expliquer par une identification plus facile dans le LCR par rapport aux

autres pathogènes responsables de méningoencéphalite, mais également par l'écologie locale du sol, des arbres ou l'avifaune locale [68]. Le traitement étiologique procède de l'amphotéricine B liposomale associée à la flucytosine, à la phase aiguë des formes méningées avec un relais par du fluconazole. Il faut noter que, chez le patient immunocompétent, *C. gattii* est plus souvent responsable de la formation de cryptococcomes tels que *Cryptococcus neoformans*.

Histoplasmose américaine

L'histoplasmose est une mycose tropicale endémique due à *Histoplasma capsulatum*. Elle est particulièrement observée chez les patients infectés par le VIH, chez qui elle représente actuellement la mycose la plus fréquente en région endémique. Son expression clinique est variée et similaire à celle de la tuberculose. Elle peut prendre une forme pulmonaire aiguë allant jusqu'au SDRA chez le patient immunocompétent (Fig. 6) [69] ou une forme disséminée chez l'immunodéprimé (VIH en premier lieu). Son diagnostic s'appuie sur la mise en évidence de *H. capsulatum* à l'examen direct et parfois sur la positivité de la culture. L'analyse histologique, bien que plus rapide que la culture, reste moins sensible et difficile à interpréter chez l'immunodéprimé. La détection de l'antigène polysaccharidique de *H. capsulatum*, très sensible

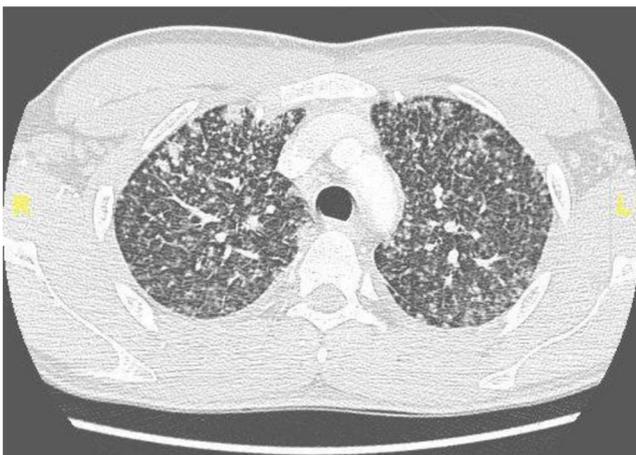


Fig. 6 TDM thoracique d'un patient âgé de 27 ans, immunocompétent, hospitalisé en réanimation pour monodéfaillance respiratoire dans un contexte de pneumopathie interstitielle fébrile évoluant depuis huit jours. Évolution favorable sous ventilation mécanique et traitement anti-infectieux large (antifongique et antibiotique). Le diagnostic d'histoplasmose est confirmé par la culture fongique de la biopsie ganglionnaire et une sérologie positive. Les anomalies radiologiques sont à type d'opacités nodulaires et micro-nodulaires diffuses des deux poumons avec plusieurs adénomégalies médiastinales et hilaires bilatérales

et spécifique, est l'apanage de laboratoires de référence. Le traitement repose sur l'amphotéricine B. L'itraconazole est une alternative efficace et bien tolérée dans les formes de gravité modérée ou en relais oral.

En Guyane française, une étude rétrospective sur 19 ans a permis de mettre en évidence une augmentation marquée de l'incidence annuelle des cas avec une diminution importante des décès précoces chez les patients infectés par le VIH [70]. L'augmentation du nombre de cas annuels a été attribuée au développement de compétences en mycologie médicale hospitalière ; par ailleurs, l'introduction du traitement antirétroviral a pu conduire à des cas d'histoplasmose compliquant un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire IRIS [71].

La notion de décès précoces de l'ordre de 40 %, observés en Guyane française, reflète probablement ce qui se passe en Amazonie et au-delà, où l'histoplasmose est endémique, mais encore largement mal diagnostiquée ou négligée [72].

Anguillulose maligne

L'anguillulose maligne est une complication potentiellement mortelle de l'anguillulose, helminthiase due à *Strongyloides stercoralis*. Il s'agit d'un nématode (ver rond) dont les larves se développent dans les sols chauds, humides ou détremés, en relation avec le péril fécal. Ainsi, l'anguillulose est principalement présente dans les régions tropicales et subtropicales, dont les Antilles et la Guyane. Dans les Antilles françaises, la prévalence globale est de l'ordre de 4 %, les données pour la Guyane ne sont pas disponibles (à noter que le Brésil voisin est considéré, avec la Thaïlande, comme un des foyers d'hyperendémicité mondiale) [73]. L'infestation se fait le plus souvent par voie percutanée, la marche pieds nus étant un facteur favorisant reconnu. L'infection est souvent méconnue, l'hyperéosinophilie n'étant pas constante et les patients étant paucisymptomatiques parfois de nombreuses années.

L'anguillulose maligne correspond à une prolifération majeure du parasite et à sa dissémination systémique à partir du gîte digestif (muqueuse intestinale) [74]. Une atteinte pulmonaire, méningée, cutanée, voire hépatique est possible, ainsi que l'aggravation des lésions digestives associée à une translocation bactérienne ou fongique (infections bactériennes secondaires cause fréquente du pronostic vital engagé). La survenue d'une anguillulose maligne est favorisée par un contexte d'immunosuppression, dont l'infection à HTLV-1, une corticothérapie, les traitements immunosuppresseurs, en particulier chez le patient greffé, une chimiothérapie, la malnutrition sévère et enfin l'intoxication alcoolique chronique qui sont les principaux facteurs identifiés [73,75,76]. La mortalité rapportée est variable, car les séries de cas sont souvent limitées, mais pouvant

aller jusqu'à près de 90 %. Le traitement de première intention repose sur l'ivermectine seule ou en association avec l'albendazole.

Cette pathologie doit être prise en compte à double titre pour les patients en réanimation, qu'ils soient en zone d'endémie ou en provenance et pris en charge en métropole :

- la symptomatologie initiale est peu spécifique, et l'association de symptômes digestifs (diarrhée ou syndrome occlusif de mécanisme non identifié), d'une atteinte respiratoire et/ou neuroméningée et d'une translocation bactérienne digestive doit faire évoquer le diagnostic et pratiquer une recherche parasitologique des selles (par la méthode de Baermann), une radiographie pulmonaire et une endoscopie digestive avec aspiration duodénale. Les diagnostics sérologiques et la biologie moléculaire sont réservés aux centres hautement spécialisés [76] ;
- l'initiation de toute corticothérapie chez les patients à risque parasitaire doit faire proposer un déparasitage systématique préalable (ivermectine).

Approche clinique

En raison de la diversité de ces différentes pathologies et de leurs complexités, nous avons réalisé une synthèse (Tableau 1) des principaux diagnostics à évoquer devant une fièvre avec atteinte d'organe chez un patient consultant ou au retour des départements français d'Amérique.

Cependant, nous rappelons que chez un patient présentant une fièvre, consultant ou au retour des départements français d'Amérique :

- il faut vérifier le statut vaccinal du patient et une éventuelle prise de traitement prophylactique ;
- il faut relever la date du retour de voyage et les zones visitées ;
- toutes les causes infectieuses classiques sont à évoquer systématiquement ;
- il est impératif de réaliser une goutte épaisse et une recherche d'arbovirose ;
- les maladies à évolution épidémique doivent toujours être évoquées même dans les périodes interépidémiques ;
- tous les syndromes peuvent évoluer vers une défaillance multiviscérale. Ainsi, les signes cliniques rapportés dans le tableau de synthèse sont les signes relevés au début de la maladie.

Diagnostiques à évoquer devant une atteinte pulmonaire

La majorité des infections tropicales peuvent se manifester par une atteinte respiratoire pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë et un SDRA. Cependant, il faudra

évoquer systématiquement : en Guyane, la FQ, la toxoplasmose amazonienne, le syndrome pulmonaire hantaviral, l'histoplasmose, et aux Antilles, la mélioïdose. Les autres pathologies infectieuses tropicales telles que la leptospirose, le paludisme et les arboviroses peuvent avoir une expression respiratoire mais qui n'est pas au premier plan.

Diagnostiques à évoquer devant une atteinte rénale

Devant une atteinte rénale, il faut évoquer systématiquement la leptospirose et le paludisme qui sont caractérisés au premier plan par un tableau d'hépatonéphrite. Cependant, toutes les autres maladies infectieuses peuvent évoluer vers une atteinte rénale dans le cadre d'une tubulopathie du sepsis ou d'une DMV.

Diagnostiques à évoquer devant une atteinte neurologique

Devant un tableau de méningoencéphalite en Guyane, il faut évoquer la cryptococcose quel que soit le statut immunitaire du patient. D'autres causes doivent être aussi évoquées telles que la dengue, les autres arboviroses et la leptospirose. Le diagnostic de la rage doit aussi être évoqué en Guyane en l'absence d'une autre cause d'encéphalite.

Devant un tableau de polyradiculonévrite (type Guillain-Barré), les causes infectieuses à évoquer systématiquement sont le virus Zika ou le virus de la rage.

Implications pour la réanimation des patients des départements français d'Amérique

La région AG représente un regroupement de départements français entre Amérique centrale et du Sud, aux pathologies tropicales variées. La pratique de la réanimation dans ce contexte nécessite la connaissance de pathologies qui, en Europe, sont peu fréquentes (leptospirose) ou associées à d'autres pathogènes (SGB et Zika par exemple). Les DOM d'Amérique sont également le lieu de souches génotypiquement différentes pouvant modifier la présentation usuellement connue en Europe (FQ, cryptococcose, toxoplasmose). Enfin, à côté des risques infectieux connus de longue date (fièvre jaune, dengue ou histoplasmose) et qu'il faudra savoir évoquer, l'émergence ou la mise en évidence de nouveaux risques (mélioïdose, Chikungunya, Hantavirus, Zika) doit être pris en compte dans la démarche diagnostique et thérapeutique des formes les plus sévères en réanimation. Une vigilance tenant en compte ces spécificités microbiologiques est requise dans la prise en charge des patients, touristes ou migrants, venant des Caraïbes et de la Guyane.

Tableau 1 Présentation des infections tropicales sévères dans les départements français d'Amérique en fonction des atteintes d'organes						
Symptômes au premier plan	Symptômes associés	Maladie	Germe responsable	Incidence Présence géographique	Mode de transmission Vecteur	Incubation Diagnostic
Atteinte pulmonaire						
I Resp A SDR	Signes infectieux non spécifiques	Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Guyane : 37–150 cas/10 ⁵ habitants Antilles : Inconnue	Inhalation de poussières contaminées	2–3 semaines 2 sérologies à 3 semaines d'intervalle
		Histoplasmosse	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Guyane : sporadique Antilles : Inconnue	Inhalation de poussières contaminées	5–10 jours Ex. Direct et culture, analyse histologique, antigène polysaccharidique de <i>H. capsulatum</i>
		Toxoplasmose amazonienne	<i>Toxoplasma gondii</i>	Guyane : sporadique (depuis 2002) Antilles : non rapportée	Consommation de viande de gibier herbivore crue ou mal cuite	1–3 semaines Sérologie, PCR
	Myalgies, céphalées, signes gastro-intestinaux, syndrome de fuite capillaire, état de choc, DMV	Syndrome pulmonaire hantaviral	Virus Maripa	Guyane : 6 cas depuis 2008 Antilles : non rapporté	Inhalation de poussières contaminées par les urines de rongeurs	15 jours RT-PCR
	Atteinte pulmonaire nécrosante ou nodulaire, atteinte cutanée, choc septique, DMV	Mélioïdose	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Guyane : non rapportée Antilles : 12 cas	Contamination percutanée, Inhalation, ingestion	2–3 jours Culture microbiologique, sérologie
Atteinte rénale						
I Ren A Cytolyse Ictère	Méningite/méningoencéphalite I Resp A, thrombopénie, DMV DMV	Leptospirose	<i>Leptospira interrogans</i>	26 cas/10 ⁵ habitants : Antilles et Guyane	Activités aquatiques ou ambiance humide	6–14 jours Sérologie Elisa, PCR sang, PCR urines
	Fièvre Jaune	Fièvre Jaune	Virus de la fièvre jaune	Guyane : Endémique, 2 cas en 2017 et 2018 Antilles : non rapporté	Moustiques	3–6 jours RT-PCR
I Ren A	État de choc, I Resp A, ictère, saignement anormal	Paludisme	<i>P. falciparum</i> (95 %), <i>P. vivax</i>	Guyane : endémique (< 500 cas/an) Antilles : importation	Anophèle femelle	9–14 jours Goutte épaisse (Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)						
Symptômes au premier plan	Symptômes associés	Maladie	Germe responsable	Incidence Présence géographique	Mode de transmission Vecteur	Incubation Diagnostic
Atteinte neurologique						
Encéphalite	Signes infectieux non spécifiques	Cryptocoque	<i>Cryptococcus sp. C. gattii</i>	Première cause d'encéphalite en Guyane Antilles : non rapporté	Transmission à partir du sol et des végétations	Inconnu Examen direct : encre de chine, culture, Ag cryptococcique
		Chikungunya	Chikungunya (CHIKV)	Évolution endémique avec pics épidémiques : Antilles et Guyane	Moustique <i>Aedes</i> infecté	2–10 jours Sérologies, RT-PCR
		Encéphalite Équine vénézuélienne	Tonate virus	Guyane : rare Antilles : non rapportée	Moustique <i>Aedes</i> infecté	Sérologies, RT-PCR
		Rage	Lyssavirus (RABV)	Guyane : autochtone Antilles : importation	Contact avec l'animal infecté	2–8 semaines RT-qPCR sur une biopsie de peau de la nuque et sur un prélèvement salivaire
PRN	Signes infectieux non spécifiques	Zika	Zika (ZIKV)	Évolution endémique avec pics épidémiques : Antilles et Guyane	Moustique <i>Aedes</i> infecté	Non connue (quelques jours) Sérologies, RT-PCR
Atteinte cardiaque						
Myocardite	Signes locaux, adénopathies, œdème de la face et des téguments, méningoencéphalite, atteinte digestive	Maladie de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Guyane : endémique Antilles : non rapportée	Transmission vectorielle (réduves, arthropodes proches des punaises)	1 semaine Goutte épaisse, hémoculture, culture LCR, liquide péricardique, biopsie ganglionnaire ou musculaire, PCR.

RT-PCR : Reverse transcription *pottease chain reaction* ; NS1 : Dengue virus nonstructural protein 1 ; DMV : défaillance multiviscérale ; I resp A : insuffisance respiratoire aiguë ; I Ren A : insuffisance rénale aiguë ; SDR A : syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ; PRN : polyradiculonévrite

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

Références

- Dehooze O, Murat C, Petit-Charles N, (2011) International tourism in the Caribbean Area: current status and future prospects. *Études Caribéennes*. doi: 10.4000/etudescaribeennes.4713
- Centre national de référence de la leptospirose, (2014) Rapport annuel d'activité
- Bourhy P, Herrmann Storck C, Theodose R, Olive C, Nicolas M, Hochedez P, Lamaury I, Zinini F, Brémont S, Landier A, Cassadou S, Rosine J, Picardeau M, (2013) Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2114
- Storck CH, Postic D, Lamaury I, Perez JM, (2008) Changes in epidemiology of leptospirosis in 2003–2004, a two El Niño Southern Oscillation period, Guadeloupe archipelago, French West Indies. *Epidemiol Infect* 136: 1407–1415
- Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, Picardeau M, Quénel P, (2016) Underestimation of leptospirosis incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis* 10: e0004668
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-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
- Dietrich M, Mühldorfer K, Tortosa P, Markotter W, (2015) *Leptospira* and bats: story of an emerging friendship. *PLoS Pathog* 11: e1005176
- Hochedez P, Rosine J, Théodose R, Abel S, Bourhy P, Picardeau M, Quénel P, Cabié A, (2011) Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique. *Am J Trop Med Hyg* 84: 621–626
- Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, Simonetti M, Sertour N, Nicolas M, Salin J, Cornet M, (2010) Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis* 16: 331–334
- De Francesco Daher E, de Carvalho GSG, de Sousa Soares D, Mendes MH, Parente Filho SLA, Rocha HAL, da Silva Junior GB, (2017) Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. *Int J Infect Dis* 60: 4–10
- Daher EDF, Soares DS, de Menezes Fernandes ATB, Girão MMV, Sidrim PR, Pereira EDB, Rocha NA, da Silva GB, (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
- Epelboin L, Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Fontaine E, Houcke S, Jolivet A, Demar M, Nacher M, Djossou F, (2018) Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area. *Intensive Care Med* 44: 129–132
- Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, Mehdaoui H, Valentino R, Martinez R, Delord JM, Herrmann C, Lamaury I, Césaire R, Picardeau M, Cabié A, (2015) Factors associated with severe leptospirosis, Martinique, 2010–2013. *Emerg Infect Dis* 21: 2221–2224
- Faine S, Organization WH, (1987) Guide pour la lutte contre la leptospirose
- Faucher JF, Chirouze C, Hoen B, Leroy J, Hustache-Mathieu L, Estavoyer JM, (2015) Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: a retrospective study in a single center in Eastern France. *J Infect Chemother* 21: 227–228
- Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, Goarant C, D'Ortenzio E, (2013) Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e1991
- Andrade L, Cleto S, Seguro AC, (2007) Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2: 739–744
- Raoult D, Marrie T, Mege J, (2005) Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 5: 219–226
- Madariaga MG, Rezaei K, Trenholme GM, Weinstein RA, (2003) Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 3: 709–721
- Grangier C, Debin M, Ardillon V, Mahamat A, Fournier P-E, Simonnet C, Guillot G, Ravachol F, Perenhou V, Queueche F, Legrand E, Djossou F, Quénel P, Morvan J, Meynard B, (2009) Épidémiologie de la fièvre Q en Guyane, 1990–2006. *Bull Veille Sanit* 10: 2–4
- Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, Mahamat A, (2012) Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis* 55: 67–74
- Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D, (2014) Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *Am J Trop Med Hyg* 90: 915–919
- Mahamat A, Edouard S, Demar M, Abboud P, Patrice JY, La Scola B, Okandze A, Djossou F, Raoult D, (2013) Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 19: 1102–1104
- Eldin C, Perreel C, Mahamat A, Djossou F, Edouard S, Raoult D, (2015) Antibiotic susceptibility determination for six strains of *Coxiella burnetii* MST 17 from Cayenne, French Guiana. *Int J Antimicrob Agents* 46: 600–602
- Currie BJ, Kaestli M, (2016) Epidemiology: a global picture of melioidosis. *Nature* 529: 290–291
- Stone R, (2007) Infectious disease. Racing to defuse a bacterial time bomb. *Science* 317: 1022–1024
- Benoit TJ, Blaney DD, Gee JE, Elrod MG, Hoffmaster AR, Doker TJ, Bower WA, Walke HT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (2015) Melioidosis cases and selected reports of occupational exposures to *Burkholderia pseudomallei* — United States, 2008–2013. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 64: 1–9
- Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ, (2012) Melioidosis. *N Engl J Med* 367: 1035–1044
- Limmathurotsakul D, Kanoksil M, Wuthiekanun V, Kitphati R, deStavola B, Day NPJ, Peacock SJ, (2013) Activities of daily living associated with acquisition of melioidosis in northeast Thailand: a matched case-control study. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2072
- Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ, (2008) Cutaneous melioidosis in the tropical top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 47: 603–609
- Zueter A, Yean CY, Abumarzouq M, Rahman ZA, Deris ZZ, Harun A, (2016) The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis in a teaching hospital in a North-Eastern state of Malaysia: a fifteen-year review. *BMC Infect Dis* 16: 333
- Dance D, (2014) Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 43: 310–318
- Chetchotisakd P, Chierakul W, Chaowagul W, Anunnatsiri S, Phimda K, Mootsikapun P, Chaisuksant S, Pilaikul J, Thinkhamrop B, Phiphitaporn S, Susaengrat W, Toondee C, Wongrattana-cheewin S, Wuthiekanun V, Chantrata N, Thaipadungpanit J, Day NP, Limmathurotsakul D, Peacock SJ, (2014) Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 383: 807–814

34. L'Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P, (2014) Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000–2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3235
35. Thomas L, Brouste Y, Najjioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, Kaidomar S, Besnier F, Abel S, Rosine J, Quenel P, Césaire R, Cabié A, (2010) Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol* 48: 96–99
36. World Health Organization, (2009) Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188> (Accessed 29 January, 2019)
37. Najjioullah F, Combet E, Patrel L, Martial J, Koulmann L, Thomas L, Hatchuel Y, Cabié A, Césaire R, (2011) Prospective evaluation of nonstructural 1 enzyme-linked immunosorbent assay and rapid immunochromatographic tests to detect dengue virus in patients with acute febrile illness. *Diagn Microbiol Infect Dis* 69: 172–178
38. Hsieh CC, Cia CT, Lee JC, Sung JM, Lee NY, Chen PL, Kuo TH, Chao JY, Ko WC, (2017) A Cohort study of adult patients with severe dengue in Taiwanese intensive care units: the elderly and APTT prolongation matter for prognosis. *PLoS Negl Trop Dis* 11: e0005270
39. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT, (2012) Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet Lond Engl* 379: 662–671
40. 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, (2017) Fatal case of Chikungunya and concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura in French Guiana during air flight medical evacuation. *J Travel Med.* doi: 10.1093/jtm/tax028
41. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F, (2016) Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl* 387: 1531–1539
42. Rozé B, Najjioullah F, Fergé JL, Dorléans F, Apetse K, Barnay JL, Daudens-Vaysse E, Brouste Y, Césaire R, Fagour L, Valentino R, Ledrans M, Mehdaoui H, Abel S, Leparç-Goffart I, Signate A, Cabié A; Guillain-Barré Syndrome Zika Working Group of Martinique, (2017) Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Martinique in 2016: a prospective study. *Clin Infect Dis* 65: 1462–1468
43. Boyer Chammard T, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem AL, Mahevas M, Soullillou A, Janaud L, Curlier E, Herrmann-Storck C, Hoen B, (2017) Severe thrombocytopenia after Zika virus infection, Guadeloupe, 2016. *Emerg Infect Dis* 23: 696–698
44. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, Valongueiro S, de Albuquerque MFPM, Souza WV, Braga C, Filho SPB, Cordeiro MT, Vazquez E, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Henriques CMP, Bezerra LCA, da Silva Castanha PM, Dhalia R, Marques-Júnior ETA, Martelli CMT; investigators from the Microcephaly Epidemic Research Group, Brazilian Ministry of Health, Pan American Health Organization, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, State Health Department of Pernambuco, (2016) Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 16: 1356–1363
45. Hommel D, Heraud JM, Hulin A, Talarmin A, (2000) Association of Tonate virus (subtype IIIB of the Venezuelan equine encephalitis complex) with encephalitis in a human. *Clin Infect Dis* 30: 188–190
46. Talarmin A, Chandler LJ, Kazanji M, de Thoisy B, Debon P, Lelarge J, Labeau B, Bourreau E, Vié JC, Shope RE, Sarthou JL, (1998) Mayaro virus fever in French Guiana: isolation, identification, and seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg* 59: 452–456
47. de Thoisy B, Dussart P, Kazanji M, (2004) Wild terrestrial rainforest mammals as potential reservoirs for flaviviruses (yellow fever, dengue 2 and St Louis encephalitis viruses) in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98: 409–412
48. Heraud JM, Hommel D, Hulin A, Deubel V, Poveda JD, Sarthou JL, Talarmin A, (1999) First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis* 5: 429–432
49. Sanna A, Andrieu A, Carvalho L, Mayence C, Tabard P, Hachouf M, Cazaux C-M, Enfissi A, Rousset D, Kallel H, (2018) Yellow fever cases in French Guiana, evidence of an active circulation in the Guiana Shield, 2017 and 2018. *Euro Surveill.* doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.36.1800471
50. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O, (2010) A global perspective on Hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 23: 412–441
51. Matheus S, Lavergne A, de Thoisy B, Dussart P, Lacoste V, (2012) Complete genome sequence of a novel Hantavirus variant of Rio Mamoré virus, Maripa virus, from French Guiana. *J Virol* 86: 5399
52. Matheus S, Kallel H, Mayence C, Bremand L, Houcke S, Rousset D, Lacoste V, de Thoisy B, Hommel D, Lavergne A, (2017) Hantavirus pulmonary syndrome caused by Maripa virus in French Guiana, 2008–2016. *Emerg Infect Dis* 23: 1722–1725
53. Kallel H, Matheus S, Mayence C, Houcke S, Mathien C, Lavergne A, Hommel D, (2019) Capillary leak-syndrome triggered by Maripa virus in French Guiana: case report and implication for pathogenesis. *BMC Infect Dis* 19: 260
54. da Rosa EST, Kotait I, Barbosa TFS, Carrieri ML, Brandão PE, Pinheiro AS, Begot AL, Wada MY, de Oliveira RC, Grisard EC, Ferreira M, Lima RJ da S, Montebello L, Medeiros DBA, Sousa RCM, Bensabath G, Carmo EH, Vasconcelos PFC, (2006) Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis* 12: 1197–1202
55. Meynard JB, Flamand C, Dupuy C, Mahamat A, Eltges F, Queuche F, Renner J, Fontanella JM, Hommel D, Dussart P, Grangier C, Djossou F, Dacheux L, Goudal M, Berger F, Ardillon V, Krieger N, Bourhy H, Spiegel A, (2012) First human rabies case in French Guiana, 2008: epidemiological investigation and control. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1537
56. Dacheux L, Reynes JM, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq JB, Nareth C, Diop S, Iehlé C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H, (2008) A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin Infect Dis* 47: 1410–1417
57. Wallace R, Etheart M, Ludder F, Augustin P, Fenelon N, Franka R, Crowdis K, Dely P, Adrien P, Pierre-Louis J, Osinubi M, Orciari L, Vigilato M, Blanton J, Patel R, Lowrance D, Liverdieu A, Coetzer A, Boone J, Lindenmayer J, Millien M, (2017) The health impact of Rabies in Haiti and recent developments on the path toward elimination, 2010–2015. *Am J Trop Med Hyg* 97: 76–83
58. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de pédiatrie, Société de médecine des voyages, Société de pathologie exotique, Société de réanimation de langue française, (2018) Management and prevention of imported malaria (Revision 2017 of the 2007 Recommendations for clinical practice) 38: 54–67, 39–53

59. Bruneel F, Raffetin A, Roujansky A, Corne P, Tridon C, Llitjos JF, Mourvillier B, Laurent V, Jauréguiberry S, (2018) Prise en charge du paludisme grave d'importation de l'adulte. *Med Intensive Reanim* 27: 228–238
60. Pino LE, Salinas JE, López MC, (2009) Description of an epidemic outbreak of acute toxoplasmosis in immunocompetent patients from Colombian Armed Forces during jungle operations. *Infectio* 13: 83–91
61. Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé ML, (2009) Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 15: 656–658
62. Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, Valery N, Peneau C, Daigre JL, Aznar C, Cottrelle B, Terzan L, Dardé ML, Carme B, (2007) Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis* 45: e88–e95
63. Demar M, Ajzenberg D, Serrurier B, Dardé ML, Carme B, (2008) Atypical *Toxoplasma gondii* strain from a free-living jaguar (*Panthera onca*) in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 78: 195–197
64. Demar M, Hommel D, Djossou F, Peneau C, Boukhari R, Louvel D, Bourbigot AM, Nasser V, Ajzenberg D, Darde ML, Carme B, (2012) Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana. *Clin Microbiol Infect* 18: E221–E231
65. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, Cura C, Auter F, Veron V, Qvamstrom Y, Deborgraeve S, Hajar G, Zulantay I, Lucero RH, Velazquez E, Tellez T, Sanchez Leon Z, Galvão L, Nolder D, Monje Rumi M, Levi JE, Ramirez JD, Zorrilla P, Flores M, Jercic MI, Crisante G, Añez N, De Castro AM, Gonzalez CI, Acosta Viana K, Yachelini P, Torrico F, Robello C, Diosque P, Triana Chavez O, Aznar C, Russo-mando G, Büscher P, Assal A, Guhl F, Sosa Estani S, DaSilva A, Britto C, Luquetti A, Ladzins J, (2011) International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e931
66. Debourgogne A, Iriart X, Blanchet D, Veron V, Boukhari R, Nacher M, Carme B, Aznar C, (2011) Characteristics and specificities of *Cryptococcus* infections in French Guiana, 1998–2008. *Med Mycol* 49: 864–871
67. Roux A, Houcke S, Sanna A, Mathien C, Mayence C, Gueneau R, Liegeon G, Walter G, Resiere D, Elenga N, Resin G, Djossou F, Hommel D, Kallel H, (2018) Clinical features, diagnosis, and outcome of encephalitis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. doi: 10.4269/ajtmh.18-0308
68. Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, Wang Z, Janbon G, Idrum A, Bahn YS, (2014) *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4: a019760
69. Denis JB, Coiffard B, Coltey B, Villeret J, Cassir N, Piarroux R, Papazian L, (2017) *Histoplasma capsulatum* disseminated necrotizing granulomatosis. *Med Mal Infect* 47: 61–64
70. Adenis A, Nacher M, Hanf M, Vantilcke V, Boukhari R, Blanchet D, Demar M, Aznar C, Carme B, Couppie P, (2014) HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: from neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3100
71. Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, Vaz T, Alvarez F, Nasser V, Randrianjohany A, Aznar C, Carme B, Couppié P, (2006) Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 41: 468–470
72. Nacher M, Adenis A, McDonald S, Do Socorro Mendonca Gomes M, Singh S, Lopes Lima I, Malcher Leite R, Hermelijn S, Wongsokariko M, Van Eer M, Marques Da Silva S, Mesquita Da Costa M, Silva M, Calvacante M, do Menino Jesus Silva Leitao T, Gómez BL, Restrepo A, Tobon A, Canteros CE, Aznar C, Blanchet D, Vantilcke V, Vautrin C, Boukhari R, Chiller T, Scheel C, Ahlquist A, Roy M, Lortholary O, Carme B, Couppié P, Vreden S, (2013) Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients in South America: a neglected killer continues on its rampage. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2319
73. Schär F, Trostorf U, Giardina F, Khieu V, Muth S, Marti H, Vounatsou P, Odermatt P, (2013) *Strongyloides stercoralis*: global distribution and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2288
74. McDonald HH, Moore M, (2017) *Strongyloides stercoralis* hyperinfection. *N Engl J Med* 376: 2376
75. Silva MLS, Inês E de J, Souza AB da S, Dias VM dos S, Guimarães CM, Menezes ER, Barbosa LG, Alves MDCM, Teixeira MCA, Soares NM, (2016) Association between *Strongyloides stercoralis* infection and cortisol secretion in alcoholic patients. *Acta Trop* 154: 133–138
76. Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG, (2018) Soil-transmitted helminth infections. *Lancet Lond Engl* 391: 252–265