MEDECINE TROPICALE
Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Dengue
Actualités 2024

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère, Docteur Christophe Vanhecke.
Mise à jour le 20/11/2024.
www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Répandue dans toutes les zones tropicales et subtropicales du monde, la dengue est le premier problème de santé publique posé par les arboviroses. D'après l'OMS, 3,9 milliards de personnes dans 128 pays sont exposées à l'infection, soit 40 à 50 % de la population mondiale, on compte 390 millions de cas de dengue par an, dont 96 millions présentent des manifestations cliniques et 20 à 25 000 décès par an (principalement des enfants dans les pays en développement). Dans une série indienne, entre 2016 et 2019, la mortalité infantile, au cours des formes sévères de dengue, a été de 25 %.

En 2015, il a été enregistré une augmentation du nombre de cas notifiés qui est passé de 2,2 millions en 2010, à 3,2 millions. Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays en Afrique, dans les Amériques, en Méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental ; ces deux dernières régions étant les plus touchées. Le nombre des cas dans les Amériques, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental a dépassé 1,2 million en 2008 et 3,2 millions en 2015. Le nombre des cas notifiés a continué de progresser. En 2015, la région des Amériques a signalé à elle seule 2,35 millions de cas, dont 10 200 cas de dengue sévère qui ont provoqué 1 181 décès.

Non seulement le nombre de cas augmente au fur et à mesure que la maladie se propage à de nouvelles zones, mais se font jour des flambées explosives. La menace d'une flambée de dengue existe désormais en Europe et une transmission locale a été rapportée pour la première fois en France et en Croatie en 2010. Des cas importés ont été détectés dans trois autres pays européens. En 2012, une flambée dans l'archipel de Madère (Portugal) a provoqué plus de 2 000 cas et des cas importés ont été détectés au Portugal continental et dans 10 autres pays européens. Chez les voyageurs de retour de pays à revenu faible ou intermédiaire, la dengue est la 2ème cause de fièvre la plus diagnostiquée après le paludisme.

L'année 2016 a été marquée par d'importantes flambées de dengue dans le monde entier. La Région des Amériques a notifié plus 2,38 millions de cas en 2016, dont un peu moins de 1,5 million de cas au Brésil uniquement, on a également signalé 1 032 décès dus à la dengue. En 2019, cette région a battu un record avec 3,14 millions de cas de dengue (25 % de plus qu'en 2016) et 1 538 décès.

L'organisation panaméricaine de la santé alerte sur le nombre croissant de cas de dengue en Amérique latine depuis le début de l'année 2020, où la hausse est considérable par rapport aux années précédentes.
Le Mexique a annoncé une augmentation de 104 % pour les deux premiers mois de 2020 (1 455 cas) par rapport à la même période de 2019 (711 cas). En Argentine, la maladie a atteint 14 des 22 provinces du pays, y compris celle de Buenos Aires, la plus peuplée. Le

Brésil comptabilise 337 243 cas de dengue et le Paraguay 137 000 cas signalés depuis début 2020, dont 11 300 confirmés, et 34 personnes sont mortes.

La Région du Pacifique occidental a signalé plus de 375 000 cas suspects de dengue en 2016, dont 176 411 aux Philippines et 100 028 en Malaisie. Les Îles Salomon ont déclaré une flambée de dengue, avec plus de 7 000 cas suspects. Dans la Région africaine, le Burkina Faso a notifié une flambée de dengue sérotype DENV-2, avec 1 061 cas probables et 15 décès (TL : 1,2 %). De septembre 2016 à mars 2017, 1 523 cas confirmés ou cliniques de dengue ont été recensés en Nouvelle-Calédonie, l'épidémie étant plus grave que les précédentes, avec cinq décès en 3 mois.

Le 6 mai 2017, le Ministère ivoirien de la santé a signalé à l'OMS une flambée de dengue à Abidjan, au 11 juillet 2017, 623 cas suspects, dont deux mortels (taux de létalité : 0,3 %), avaient été notifiés ; 66 % étaient dus au DENV-2, 29 % au DENV-3 et 5 % au DENV-1. Du 1er janvier au 7 juillet 2017, l'unité d'épidémiologie du Ministère de la santé du Sri Lanka a signalé 80 732 cas de dengue dus au DENV-2, parmi lesquels 215 décès. Ce chiffre est 4,3 fois supérieur au nombre moyen de cas pour la même période dans ce pays entre 2010 et 2016.

Dans les régions d'outre-mer

Depuis 2018, La Réunion connaît une épidémie autochtone sans précédent majoritairement de DEN-2 en 2018 et 2019, avec un petit foyer de DEN-1 dans le sud. Depuis 2020, c'est le sérotype DEN-1 qui touche principalement l'île, avec des foyers importants dans le sud et une migration des cas vers l'ouest et l'est. Aussi, quelques cas de DEN-3 sont décrits en 2020 à La Réunion. Cette épidémie est due à une modification de l'épidémiologie, la transmission s'est poursuivie pour la 1ère fois pendant l'hiver austral 2017-2018, puis en 2018-2019. Au total, depuis le début de l'épidémie en 2018, environ 36 000 cas ont été rapportés. De janvier à mai 2020, plus de 6 500 cas ont été recensés, avec des pics épidémiques à plus de 1 200 cas par semaine en avril 2020. Au moins 9 décès sont à déplorer depuis le début de l'année.

Au 20 avril 2020, à Mayotte, l'Agence Régionale de Santé dénombre depuis le début de l'année 2020: 3 163 cas de dengue confirmés (ce chiffre ne prend en compte que les patients ayant consulté leur médecin et pour lesquels une confirmation biologique a été obtenue), 292 hospitalisations dont 19 patients admis en réanimation et 60 % des hospitalisations ont été recensées en maternité et 12 décès (dont 5 à domicile).

De nouveau, la Nouvelle-Calédonie a été déclarée en épidémie de dengue le 27 décembre 2018 avec plus de 3 900 cas en une année. À l'autre bout du monde, mais toujours en France, la Guadeloupe, la Martinique, Saint-Martin ont signalé une augmentation du nombre de cas. Dans une autre île des Caraïbes, à la Jamaïque, 986 cas de dengue avec 13 décès ont été rapportés en 2018, le DENV-3 a été identifié, l'épidémie se poursuit en 2019. La propagation de la dengue est signalée partout dans le monde fin 2018 : Sénégal, Thaïlande, Chine, Philippines, îles Palaos, Hong Kong.

Une épidémie de dengue de type 2 sévit depuis le début de l'année 2019 à Tahiti avec plus de 2500 cas autochtones rapportés. Les autres îles de la Polynésie française sont pour l'instant épargnées. Le DEN-2 n'ayant pas circulé à Tahiti depuis l'an 2000, la population est faiblement immunisée et l'épidémie pourrait être de grande ampleur.

Le 12 février 2020, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a signalé une augmentation du nombre de cas de dengue en Guyane française, en Guadeloupe, en Martinique et à Saint-Martin. En janvier 2020, les autorités sanitaires de la région ont déclaré une épidémie de dengue en Guadeloupe et à Saint-Martin.

Depuis le début de l'année 2020, la circulation simultanée de la COVID-19 et de la dengue a entraîné un retard de diagnostic et donc obéré les soins et les mesures spécifiques à chacune de ces deux maladies. Des co-infections sont à redouter dans les pays dans lesquels les deux virus circulent. La co-infection par le virus de la dengue et le SARS-Co-2 a été documentée en Thaïlande, à Singapour et à La Réunion. Mais, elle doit être redoutée dans les pays les plus touchés par le dengue, en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud. D'autant que plusieurs sérotypes de dengue peuvent circuler en même temps, comme c'est le cas en Guyane, à La Réunion et à Mayotte, d'où la possibilité d'infections secondaires et de cas cliniques graves, voire mortels.
Le confinement n'a pas contribué à réduire le nombre de cas de dengue. La COVID-19 a des impacts sur la surveillance de la dengue avec en particulier des retards de prise en charge, un risque de sous-déclaration des cas contribuant à la transmission du virus et une diminution de la lutte anti-vectorielle comme cela a été observé dans les territoires français d'outre-mer. La dengue est une menace épidémique plus importante dans l'océan Indien que la COVID-19. La dengue, qui entraîne un état d'immunodépression, accroît le risque de développer une forme sévère de COVID-19.

Cependant, une étude conduite en Amérique latine et en Asie du Sud-Est a permis d'évaluer les conséquence de la pandémie de la COVID-19 sur la transmission de la dengue : les résultats de l'étude ont montré un déclin important de l'incidence de la dengue dans ces régions d'endémie depuis mars 2020 : 2,3 millions de cas en 2020 *vs* 4,1 millions de cas en 2019, soit un diminution de l'incidence de 41,1 %.

Depuis le début de l'année 2023, plus de 5 millions de cas et plus de 5 000 décès liés à la dengue ont été signalés dans plus de 80 pays/territoires et 5 Régions de l'OMS (sauf Europe). Près de 80 % des cas, soit 4,1 millions ont été notifiés dans la Région des Amériques.

Une épidémie de dengue frappe les Antilles depuis août 2023. Près de 1 400 cas ont été déclarés au 13/09/2023 en Guadeloupe et en Martinique, avec un décès survenu chez une drépanocytaire. L'épidémie ne se limite pas aux îles françaises, puisque 11 200 cas ont été recensés au Guatemala, avec 22 décès, pendant la même période.
Le Pérou a connu en juillet 2023 sa pire épidémie de dengue depuis une trentaine d'années, en raison du passage en avril du cyclone Yaku, dont les pluies torrentielles ont attiré le moustique tigre. Une épidémie de syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été contemporaine, sans être formellement rattachée à le dengue, mais on sait si le virus de la dengue peut provoquer un SGB.

En 2024, des épidémies de dengue ont été signalées en Guyane, au Brésil, à Mayotte. Au Brésil, la bactérie *Wolbachia* est employée pour contrer la dengue. Cette bactérie réduit la transmission de la dengue et rend également stérile les moustiques tigres. Au-delà du Brésil, la stratégie Wolbachia est également étudiée par l'Australie et la France comme une méthode de lutte contre la dengue.
Il y a une multiplication par plus de 10 des cas importés de dengue en France métropolitaine : entre le 1er janvier et le 19 avril 2024, il y a eu 1 679 cas importés de dengue en France contre 131 cas en 2023. 82 % des cas viennent des Antilles françaises. Il y a un risque élevé d'épidémies de dengue dans l'hexagone les cinq prochaines années.
Une épidémie de dengue sévit en Guadeloupe depuis octobre 2024 : plus de 54 cas hebdomadaire ; 97 % des cas sont du sérotype DENV3 qui a peu circulé ces dernières années et pour lequel les Guadeloupéens sont peu immunisés.

2. Épidémiologie

Il existe quatre sérotypes viraux dénommés DENV 1, 2, 3, 4, entraînant une brève immunité croisée entre n'importe quel sérotype qui persisterait en moyenne deux ans. Un cinquième sérotype viral DENV-5 a été isolé en 2013 à Sarawak (partie malaisienne de l'île de Bornéo) sans avoir, à ce jour, occasionné de cas humains car il suit un cycle purement selvatique contrairement aux quatre autres sérotypes qui suivent le cycle humain.

L'homme est le principal réservoir de virus (RdV) naturel (des singes ont été trouvés infectés en Asie et en Afrique) et le disséminateur de virus; les vecteurs sont des moustiques du genre *Aedes* : *Aedes aegypti* est le vecteur majeur. *Aedes albopictus,* le moustique tigre, est l'espèce la plus largement disséminée au monde ces dernières années. Les virus se transmettent à l'homme par la piqûre des femelles infectées. L'homme infecté peut transmettre l'infection pendant 4 à 5 jours (au maximum 12 jours) par l'intermédiaire des moustiques. Un nouveau vecteur, un moustique, *Stegumya pia,* espèce autochtone, a été identifié à Mayotte en 2013.

On distingue schématiquement :
- des zones endémiques où les quatre sérotypes circulent en permanence : le sud-est asiatique, l'Amérique tropicale et les Caraïbes où l'on observe la dengue sévère, appelée auparavant dengue hémorragique (DH), et la dengue avec syndromes de choc (DSC).
- des zones épidémiques où un type donné de virus se dissémine de proche en proche, grâce aux déplacements des populations : l'Océanie, toutes les îles de l'océan Indien, la côte orientale d'Afrique. En Afrique, il a été noté une augmentation importante de l'activité épidémique de la dengue au cours des années 1980, due aux virus DENV-1, 2 et-3.

Mais ce schéma devient obsolète, au vu des cas de plus en plus nombreux de formes sévères dans les zones épidémiques, comme dans les îles de l'océan Indien et en Nouvelle-Calédonie.

L'incidence de la dengue a été multipliée par 30 durant les 50 dernières années (OMS). Actuellement, la dengue déferle sur le monde : de l'Inde au Brésil, du Venezuela à la Chine. L'augmentation du nombre de cas de dengue peut être expliquée par la croissance démographique incontrôlée de certaines régions du globe, une urbanisation sauvage et l'absence de politique adéquate de gestion de l'eau, mais aussi par la propagation des virus de la dengue par le biais des voyageurs et des échanges commerciaux, ainsi que l'essoufflement des programmes de lutte anti-vectorielle.

Des cas de dengue nosocomiale (piqûre, projection de sang dans les yeux, le nez, la bouche) ont été rapportés en 2004.

Les dengues d'importation sont observées en métropole chez des voyageurs au retour d'Asie du Sud-Est, d'Amérique latine - Caraïbes, plus rarement d'Afrique sub-saharienne. La majorité des cas sont observés en août - septembre. Le voyageur est une sentinelle épidémiologique et l'analyse des cas importés renseigne sur la circulation virale dans les zones endémiques.

Une transmission autochtone de dengue est observée pendant les mois d'été dans les régions tempérées, comme dans le sud-est de la France (cas dans l'Hérault en 2020) ou aux États-Unis en Floride. Depuis le 1er mai 2022, 139 cas importés de dengue et 26 cas autochtones ont été observés en France dans les régions du Sud (PACA, Occitanie, Corse du Sud). La surveillance de la maladie doit être accrue entre les mois de mai et de novembre, période propice à la prolifération d'*A. albopictus*. Au vu des prévisions climatiques pour ces prochaines années, la prolifération du moustique tigre risque d'être un problème sanitaire de plus en plus sérieux en France.

Conséquence de la prolifération du moustique tigre, les cas autochtones de dengue sont en hausse en France métropolitaine : 378 dengues dont 66 autochtones ont été détectés en 2022, soit plus en une année que les 48 cas autochtones recensés entre 2010 et 2021. Ce qui a amené à mettre en œuvre une opération de démoustication à Paris en août 2023.

L'incidence de la dengue serait réduite grâce à une bactérie. *Wolbachia pipientis,* découverte en 1924. Elle infecte une majorité d'arthropodes avec qui elle vit en symbiose dans le cytoplasme de leur cellules. Ce n'est cependant pas un hôte naturel des *Aedes* et sa présence empêche la transmission du virus de la dengue à l'homme. La bactérie agit en altérant les capacités de reproduction chez les moustiques. Une équipe australienne a réalisé des lâchers de moustiques infectés par *Wolbachia* dans des zones géographiques d'Indonésie dans une population de moustiques sauvages. L'incidence de la dengue a été réduite de 77 %. Plus de trois ans après la fin des lâchers, *Wolbachia* reste à un niveau très élevé dans la population locale des moustiques.

3. Clinique

Il existe différentes formes de dengue : dengue asymptomatique, dengue classique (DC) et formes graves : dengue sévère ou dengue hémorragique (DH) et dengue avec syndrome de choc (DSC) qui peut entraîner la mort, surtout chez l'enfant. La principale complication est la dengue hémorragique (DH), mais la mortalité est essentiellement due à la survenue d'un syndrome de choc (DSC).
Selon les études, il est rapporté entre 30 et 80 % de cas de dengue asymptomatiques.

La dengue classique est caractérisée par :
- une incubation de 7 jours en moyenne (1 à 14 jours),
- une période d'invasion avec fièvre > 38,5 °C d'apparition brutale, frissons, malaise général, céphalées frontales, myalgies, arthralgies, douleurs lors des mouvements des yeux quasi-pathognomoniques (par myalgies des muscles oculomoteurs), des nausées et des vomissements, une éruption cutanée et parfois une dysgueusie.
- une rémission avec chute de la fièvre, donnant à la courbe fébrile un aspect biphasique,
- une période d'état avec reprise de la symptomatologie.

L'évolution est spontanément favorable, la durée totale de la maladie est d'environ une semaine, suivie d'une convalescence longue, avec une asthénie marquée. La guérison est obtenue sans séquelles.

Le tableau I résume les signes cliniques et biologiques de la dengue d'importation :

Fièvre : 100 %	Signes cutanés : 59 %	Bradycardie relative : 28 %
Thrombopénie : 84 %	Signes digestifs : 50 %	Signes neurologiques : 22 %
Asthénie : 65 %	Leucopénie : 59 %	Microadénopathies : 20 %

À côté de la dengue classique, des formes graves, parfois mortelles, font toute la gravité de la dengue. Ce sont des formes hémorragiques, hépatiques et neurologiques.

Concept de dengue primaire et de dengue secondaire

Une infection par un sérotype de la dengue confère une immunité contre ce sérotype, mais pas contre les autres. On parle de dengue primaire, lors d'une première infection par un virus de la dengue, et de dengue secondaire lorsqu'un individu est réinfecté par un autre sérotype.

Le risque de développer une forme grave semble plus important lors d'une dengue secondaire que lors d'une dengue primaire.

La dengue sévère ou dengue hémorragique (DH), dont la fréquence actuelle est partout signalée au cours des grandes poussées épidémiques, en particulier chez l'enfant de 2 à 14 ans, survient entre le 3ème et le 5ème jour, au moment de la chute de température. Elle se caractérise par des hémorragies cutanées et muqueuses (purpura, épistaxis) et par des hémorragies internes, surtout digestives. Elle peut être cause d'un syndrome de choc (DSC) de survenue brutale au moment de l'apyrexie. La mortalité est de 1 à 5 % dans la DH et de 20 % dans DSC (mort en moins de 24 heures). La sévérité de la dengue hémorragique est définie par la présence d'une cytolyse hépatique sévère (transaminases > 1 000 UI/L) et/ou des signes de choc hémodynamique avec diminution de la pression artérielle, associée à des signes d'alerte incluant la décroissance rapide du nombre des plaquettes et des hémorragies.
La DH survient le plus souvent à l'occasion d'une deuxième infection. Elle serait en rapport avec un phénomène de facilitation de l'infection des monocytes par des anticorps circulants issus d'une première dengue.

Tableau II. Critères de diagnostic clinique et biologique de la DH (OMS, 1986).

Dengue hémorragique
1) Fièvre. Début brutal : forte et sans rémission durant 5 à 7 jours 2) Manifestations hémorragiques. Au moins, signe du lacet positif et éventuellement les phénomènes suivants : pétéchies, purpura, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématémèse et/ou méléna 3) Hépatomégalie 4) Thrombopénie (<100 000/mm^3) 5) Hémoconcentration : hématocrite élevé d'au moins 20 %
Dengue avec syndrome de choc
Tous les critères de dengue hémorragique + + Hypotension ou pincement de la différentielle

La dengue avec syndrome de choc est la forme la plus fréquemment observée et la plus redoutable de la dengue en zone hyper-endémique, et survient de façon brutale, imprévisible. Elle se caractérise par d'importants troubles circulatoires. La DSC résulte d'une fuite plasmatique massive et soudaine vers divers compartiments extravasculaires, comme attesté par la présence d'épanchement pleural et d'ascite chez les patients. Elle survient dès le 4 ou 5ème jour de la maladie et est souvent précédée d'une défervescence thermique. Parmi les signes cliniques ou biologiques associés à la DSC, retenons hépatomégalie, état léthargique et hématocrite > 50 %. Le risque de DSC est 3 fois supérieur s'il s'agit d'une réinfection. Les enfants sont à grand risque de choc : 75 % des enfants seraient concernés. Les facteurs significativement associés à l'état de choc sont l'âge (> 5 ans), les douleurs abdominales, un temps de thromboplastine activée allongé et un taux de fibrinogène bas. Les quatre types classiques DENV 1, 2, 3, 4 peuvent être en cause dans la DC comme dans la DH ou la DSC. On ignore les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de la DSC. La théorie la plus souvent retenue fait appel au phénomène de la « facilitation immunologique » : c'est la théorie des anticorps facilitants de Scott Halstead, un sujet ayant été infecté par l'un des quatre sérotypes n'étant pas protégé contre les trois autres, une seconde infection, hétérologue, pourrait se traduire par une DSC. Le phénomène des anticorps facilitants (*antibody-dependant enhancement*) peut apparaître soit après une infection naturelle, soit après une vaccination. Il a été très bien décrit pour les virus de la dengue.

Des manifestations cliniques doivent être isolées.

Les manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique peut aller d'une élévation transitoire des transaminases à une insuffisance hépatique aiguë fatale. Les enfants sont le plus souvent touchés et l'atteinte hépatique semble plus sévère en cas de dengue antérieure.
Une étude menée en Inde chez des enfants d'âge médian 6 ans présentant une hépatite sévère (transaminases x 10, coagulopathie) hospitalisés pour un ensemble de signes dont une fièvre, des douleurs diffuses, des troubles digestifs, une ascite ou/et un épanchement pleural ou/et des œdèmes périphériques, des hémorragies, une hépatomégalie, un ictère, une élévation des transaminases, des gamma-GT, des phosphatases alcalines, sont décédés d'une hépatite aiguë. Certains présentaient de plus une altération de la conscience, une insuffisance rénale, un état de choc. Les formes les plus sévères d'hépatite aiguë sont associées à d'autres localisations et ont un mauvais pronostic.

Les manifestations oculaires

Les manifestations ophtalmologiques de la dengue sont rares, variées, mais de plus en plus souvent décrites. Le délai d'apparition des lésions (environ 8 jours) serait plus en faveur d'un mécanisme immunitaire que d'une atteinte virale directe. Ont été décrits des troubles de la vision à type de vision floue, de scotomes, des paralysies oculaires et de douleurs oculaires. Les atteintes du segment antérieur de l'œil consistent en hémorragies sous conjonctivales, pétéchies des annexes et uvéites. Les complications du segment postérieur de l'œil seraient les plus fréquentes représentées surtout par des maculopathies exsudatives avec œdème maculaire, des altérations de l'épithélium pigmentaire maculaire, et plus rarement des neuropathies optiques, ischémiques, des nodules cotonneux, un exsudat du pôle postérieur, des dilatations et tortuosités vasculaires, un œdème rétinien diffus, rétinites et hyalites ainsi que des occlusions vasculaires et des glaucomes à angle fermé.
Souvent asymptomatiques, certaines lésions sont responsables d'une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins sévère pouvant aller jusqu'à ne conserver qu'un dixième de l'acuité visuelle. L'évolution est généralement favorable entre 2 et 4 semaines.
Toutefois, des uvéites peuvent survenir entre 1 semaine et 5 mois après le début de la maladie et sont souvent de bon pronostic. Exceptionnellement, des séquelles campimétriques définitives ou des cicatrices chorio-rétiniennes ont été rapportées.

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique pour ces atteintes. Certains auteurs proposent une corticothérapie locale ou par voie générale, après la phase aiguë de la dengue, parfois associée à des immunoglobulines polyvalentes. Certains ont eu recours aux immunosuppresseurs dans les maculopathies rebelles à la corticothérapie.

Infections bactériennes associées

L'incidence des infections bactériennes associées à la dengue est en augmentation. Leur coexistence doit être évoquée devant un état fébrile anormalement prolongé, et devant des anomalies biologiques concernant la procalcitonine, la natrémie, la leucocytose ou la fonction rénale.

« Aux fins de triage clinique, l'OMS classe les cas de dengue comme des dengues avec ou sans signes d'alerte indiquant une progression vers une forme sévère ou comme des dengues sévères. Les signes d'alerte en cas de dengue sévère sont notamment des douleurs ou une sensibilité abdominale, des vomissements persistants, une accumulation liquidienne clinique, des saignements des muqueuses, une léthargie ou une agitation, une hépatomégalie > 2 cm ou une élévation de l'hématocrite et une diminution rapide de la numération plaquettaire. Les critères définissant une dengue sévère incluent tout signe de fuite plasmatique sévère entraînant un état de choc ou une accumulation liquidienne, s'accompagnant d'une détresse respiratoire, d'une hémorragie sévère ou d'une insuffisance organique sévère ».

2.1.2.4. Diagnostic

Plusieurs maladies peuvent, en zones tropicales, présenter des signes cliniques proches, dont le paludisme et la leptospirose.
En pratique, le diagnostic de certitude de la dengue est biologique et basé sur la RT-PCR au cours des quatre premiers jours, sur la recherche d'IgM spécifiques et sur l'isolement du virus.
Les anticorps IgM sont détectés chez environ 50 % des patients au bout de 3 à 5 jours, ce pourcentage passant à 80 % le 5ème jour et à 99 % le 10ème jour. Les IgG apparaissent à partir du 10ème jour et persisteraient toute la vie. Le statut sérologique qui indique si l'individu a subi ou non, par le passé, une infection par le virus de la dengue est déterminée par le titrage sérologique.

Mais rappelons que la spécificité d'un tel titrage dépend de l'ampleur à l'exposition à d'autres flavivirus : virus Zika et West Nile, virus de la fièvre jaune, de l'encéphalite japonaise (EJ) ou de l'encéphalite à tiques (TBE), mais aussi de la vaccination contre des flavivirus : fièvre jaune, EJ, TBE.

En plus de la biologie basée sur la RT-PCR et le statut sérologique, des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles qui détectent la présence de l'antigène NS1 du virus de la dengue et/ou les IgM et les IgG dans un prélèvement de sang capillaire. Ces tests, progressivement déployés, peuvent être utilisés en médecine de ville et dans certains services d'urgences (notamment à La Réunion). Un résultat positif avec présence d'Ag NS 1 est compatible avec une infection aiguë de dengue tandis qu'un test négatif doit impérativement être suivi d'une analyse complémentaire réalisée en laboratoire de biologie médicale (RT-PCR et/ou sérologie) afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de dengue.
Ces TROD justifient toutefois une prudence dans leur interprétation, essentiellement dans les cas d'infection secondaire de dengue (c'est-à-dire d'un deuxième contact avec le virus), où la virémie semble plus courte et avec la présence concomitante d'Ag NS1 et d'IgG, habituellement évocateurs d'une infection ancienne.

2.1.2.5. Traitement

Il est symptomatique. Le traitement des DH et des DSC nécessite l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Chez les patients évoluant vers une fuite capillaire, la mise en place rapide et la surveillance d'un remplacement volumique intravasculaire est déterminante pour réduire le taux de létalité.

2.1.2.6. Prévention

2.1.2.6.1- Le premier vaccin homologué contre la dengue est le vaccin CYD-TDV (Dengvaxia®), vaccin tétravalent vivant atténué recombinant, utilisant la souche virale antiamaril 17D comme squelette de réplication. Il protège contre les quatre virus de la dengue. Les essais cliniques ont montré que le vaccin Dengvaxia® était efficace et sûr chez les personnes ayant subi antérieurement une infection par le virus de la dengue, mais comportait un risque de formes graves pour les personnes subissant leur première infection naturelle après la vaccination, en particu
lier chez les enfants de 2 à 9 ans. Ce qui a amené la suspension du programme de vaccination contre la dengue aux Philippines en décembre 2017.
L'OMS recommande actuellement le dépistage pré-vaccinal, seules les personnes présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus devant être vaccinées. Si le dépistage pré-vaccinal n'est pas praticable, on peut envisager la vaccination sans dépistage préalable dans les zones où la présence d'un taux de séroprévalence de 80 % au moins a été relevée chez les enfants de 9 ans. Mais, aucun test de dépistage n'est spécifique à 100 % en raison de la réactivité potentielle avec d'autres *flavivirus.* Seuls les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant en zone d'endémie

doivent être vaccinées. Il est recommandé d'administrer le Dengvaxia® sous forme d'une série de 3 doses, à 6 mois d'intervalle. Dengvaxia® ne doit pas être prescrit comme une réponse à une flambée de dengue. Il ne doit pas être prescrit chez les femmes enceintes ou allaitantes ou chez les personnes immunodéprimées. La vaccination peut être envisagée chez les voyageurs qui se rendent dans une région de forte transmission de la dengue s'ils sont séropositifs (ou, d'après l'OMS, s'ils ont déjà eu une dengue maladie « attestée »). Dengvaxia® a obtenu l'AMM le 12/12/2018.

Sa production a cessé en 2024 en raison de la faible demande.

2.1.2.6.2. Du nouveau sur les vaccins contre la dengue : le vaccin TAK-003 ou Qdenga® récemment homologué.

Le vaccin « QDenga-TAK-003 » du laboratoire japonais Takeda est un nouveau vaccin contre la dengue Il est constitué d'une souche atténuée du sérotype 2 (DENV-2) et de trois chimères construites à partir de cette souche DENV-2 dans laquelle ont été insérés les gènes codant pour l'enveloppe des trois autres sérotypes (DENV-1, DENV-3 et DENV-4). C'est donc un vaccin vivant atténué, chimérique, recombinant, quadrivalent contre les quatre sérotypes. Il nécessite deux doses administrées par voie sous-cutanée à trois mois d'intervalle.
Le TAK-003 induit un large spectre de réponses immunitaires, notamment des anticorps neutralisants (AcN) contre les 4 sérotypes de DENV. L'efficacité du vaccin a été évaluée dans le cadre d'un essai mené chez les enfants de 4 à 10 ans dans 26 essais situés dans 8 pays d'endémie de la dengue en Asie et en Amérique latine. L'efficacité du vaccin était de 80 % contre la DCV due à un sérotype quelconque dans les 30 jours à 12 mois suivant la deuxième dose et de 90 % contre les hospitalisations pour DCV dans les 30 jours à 18 mois suivant la deuxième dose. Il a été démontré que le vaccin était efficace contre l'ensemble des quatre sérotypes chez les sujets initialement séropositifs et contre le DENV1 et le DENV2 chez les sujets initialement séronégatifs. Le vaccin a été globalement bien toléré dans les essais cliniques. Il convient cependant d'éviter d'administrer le vaccin aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes immunodéprimées qui présentent une infection à VIH symptomatique ou une infection asymptomatique associée à des signes d'altération de la fonction immunitaire.
L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin TAK-003 dans leurs programmes de vaccination systématique dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue pose un problème de santé publique important.
Le Qdenga® est recommandé en France pour les enfants de 6 à 16 ans dans les zones de transmission élevée. Il devrait être étendu aux adultes à risque dans les territoires ultramarins endémiques et aux voyageurs.

L'OMS considère que la vaccination contre la dengue doit être considérée comme l'un des éléments d'une stratégie intégrée comprenant également d'autres mesures de lutte contre cette maladie, notamment la lutte antivectorielle, la prise en charge adéquat des cas, l'éducation et la mobilisation des communautés.

Références

- Aubry P. Les épidémies de dengue en Antilles-Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses. Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 182, 781-793.
- Barboza P., Tarantola A., Lassel L., Mollet T., Quatresous I., Paquet C. Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique. Méd. Mal. Infect., 2008, 38, 513-523.
- Aubry P. Viroses émergentes dans l'océan Indien. Bull. Soc. Pathol. Exot., 2009, 102, 137-138.
- OMS. La dengue en Afrique : émergence de la DEN-3, Côte d'Ivoire, 2008. REH, 2009, 84, 85_88.
- Teyssou R. La dengue : de la maladie à la vaccination. Méd. Trop., 2009, 69, 333-334.

- Zeller H. Les arboviroses tropicales et leurs enjeux pour l'Europe : rôle du centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC). Méd. Trop., 2009, 69, 336-338.
- Duong V., Vong S., Buchy P. Dengue et autres arboviroses en Asie du Sud-Est. Méd. Trop., 2009, 69, 339-334.
- Deparis X., Maréchal V., Matheus S. Mécanismes physiopathologiques de la dengue : revue critique des hypoyhéses. Méd. Trtop., 2009, 69, 351-357.
- Chastel C. En 1927-1928, la dengue s'abattait sur le Grèce : les enseignements d'une épidémie. Bull. Acad. Ntle Méd., 2009, 193, 485-493.OMS.
- Devignot S., Tolou H., Couissinier-Paris P., Le syndrome de choc de dengue : vers un décryptage de la physio-pathologie . *Méd. Trop.*, 2010, 70, 288-301.
- D'Ortenzo E., Balleydier E., Baville M., Filleul L. Renault P. Dengue à la Réunion et dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien. *Méd. Mal. Inf.*, 2011, doi:10.1016/j. Medmal.2010.11.021
- Dussart P., Cesaire R, Sall A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. EMC Maladies infectieuses, 2012;9(2):1-24 [Article 8-062-A-10].
Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen W., Wills B. Dengue. *N. Engl.J; Med*., 2012, 366, 1423-1432.
- Guiyedi V., Mattei M, Sommabere A. et coll. La sévérité de la cytolyse hépatique pourrait être un marqueur de la dengue hémorragique : à propos de deux cas. *Med Santé Trop* 2012; 22: 87-90.
- Affo C., Mortier E., Mahé F., Mahé I. Intérêt du signe du lacet devant un syndrome Dengue-like. *Bull. Soc. Pathol. Exot,* 2012, 105, 361-363.
- Carod-Artal F.J., Wichmann O., Farrar J., Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurol, 2013, 12, 906-919.
- Capeding M.R., Tran N.U., Hadinegoro S.R. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial Lancet, 2014, 384, 1358-1365.
- Wilder-Smith A. Dengue vaccine: dawning at last? Lancet, 2014, 384, 1327-1329.
OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue - juillet 2016. REH 2016 ; 91 : 349-364.
- Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S et coll. Clinical characteristics and risk factors of dengue shock in children. Pediatr Infect Dis J., 2016; 35: 1294-1299.
- OMS. Dengue et dengue sévère. Aide-Mémoire n° 117. Avril 2017.
- Taylor-Robinson AW (2016) A Putative Fifth Serotype of Dengue - Potential Implications for Diagnosis, Therapy and Vaccine Design. Int J Clin Med Microbiol 1: 101. doi: http://dx.doi.org/10.15344/IJCMM/2016/101.
- OMS. Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 décembre 2017, 2018 ; 93, 17- 30
- OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – septembre 2018. REH 2018 ; 93 : 457-476.
- OMS. Emergencies preparedness, response. Dengue fever - La Réunion, France. 1 May 2018.
- BEH : http://invs.santepubliquefrance.fr.beh/2018/24/index.html
- OMS. Emergencies preparedness, response. Dengue fever - Jamaica. 4 february 2019.
- WHO.int. Dengue and severe dengue. 2 March 2020.
- S.J. Thomas and I.K. Yoon. A review of Dengvaxia®: development to deployment. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(10):2295-2314. doi: 10.1080/21645515.2019.1658503. Epub 2019.
- S. Biswald and al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019.
doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov
- S.Biswald and al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2020. 395:1423-33.
- Maculopathie et fièvre dengue. Jellab B, Farcdeau C, Lehoang P. Bull. Soc. Belge Ophtalmol., 322,33-42,2013.

- Ophtalmic complications of dengue fever: a systemaic review. Vivien Cherng-Hui, Yip Srinivasan Sanjay, Yan Tong Koh. Ophtalmol Ther (2012) DOI 10.1007/s40123-012-0002-z
- Multimodal imaging in dengue fever associated maculopathy. Marib Akanda1, Sapna Gangaputra1, Shilpa Kodati1, Alexander Melamud2, and Nida H. Sen. Ocul Immunol Inflamm 2018; 2018; 26(5): 671-6.
- Dengue-associated Eye Disease. Neethu Latif, Kowsigan Mageshan1, Jyotirmay Biswas1, Parthopratim Dutta Majumder. Nepal J Ophthalmol 2019; Vol 11 (22): 115-121.
- Manifestations oculaires des arboviroses émergentes : dengue, chikungunya, infection à virus Zika, fièvre du Nil occidental et fièvre jaune. Merle H., Donnio A., Jean-Charles A *et al.* Journal français d'ophtalmologie (2018) 41, 659-668.
- Comparison of Prevalence of Dengue Maculopathy During Two Epidemics With Differing Predominant Serotypes. E Chee, J Lesley Sims, A Jap and al. American Journal of ophthalmology. December 2009: Vol 148, N°6: 910-3 . doi:10.1016/j.ajo.2009.06.030
- Unusual Presentation of Severe Dengue: Dengue Maculopathy. K H Chuah, C W K Ng, K Zabri, C L Wong. Med J Malaysia. 2017 Feb;72(1):73-4.
- Prasad D, Bhriguvanshi A. Clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children. A prospective observational study. Pediatr Infec Dis J 2020 ; 39 : 97-101.
- Olive MM, Roiz D, Fite J, Baldet T. La pandémie de Covid-19 ne doit pas nous faire oublier la dengue. The conversation.fr. 15 septembre 2020.
- Utarini A, Indriani C, Ahmad RA et coll. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments fot the control of dengue. N Engl J Med 2021; 384 : 2177-2186.
- Russell, K et al. A phase I randomized, double-blind, placebo- controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. 15-03-2022, *Hum Vaccin Immunother* https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2046960
- Takeda Pharmaceutical Company Limited-Potention Impact of Takeda's dengue vaccine candidate reinforced by long-rem safety and efficacy results. May 22, 2021
- Yuyang Chen, Naizhe Li, José Lourenço et coll. Measuring the effects of COVID-19 related disruption on dengue transmission in southeast Asia and Latin America: a statistical modelling study. Lancet Infec Dis 2022; 22: 657-667.
- Russell KL, Rupp RE, Morales-Ramirez JO et coll. A phase I randomized, double-blind, pacebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity od a live-attenuated quadrivalent dengue-vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. Hum Vaccin Immunother 2022; 18: 20.
- Buisson Y, Pichad E. Vaccination contre la dengue. MTSI 2024, 603.