



## Capacité de Médecine Tropicale

---

*DENGUE D'IMPORTATION DIAGNOSTIQUEE  
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX  
DE JANVIER 2000 À DÉCEMBRE 2007*

---

Présenté par  
Madame le Docteur Barbara KULI

Directeur  
Monsieur le Docteur Daouda SISSOKO

Rapporteur  
Monsieur le Professeur Denis MALVY

### JURY

---

Président	Pr D. Malvy
Membres	Pr P. Aubry Dr BA Gaüzère Dr K. Ezzedine

---

## **REMERCIEMENTS**

Au Docteur Daouda Sissoko, qui me fait l'honneur de diriger ce travail.

Au Professeur Denis Malvy, qui m'a témoigné sa confiance en me confiant ce travail.

Au Docteur Bernard-Alex Gaüzère, avec qui j'ai la chance de travailler régulièrement.

Au Professeur Pierre Aubry, qui me fait l'honneur de participer au jury.

Au Docteur Khaled Ezzedine, au Docteur Thierry Pistone et au Docteur Marie-Catherine Receveur, avec qui j'ai été heureuse de travailler.

Au Professeur Marie-Edith Lafon et à Madame Marie-José Defrance qui ont permis de récupérer les sérologies.

Au Docteur Nicolas Pouderoux, qui m'a aidé dans la rédaction et la relecture de ce mémoire.

Aux secrétaires du service du Professeur Longy-Boursier, à Francine Chelil de Santé Voyage et à Murielle Estager du Centre René Labusquière.

## RÉSUMÉ

La dengue est une cause majeure de morbidité au niveau mondial et les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie y sont particulièrement exposés. Une étude rétrospective a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux de janvier 2000 à décembre 2007 afin de documenter et décrire les modalités d'exposition, les caractéristiques cliniques, et biologiques des cas importés de dengue.

Au total, 57 cas de dengue ont été identifiés. Les provenances des cas étaient très variées. Aucune dengue hémorragique n'a été notifiée. Les principaux signes retrouvés étaient une fièvre, des céphalées, une asthénie, des myalgies, des arthralgies, une éruption cutanée, une thrombopénie, une neutropénie, une lymphopénie et une cytolysé hépatique.

Cette étude suggère un risque non négligeable d'importation de la dengue par les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie. Elle rapporte également une faible couverture vaccinale vis-à-vis de la fièvre jaune transmise par les mêmes moustiques vecteurs. Bien que la majorité aient été acquis dans des pays de non co-circulation de ces deux, il demeure important d'être vigilant à ce risque et de sensibiliser les médecins de ville sur cette problématique et de renforcer leurs liens avec les services de médecine des voyages.

## SOMMAIRE

1 Introduction.....	5
2 Matériels et méthodes.....	6
3 Résultats.....	7
4 Discussion.....	12
5 Conclusion.....	13
6 Références bibliographiques.....	14

## 1 Introduction

La dengue demeure l'arbovirose la plus fréquente au niveau mondial. Ainsi, la moitié de la population mondiale y est exposée, et son incidence est estimée à plus de 100 millions cas par an. Depuis 30 ans, l'aire de distribution géographique du virus ainsi que du principal vecteur (*Aedes aegypti*) s'est considérablement étendue en particulier dans les régions tropicales et subtropicales, [1,2]. De ce fait, les voyageurs arrivant de ces régions sont la principale source d'importation de cette maladie dans les pays qui y en sont indemnes [3,4]. Cette expansion considérable de l'*Aedes albopictus* dans de nombreuses régions tempérées et l'importation permanente de la maladie demeurent préoccupantes dans la mesure où ne peut être exclue la possibilité de transmission secondaire locale dans ces pays tempérés comme ce fut le cas avec le Chikungunya en 2007 dans le Nord de l'Italie [5]. Pour ces raisons, en particulier la confirmation de la présence de l'*Aedes albopictus* sur le territoire français (essentiellement dans les départements du pourtour méditerranéen) a conduit les autorités sanitaires nationales à inscrire cette maladie sur la liste à déclaration obligatoire en 2006.

Avant cette mise en place de la déclaration obligatoire de la dengue, les données relatives aux cas importés étaient essentiellement rapportées par le Centre national de référence (CNR) des arbovirus. Ces données du CNR concernaient essentiellement les caractéristiques épidémiologiques et virologiques. En conséquence, il demeurait important d'explorer de façon complémentaire les autres aspects de ces cas.

Dans cette étude, nous avons cherché à documenter le nombre de cas importés de dengue, de janvier 2000 à décembre 2007, pris en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, en consultation ou en hospitalisation, d'analyser leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que leurs modalités de prise en charge.

## 2 Matériels et méthodes

La période sur laquelle porte l'étude, de janvier 2000 à décembre 2007, avait notamment pour but de prolonger au niveau local le travail de surveillance qui a été conduit par le groupe Infectio-SUD-France de 1994 à 1999 [6-8]. Sur cette période tous les cas de dengue diagnostiqués ont été recherchés à partir des examens de virologie demandés par le laboratoire du CHU de Bordeaux :

- des tests ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) effectués au CHU de Bordeaux, en IgM et/ou en IgG, avant fin 2002, rendus avec interprétation, sans la valeur de la densité optique (DO),
- des tests rapides effectués au CHU de Bordeaux sur des bandelettes réactives Panbio® en IgM et/ou en IgG, à partir de mai 2002,
- des tests ELISA effectués par le centre de référence national (CNR) sur les arboviroses et des fièvres hémorragiques virales de l'Institut Pasteur à Lyon, depuis mai 2002, en IgM et/ou en IgG, avec les DO chiffrées et interprétées, des PCR dengue.

Les seuils de positivité étaient variables d'une méthode à l'autre et entre les laboratoires. En conséquence, seule la positivité en fonction des données du fabricant étaient pris en compte.

Tous les dossiers repérés dans la base du service ont été recherchés pour être consultés. Seuls ont été retenus comme cas confirmés les dossiers avec au moins une sérologie positive en IgM, ou une séroconversion en IgG et/ou en IgM avec des signes cliniques compatibles, ou une PCR dengue positive. Les dossiers avec sérologie positive pour la dengue et de paludisme associé ont été exclus en absence de PCR de dengue effectué, compte tenu de ses faibles performances des tests de dengue dans cette situation [9].

### **3 Résultats**

Au total 57 personnes répondaient à la définition de cas de dengue d'importation ont été diagnostiquées au CHU de Bordeaux pendant la période de janvier 2000 au décembre 2007. Il s'agissait de 25 hommes (44%) et de 32 femmes (56%) soit un sexe-ratio H/F de 0,78. L'âge moyen ( $\pm$  écart type) des cas était de  $38,8 \pm 15$  ans (médiane: 35 ans; extrêmes: 10-67 ans).

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1.

La zone de provenance des voyageurs était très variable. Nous avons observé trois périodes où plus de cas ont été décrits, correspondant aux épidémies qui ont sévi aux Antilles (2001) et en Polynésie Française (2005 et 2007). Au niveau de la saisonnalité, les importations de dengue sont plus fréquentes dans le dernier trimestre de certaines années pour les voyageurs de retour des Antilles ; les cas de retour de Polynésie Française ne présentent pas de saisonnalité.

Les cas de paludisme ont été exclus, compte tenu de faible valeur prédictive positive de technique utilisé pour pouvoir confirmer une co-infection dengue et paludisme. Nous avons retenu 6 cas de co-infections : 2 toxocaroses, 1 yersiniose avec rhumatisme réactionnel, 1 amibiase, 1 larva migrans cutanée et 1 voyageur co-infecté par le VIH et l'hépatite C.

La recherche de paludisme n'a pas été effectuée dans 17 dossiers (7 hommes et 10 femmes) dont 4 cas revenait de zones impaludées (2 cas de pays de groupe 2 et 2 cas de pays de groupe 3).

La vaccination de fièvre jaune a été documentée chez 15 personnes. Dans 7 cas elle était à jour pour la zone visitée et dans 1 cas elle n'a pas été effectuée pour un voyage en zone d'endémie (Kenya).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et modalités d'exposition des cas de dengue d'importation identifiés (N= 57), CHU de Bordeaux, janvier 2000-décembre 2007.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Sexe masculin</b>	25 (44)
<b>Age, années</b>	
<18	3 (5,3)
19 - 44	31(54,4)
45 – 54	11 (19,3)
55 – 64	11 (19,3)
≥ 65	1 (1,7)
<b>Age [moyenne± Ecart-typel], années</b>	39 ± 15
<b>Originaire de zone endémie</b>	6 (11)
<b>Durée du séjour [moyenne± Ecart-typel], jours</b>	26 (±19)
<b>Apparition des premiers signes</b>	
Pendant le voyage	21 (37)
<5jours après	26 (46)
≥5jours après	10 (17)
<b>Motif de séjour</b>	
Tourisme	39 (68)
Professionnel	11 (19)
Autre	7 (13)
<b>Zone visitée</b>	
Asie	18 (32)
Caraïbes	13 (23)
Amérique du Sud	8 (14)
Afrique	10 (17)
Polynésie	8 (14)
<b>Statut vaccinal fièvre jaune</b>	
A jour	10 (17)
Non effectué	5 (9)
Non documenté	42 (74)

Dans la majorité des cas (96,5%) la fièvre était le premier signe de la maladie. Dans 2 cas nous n'avons pas trouvé de notion de fièvre. La température maximale chez 11 cas était comprise entre 39°C et 40°C et dans 20 cas, elle était  $\geq 40^\circ\text{C}$  pour les cas documentés (fièvre maximale non documentée dans 26 cas). Les caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 2.

La majorité des cas (56/57) ont présenté la forme classique de la dengue (DF). Un cas été observé avec une forme de la fièvre dengue hémorragique (DHF) grades II au retour de Myanmar (Birmanie) en 2007.

Les dossiers des cas présentant de manifestations compatibles avec une dengue au retour de voyages avec de documentation biologique incomplet on été classés dans la forme *dengue-like*, leurs caractéristiques n'étaient pas incluses dans cette étude.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques et principaux symptômes observés chez 57 cas de dengue d'importation diagnostiquée au CHU de Bordeaux de janvier 2000 à décembre 2007

<b>Symptômes</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Fièvre</b>	55 (96,5)
<b>Énanthème</b>	4 (7)
<b>Exanthème</b>	30 (52,6)
<b>Signes hémorragiques</b>	11 (19,3)
gingivorragie	2 (3,5)
épistaxis	5 (8,8)
autres	4 (7)
<b>Douleur orbitaires</b>	15 (26,3)
<b>Prurit</b>	8 (14)
<b>Adénopathies</b>	7 (12,3)
<b>Nausée</b>	15 (26,3)
<b>Vomissement</b>	13 (22,8)
<b>Arthralgies</b>	27 (47,4)
<b>Asthénie</b>	38 (66,70)
<b>Céphalée</b>	42 (73,7)
<b>Myalgies</b>	34 (59,6)
<b>Anorexie</b>	12 (21)

Les thrombopénies, neutropénies, lymphopénies et cytolyses hépatiques étaient très fréquentes. Les caractéristiques biologiques sont présentées dans Tableau 3.

Tableau 3 : Les paramètres biologiques de 57 cas de dengue d'importation diagnostiquée au CHU de Bordeaux de janvier 2000 à décembre 2007

<b>Paramètres biologiques</b>	<b>Résultat (effectif) n (%)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Valeurs de références</b>
<b>Leucocytes (10<sup>3</sup>/L)</b>	55 (96)	1500	11500	4454,91	2550,73	4000 – 10000
<b>PNN (10<sup>3</sup>/L)</b>	52 (91)	240	6710	2311,29	1527,57	2500 – 7500
<b>PN éosinophiles (10<sup>3</sup>/L)</b>	42 (74)	0	700	116,43	141,25	0 – 700
<b>Lymphocytes (10<sup>3</sup>/L)</b>	51 (89)	270	4313	1451,41	916,17	1500 – 4000
<b>Monocytes (10<sup>3</sup>/L)</b>	44 (77)	50	1640	467,48	286,98	200 – 1000
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	53 (93)	10,7	17,3	13,95	1,43	12 – 16
<b>Hématocrite (%)</b>	46 (81)	33,3	50,2	41,11	4,22	37 – 52
<b>Plaquettes (10<sup>3</sup>/L)</b>	57 (100)	33000	466000	164719,30	101029,50	140000 – 450000
<b>ASAT (UI/L)</b>	51 (89)	14	322	71,14	70,94	0 – 40
<b>ALAT (UI/L)</b>	51 (89)	14	284	60,24	56,72	0 – 65
<b>LDH (UI/L)</b>	31 (54)	43	504	264,42	117,34	0 – 192
<b>CPK (UI/L)</b>	29 (51)	36	3154	324,62	596,87	0 – 170
<b>Créatinine (mmol/L)</b>	40 (70)	34	236	80,05	31,62	62 – 124
<b>CRP (mg/L)</b>	47 (82)	0	62	8,60	12,22	0 – 10

PNN, polynucléaires neutrophiles; PN, polynucléaires; ASAT, aspartate aminotransférase; ALAT, alanine aminotransférase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, créatinine phosphokinase; CRP, C-réactive protéine

## 4 Discussion

Nos résultats sont en accord avec ceux de nombreuses études d'observation en ce qui concerne les caractéristiques clinico-biologiques des cas [10-14]. Elle montre également les difficultés d'avoir un diagnostic fiable de dengue importée dans une zone non endémique mais potentiellement à risque. Notre biais principal est le risque d'erreur diagnostique possible : réactivité croisée avec les autres arboviroses, et d'autres maladies infectieuses, le manque de spécificité des tests rapides pour les zones non endémiques [15-17]. Plusieurs techniques de sérologie ont été effectuées pendant cette période, avec des résultats parfois discordants. Dans cette étude seulement un cas est confirmé par PCR.

Seul, un cas de DHF a été retrouvé. Cela souligne la nécessité de rester vigilant par rapport à ce diagnostic, malgré la rareté des descriptions de DHF chez le voyageur [18-21]. Cette observation étant en effet cohérent avec la physiopathologie de ces formes dans la mesure la probabilité élevée de ces formes est plus souvent associée aux infections séquentielles en particulier chez les enfants vivant en zone d'endémie.

Nos résultats confirment que la dengue d'importation pose un problème important de diagnostic chez les voyageurs au retour en raison de la moindre sensibilisation des soignants à cette problématique par rapport au paludisme qui a été recherché chez la plupart des cas.

Il existe un parallèle important avec la situation épidémique dans les DOM-TOM et l'importation de leurs pathologies en métropole. Dans certaines zones de France métropolitaine il existe un risque potentiel de circulation de virus de la dengue autour d'une personne en phase virémique. La présence d'*Aedes albopictus*, qui a déjà été impliqué dans la transmission en milieu urbain, a déjà été décrite dans les régions de Sud de la France et dans 12 pays d'Europe [14,22].

L'existence de ce risque potentiel implique une surveillance renforcée dans la détection et la gestion des cas d'importation.

Le faible taux de vaccination anti-amaril dans notre étude suggère que les voyageurs se rendant dans les pays de zones d'endémie de dengue semblent avoir peu consulté avant leur voyage.

## **5 CONCLUSION**

Cette étude suggère un risque non négligeable d'importation de la dengue par les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie. Elle rapporte également une faible couverture vaccinale vis-à-vis de la fièvre jaune transmise par les mêmes moustiques vecteurs. Bien que la majorité aient été acquis dans des pays de non co-circulation de ces deux, il demeure important d'être vigilant à ce risque et de sensibiliser les médecins de ville sur cette problématique et de renforcer leurs liens avec les services de médecine des voyages.

## 6 *Références bibliographiques*

1. Strobel M, Lamaury I. Fièvre dengue : mise au point. *Rev Med Interne* 2001;22:638-47.
2. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007 Nov 10;370(9599):1644-52.
3. Calisher CH. Persistent emergence of dengue. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):738-9.
4. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am*. 2008;92(6):1377-90.
5. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M et al.. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*. 2007;370(9602):1840-6.
6. Badiaga S, Delmont J, Brouqui P, Janbon F, Durant J, Bosseray A et al.. Dengue importée : étude de 44 cas observés de 1994 à 1997 dans 9 centres hospitaliers universitaires. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47(5):539-42.
7. Badiaga S, Barrau K, Brouqui P, Durant J, Malvy D, Janbon F et al.. Imported Dengue in French University Hospitals: a 6-year survey. *J Travel Med* 2003;10(5):286-9.
8. Barrau K, Badiaga S, Brouqui P, Durant J, Malvy D, Janbon F et al. Dengue d'importation observée dans les centres hospitaliers universitaires du Sud de la France 1994-1999. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2001;3:9-11
9. Charrel RN, de Lamballerie X. Low specificity of an immunochromatographic serological assay for diagnosis of dengue Fever in travelers returning with malaria. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(6):1400.
10. Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenisch C. Imported dengue fever in Austria 1990-2005. *Travel Med Infect Dis* 2006;4(6):319-323.
11. Itoda I, Masuda G, Suganuma A, Imamura A, Ajisawa A, Yamada K et al. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *Am Journal of Trop Med Hyg* 2006;75(3):470-474.
12. Chuang VW, Wong TY, Leung YH, Ma ES, Law YL, Tsang OT, et al..Review of dengue cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J* 2008;14(3):170-7.
13. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, et al. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1081-8.

14. Tarantola A, Quatresous I, Ledrans M, Lassel L, Krastinova E, Cordel H et al. Dengue d'importation diagnostiqué en France métropolitaine, janvier 2001-décembre 2006. *Med Mal Infect.* 2009;39(1):41-7.
15. Blacksell SD, Mammen MP Jr, Thongpaseuth S, Gibbons RV, Jarman RG, Jenjaroen K et al. Evaluation of the Panbio dengue virus nonstructural 1 antigen detection and immunoglobulin M antibody enzyme-linked immunosorbent assays for the diagnosis of acute dengue infections in Laos. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60(1):43-9.
16. Blacksell SD, Newton PN, Bell D, Kelley J, Mammen MP Jr, Vaughn DW et al. The comparative accuracy of 8 commercial rapid immunochromatographic assays for the diagnosis of acute dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1127-1134.
17. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):436-40.
18. Wilder-Smith A, Tambyah PA. Severe dengue virus infection in travelers. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1081-3.
19. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med.* 2005;353(9):924-32.
20. Huhtamo E, Vuorinen S, Uzcátegui NY, Vapalahti O, Haapasalo H, Lumio J. Fatal dengue virus infection in a Finnish traveler. *J Clin Virol.* 2006;37(4):323-6.
21. Jensenius M, Berild D, Ormaasen V, Maehlen J, Lindegren G, Falk KI. Fatal subarachnoidal haemorrhage in a Norwegian traveller with dengue virus infection. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(3):272-4.
22. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol.* 2004;18(3):215-27.