

la DENGUE



1

La dengue

- ◆ La dengue est une arbovirose due au virus DENGUE (4 sérotypes)
- ◆ Arbovirose: Maladies transmises entre vertébrés par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages
- ◆ La plus fréquente des maladies virales transmises par le moustique



La dengue

- ◆ 40 dernières années:
 - propagation géographique spectaculaire
 - augmentation de la fréquence des épidémies
 - gravité (formes hémorragiques)
 - impact économique



Importance de la DENGUE

- ◆ 2, 5 milliards de sujets exposés
- ◆ 100 millions de cas annuels
 - 500 000 formes graves
 - 30 000 décès



importance de la DENGUE

- ◆ Taux d'attaque au cours des épidémies
 - 40 à 50 %
- ◆ Taux de létalité de la DHF sans traitement
 - 2 à 5 %



importance de la DENGUE

⇒ Problème de Santé Publique majeur

Asie du Sud Est
Amérique latine

Antilles, Guyane
N^{elle} Calédonie, Polynésie Française

⇒ Maladie des Voyageurs



Histoire de la DENGUE

avant 1950 et après

swahili : « **ki denga pepo** »
(pantomima, breakbone fever, dandy fever....)

Connue depuis la fin du 18^{ème} siècle :
ports - régions tropicales et méditerranéennes

bénigne : incident mineur d'acclimatation

années 1950 : ▲ formes hémorragiques

Philippines Thaïlande



Extension de la DENGUE

1960 **Asie Sud Est** îles du Pacifique

1970 **Amérique centrale et du sud**

1980 **Afrique inter tropicale** **Australie** **Chine**

EPIDEMIES DE FORMES HEMORRAGIQUES

- 9 pays avant 1970

- Au moins 4 fois plus en 1995



World Distribution of Dengue - 2005



■ Areas infested with *Aedes aegypti*
■ Areas with *Aedes aegypti* and dengue epidemic activity

Extension de la DENGUE

zones d'endémie (foyers anciens)
transmission des 4 virus en permanence
recrudescence en saison des pluies

zones d'épidémies
1 type de virus s'étend de proche en proche

cas sporadiques (afrique de l'ouest)
explication ?

les moustiques vecteurs sont là !
1er isolement de DEN-2 au sénégal en 1990



DENGUE : Maladie émergente

- ◆ Explosion démographique
- ◆ Exode rural vers les villes
- ◆ Multiplication des gîtes larvaires
 - Absence de circuit d'eau potable
 - mauvaise évacuation des déchets
- ◆ Défaillance des programmes de lutte anti vectorielle
- ◆ Changements climatiques
- ◆ Moyens de transport...



La dengue



Virus de la Dengue

♦ C'est un **ARBOVIRUS**.

Virus principalement entretenu dans la nature par transmission biologique entre des hôtes vertébrés par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages



virus de la DENGUE

famille Flaviviridae *groupe* Flavivirus (*fièvre jaune*)

4 sérotypes : **Den -1 Den - 2 Den - 3 Den - 4**

proches mais

**pas de protection croisée (réinfections) +++
immunité conférée / 1 sérotype = définitive**

**Pas de liaison sérotype - virulence
2 et 3 plus pathogènes
mais tous → formes sévères ou mortelles**



vecteur de la DENGUE

MOUSTIQUES AEDES

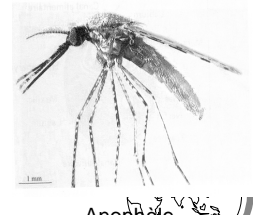
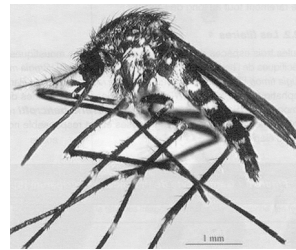
aedes albopictus: vecteur primitif, sauvage / rural
très réceptif au virus
s'adapte même au froid
Aedes albopictus introduit aux USA en 1982

aedes aegypti: vecteur + répandu et + efficace
domestique / urbain
«cosmotropical»

Piquent le soir et en fin d'après midi

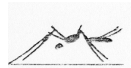
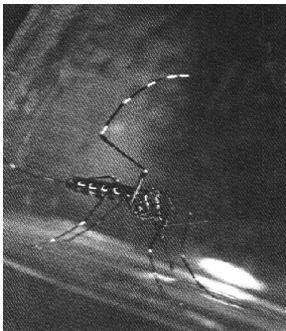


AEDES



Anophèle

AEDES



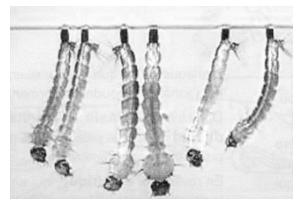
Aedes



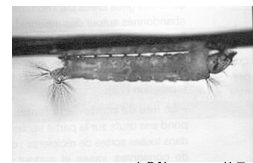
Anophèle



LARVES D'AEDES



Œufs d'aedes



Larve d'anophèle



DENGUE : clinique

polymorphisme asymptomatique
fièvre indifférenciée
dengue classique
dengue hémorragique (DHF/DSS)

incubation de 3 à 5 jours
très rarement 10 j ⇨ dès les 1^{ers} jrs
2-7 (10) jrs au retour

une fièvre très élevée sans foyer infectieux
dans une région sans paludisme
évoquer la dengue ++



19

DENGUE : clinique (2)

DÉBUT BRUTAL ++ fièvre ↗ en quelques heures

PHASE AIGUE ——— 2 à 4 jours ———

fièvre 40-41°C tous aspects (svt plateau)

céphalées (sd méningé) très intenses

✓ polyalgies lombaires, articulaires, musculaires

anorexie goût bizarre (amertume)

AEG parfois impressionnant



20

DENGUE : clinique (3)

puis ⇨ éruption cutanée : **évocatrice mais inconstante**
érythème marbré prurigineux palmo-plantaire
hyperesthésie cutanée

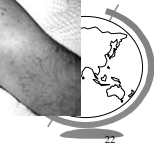
tendance hémorragique discrète fréquente

Pharyngite - polyadénoopathies

= amélioration clinique défervescence brusque
convalescence longue
asthénie persiste plusieurs semaines
+/- sd dépressif

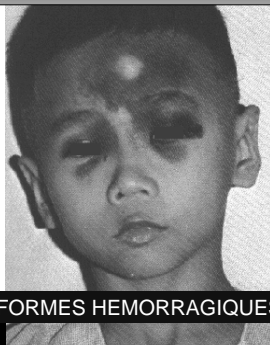


21



22

DENGUE : clinique



FORMES HEMORRAGIQUES

DENGUE : clinique



23

DÉFINITION OMS - DENGUE HÉMORRAGIQUE

D. hémorragique (DHF)

- 1 **fièvre** début brutal, forte et sans rémission 2 à 7 jrs
- 2 manifestations **hémorragiques** : au moins **signe du lacet**
+ éventuellement : *pétéchies, purpuras, ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hématuries/maelena*
- 3 **thrombopénie** < 100 000 / mm3
- 4 **hyper-perméabilité capillaire** :
 - épanchements séreux
 - hémococoncentration (/ hémocrite, hypoprotidémie)

D.H + Choc (DSS) : tous les critères
+ **hypoTA** ou pincement de la différentielle



DENGUE : clinique (4)

CLASSIFICATION OMS IMPARFAITE

- **Tableau de choc par fuite capillaire sans hémorragies**
- **Manifestations hémorragiques mineures des formes bénignes**



Nouvelle classification OMS des formes cliniques

DENGUE ± WARNING SIGNS



SEVERE DENGUE

1. Severe plasma leakage
2. Severe haemorrhage
3. Severe organ impairment

CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

- Probable dengue**
live in / travel to dengue endemic area.
Fever and 2 of the following criteria:
- Nausea, vomiting
 - Rash
 - Aches and pains
 - Tongue test positive
 - Leukopenia
 - Any warning sign
- Laboratory-confirmed dengue**
(reporter when no sign of plasma leakage)
- Warning signs***
- Abdominal pain or tenderness
 - Persistent vomiting
 - Clinical fluid accumulation
 - Mucosal bleed
 - Lethargy, restlessness
 - Liver enlargement >2 cm
 - Laboratory: increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count
- *requiring minor observation and medical intervention

CRITERIA FOR SEVERE DENGUE

- Severe plasma leakage**
leading to:
- Shock (DSS)
 - Fluid accumulation with respiratory distress
- Severe bleeding**
as evaluated by clinician
- Severe organ involvement**
- Liver: AST or ALT >=1000
 - CNS: Impaired consciousness
 - Heart and other organs



DENGUE : Physiopathologie (1)

FORMES HEMORRAGIQUES : Pour quelles raisons ?

Hypothèse de la facilitation immunologique de Halstead

- Absence d'immunité croisée entre les ≠ sérotypes
- Réinfection par un sérotype ≠ ⇒ DHF / DSS
- Les Ac hétérologues déjà présents favorisent l'activation des Ly T, du complément et des macrophages infectés

⇒ Production explosive de cytokines ⇒ **HEMORRAGIES +/- CHOC**



DENGUE : Physiopathologie (2)

MAIS

- D'authentiques primo-infections sont des DHF / DSS
- Une majorité d'infections secondaires restent bénignes



DENGUE : Physiopathologie (3)

AUTRES FACTEURS

- Réponse immunitaire de l'hôte
 - sur-représentation de cas graves dans certaines familles
 - pathologies chroniques sous jacentes
- facteurs viraux
 - charge virale élevée
 - virulence de la souche

IMPREVISIBILITE + +



DENGUE : Diagnostic ne pas oublier le paludisme


diagnostic = clinique mais **polymorphisme**

laboratoire : rôle modeste

NFS leucopénie - neutropénie
thrombopénie CIVD
Hématocrite
Cytolyse hépatique (ALAT 10 x)

BIOCHIMIE hypoprotidémie < 50 g / l
hypoalbuminémie < 25 g / l

si forme grave



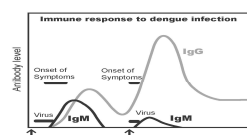

31

DENGUE : Diagnostic ne pas oublier le paludisme

Sérologie

confirmation Δ en dehors des épidémies
surveillance épidémies

2 sérums
à 15 jrs

32

DENGUE : Diagnostic

Primo-infection


- IgM : 4 à 7 jours après le début de la maladie
- IgG : 7 à 10 jours

Réinfection

- Taux faible d'IgM
- Taux élevé d'IgG

Techniques classiques : lourdes et fastidieuses

Technique ELISA immunocapture (Mac ELISA)
(Ne permet pas de déterminer le sérotype)
Tests rapides ++ (1 seul commercialisé en France)



33

DENGUE : Diagnostic


Recherche directe du Virus

Biologie moléculaire (RT-PCR) **1 - 3 jours**

Culture cellulaire (cellules d'insectes) **7 - 10 jours**

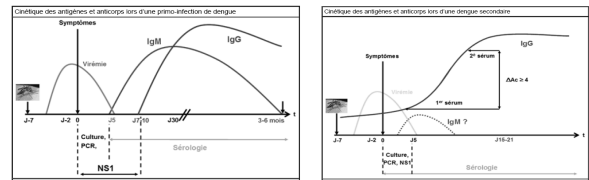
- Sang surtout
- Plus rarement LCR, broyats tissulaires en post mortem (foie, rate)

Intérêt pour : les formes graves hospitalisées
la surveillance épidémiologique




34

Diagnostic biologique



En pratique et d'après l'InVS [1] :


- Si symptômes présents depuis **moins de 7 jours** : demander RT-PCR et sérologie
- Si symptômes présents depuis **plus de 7 jours** : demander une sérologie
- Recherche de l'antigène NS1 possible les 5 premiers jours (HAS)



35

Recommandation InVS

- ♦ Métropole hors zone de circulation d'*A. albopictus*
Déclaration obligatoire des **infections confirmées** :
 - Fièvre >38.5°C évoluant depuis moins de 7 jours en l'absence de tout point d'appel infectieux
 - 1 signe algique (céphalées, arthralgies, myalgies, lombalgies, douleur rétro-orbitaire)
 - 1 critère biologique (RT-PCR ou isolement viral ou IgM positif)
- ♦ Métropole en zone de circulation avérée d'*A. albopictus*
Signalement obligatoire des **cas suspects** à l'ARS :
 - Même clinique que précédemment, mais sans la biologie
 Le cas suspect doit alors être confirmé par la biologie
 - Si RT-PCR ou isolement viral ou IgM positif
 - ⇒ **Infection confirmée** soumise à déclaration obligatoire



36

Conditions de prélèvements - Acheminement des échantillons

Prélèvement : 5 ml de sang **pas de tube avec gel séparateur**

- **cultures tube hépariné (bouchon vert)**
 - < 72 h entre prélèvement et arrivée au laboratoire
 - expédition tel quel à température ambiante.
 - < 8 jours : conservation et expédition à 4°C.
 - > 8 jrs: congélation à - 80°C et expédition / carboglace.

- **sérologies tube sec (bouchon rouge)**
 - mêmes conditions de conservation et de transport
 - pas de congélation à - 80°C.

respecter les normes d'expédition des produits biologiques
éviter les expéditions de fin de semaine
utiliser de préférence un distributeur type «world courrier».

DENGUE : traitement - prévention

traitement = **symptomatique**  formes simples
ou hémorragiques

vaccins : en cours d'étude tétravalent atténué
équipe Thaïlandaise / Pasteur Mérieux

protection anti-vectorielle
au niveau des pays
au niveau individuel



CONCLUSION

dengue : une bénignité qui n'est plus de mise

priorité pour OMS
maladie de civilisation
problème pour pays industrialisés

A. albopictus Albanie(1979) Italie(1990)

⇒ **En France (2007)** ⇒

