

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Dengue

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 09/10/2018

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, on compte 390 millions de cas de dengue par an, dont 96 millions présentent des manifestations cliniques. 3,9 milliards de personnes dans 128 pays sont exposées à l'infection.

En 2015, a été enregistrée 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 sur 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 2^{ème} 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. 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 1^{er} 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.

2. Epidémiologie

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 sylvaire 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, *Stegomyia 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 Indien¹, 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.

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.

3. Clinique

On distingue plusieurs 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).

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,
- 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.

¹ Les plus récentes épidémies de dengue dans les îles de l'océan Indien concernent les Comores en 1993, les Seychelles et La Réunion en 2004 (îles déjà atteintes en 1977 avec 200 000 cas). Le virus responsable de l'épidémie de 2004 est le virus DENV 1 (200 cas). Aucune forme sévère n'a été observée. Le vecteur est *Aedes albopictus*. Madagascar a été atteint pour la première fois en 2006 par le virus DENV-1. Une circulation des virus de la dengue est toujours signalée en 2016 dans la région océan Indien.

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 %

A 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.

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 3^{ème} et le 5^{ème} 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 > 1000 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 à l'occasion d'une deuxième infection et 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) Hémococoncentration : hématoците 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 hyperendémique, 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 5^{ème} 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 hématoците > 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 4 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 d'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. Cette hypothèse est remise en question.

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 est biologique basé sur la RT-PCR au cours des quatre premiers jours, sur la recherche d'IgM spécifiques et sur l'isolement du virus.

On détecte les anticorps IgM chez environ 50 % des malades au bout de 3 à 5 jours, ce pourcentage passant à 80 % le 5^{ème} jour et à 99 % le 10^{ème} jour. Les IgG apparaissent à partir du 10^{ème} 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 déterminé par le titrage sérologique. 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.

Aucun TDR n'a encore été validé pour déterminer le statut sérologique à l'égard de la dengue. Les TDR capables de détecter des IgG anti-dengue disponibles actuellement ont été élaborés pour diagnostiquer les infections aiguës.

Ils peuvent permettre, en zone tropicale, un diagnostic différentiel rapide entre dengue, paludisme et leptospirose.

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 intra-vasculaire est déterminante pour réduire le taux de létalité.

2.1.2.6. Prévention

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 4 virus de la dengue. Des essais cliniques ont montré que le Dengvaxia® était efficace et sûr chez les personnes ayant subi antérieurement une infection par le virus de la dengue (personnes séropositives), mais comportait un risque accru de formes graves pour les personnes subissant après la vaccination leur première infection naturelle (personnes séronégatives), en particulier 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*. Il faut utiliser le vaccin dans la tranche d'âge de 9 à 45 ans. Il est recommandé d'administrer le Dengvaxia® sous forme d'une série de 3 doses, à 6 mois d'intervalle. Le 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 »).

Il convient de poursuivre la surveillance constante des populations et des vecteurs et faire un contrôle des *Aedes* domestiques : insecticides, suppression des gîtes, modes de stockage des eaux, moustiques génétiquement modifiés. Mais, en pratique, la lutte anti-vectorielle ne peut pas supprimer, à elle seule, la transmission de la dengue.

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 hypohéses. *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., Bavielle 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 cytolysé 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.