

Apports de l'épidémie de dengue survenue en Martinique en 2005 dans la compréhension de la physiopathologie

HOCHEDÉZ P., PIERRE-FRANÇOIS S., CABIE A., CESAIRE R., THOMAS L.

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier
Universitaire de Fort de France, Martinique

Dengue

- Arbovirose la plus répandue dans le monde (25 000 décès/an)
- Manifestations cliniques
 - fièvre dengue classique (FD)
 - Dengues sévères
 - formes hémorragiques +/- choc (DHF +/- DSS)
 - formes viscérales sévères (hors critères de gravité OMS)
- Au décours d'une infection par l'un des 4 sérotypes (DENV-1 à DENV-4):
 - immunité durable contre ce sérotype
 - infections ultérieures (secondaires): risque de DHF/DSS
- Les formes hémorragiques (DHF +/- DSS) rapportées initialement en Asie du sud Est puis largement décrites en Amérique latine et dans les Caraïbes

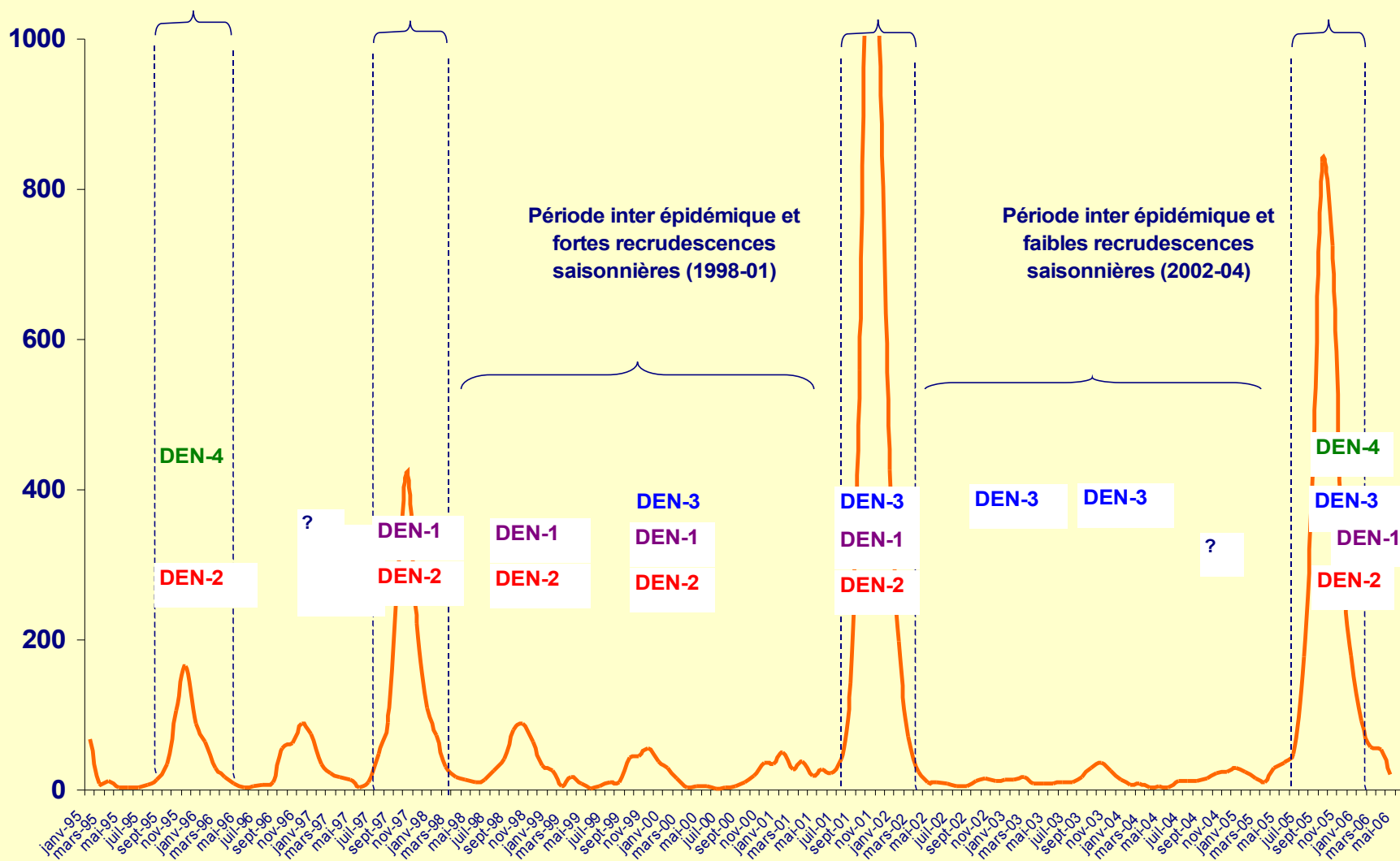
Dengue dans la région Caraïbe

- Caraïbes
 - Cuba 1977: DENV-1
 - Cuba 1981: DENV-2 et 10 000 DHF/DSS
- Martinique
 - Premiers cas de FDH en 1994
 - Circulation selon un mode endémo-épidémique, recrudescence saisonnière variable selon les années. Apparition en début de saison des pluies (juin-sept)
 - Durant 10 ans, 4 épidémies avec cas de FDH se sont succédées :
 - 1995 : DENV-2 et DENV-4
 - 1997 : DENV-1
 - 2001 : DENV-3
 - 2005 : DENV-2 et DENV-4 (14 500 cas estimés)
 - Persistance DENV-2 et réapparition DENV-4 après 9 ans d'absence

Périodes Epidémiques (1995-96 et 1997-98)

Période Epidémique (2001-02)

Période Epidémique (2005)



Physiopathologie

complexe et multifactorielle

- Principales hypothèses: liée sérotype viral, à la réponse immunitaire et à l'hôte
- L'existence dans une région donnée d'une hyperendémicité avec de multiples sérotypes est considérée comme un facteur majeur associé à la survenue de formes sévères
- Epidémie Martinique 2004-2005
 - cocirculation des virus DENV-2 et DENV-4
 - formes inhabituelles selon la classification OMS
- Lien entre l'évolution clinique vers une forme sévère et le sérotype viral, le statut immunitaire et la charge virale ?

Méthodologie: formes cliniques

- Un suivi prospectif clinique, biologique et virologique chez 146 patients adultes pris en charge aux urgences du CHU de Fort-de-France (juin 05-avril 06)
- Les formes cliniques (classées rétrospectivement)
 - dengue classique
 - dengue sévère :
 - DHF/DSS:
 - critères OMS
 - Hémorragies internes, fuite plasmatiques, thrombopénie < 50 000 et choc
 - Atypiques
 - pas de critères DHF/DSS
 - un parmi : encéphalopathie, hypotension symptomatique, déshydratation, désordres électrolytiques, cytolyse hépatique (> 10N), rhabdomyolyse (20N), élévation troponine (>1µg/l)

Méthodologie

➤ Tests virologiques

- Diagnostic confirmé: RT-PCR et/ou détection d'IgM anti-dengue.
- Diagnostic de dengue secondaire: détection d'IgG capture ou IgG ELISA positifs / Sérum collecté dans les 7 premiers jours
- Évaluation de la virémie et du sérotype: RT-PCR

➤ L'évolution clinique a été étudiée selon

- le sérotype (DENV-2 ou DENV-4),
- le caractère primaire ou secondaire
- la charge virale

Résultats

- 146 patients (âge médian 35 ans ; femmes 57%)
- Manifestations cliniques
 - Fièvre dengue classique: 91 patients (62.3%)
 - DHF/DSS : 32 (21.9%)
 - manifestations viscérales atypiques : 23 (15.8%)
 - hypotension orthostatique symptomatique: 11
 - hépatite: 6
 - rhabdomyolyse: 3
 - encéphalopathie: 5
 - myocardite: 1
 - péricardite: 1
- Sérotypes diagnostiqués (110 patients par RT-PCR)
 - DENV-4 : 64 patients
 - DENV-2 : 39 patients
 - DENV-3 : 6 patients
 - DENV-1 : 1 patient
- Dengue secondaire chez 39 patients (33.3%)

Comparaison des dengues primaires et secondaires

data à l'admission/évolution

	Infections primaires (n=78)	Infections secondaires (n=38)	p
Plaquettes (x10 ⁹ /l)	168	82	<0.001
ASAT (U/l)	30.5	130	<0.001
ALAT (U/l)	19	78	<0.001
CK	153	200	NS
TCA (s)	37	41.5	0.001
Charge virale (x10 ³ PFU/ml)	10.7	2.5	NS
Dengue classique (%)	61(78.2)	13 (33.3)	<0.001
DHF/DSS (%)	4 (5.1)	16 (41.1)	<0.001
Manifestations atypiques(%)	13 (16.7)	10 (25.6)	NS
Hospitalisations (%)	29 (37.2)	26 (66.7)	0.003

Comparaison des dengues primaires DEN-2 et DEN-4

data à l'admission/évolution

	DEN-2 (n=17)	DEN-4 (n=52)	p
Plaquettes (x10 ⁹ /l)	163	170	NS
ASAT (U/l)	39	26.5	0.011
ALAT (U/l)	20	18	NS
CK	347	116	0.008
TCA (s)	37	37	NS
Charge virale (x10 ³ PFU/ml)	180	5.3	0.003
Dengue classique (%)	11 (64.7)	45 (86.5)	NS
DHF/DSS (%)	1 (5.8)	3 (5.8)	NS
Manifestations atypiques(%)	5 (29.4)	4 (7.7)	0.035
Hospitalisations (%)	6 (35.3)	17 (32.8)	nS

4 décès

- Infections secondaires uniquement
- Patients antérieurement sains
- Présentations atypiques
 - hémorragie méningée (DENV-2)
 - hépatite fulminante (DENV-2)
 - cholécystite gangreneuse (DENV-2)
 - myocardite compliquée de choc cardiogénique
- Effet combiné de l'infection par DENV-2 et 2° épisode de dengue

Caractéristiques cliniques et biologiques

associées indépendamment au sérotype et/ou statut immun (n=95)

	DENV-2 (n=36) OR [IC 95%] (p)	Dengue secondaire (n=26) OR [IC 95%] (p)
Signes gastro-intestinaux	2.6 [1-7.2] (0.05)	1.7 [0.5-5.9] (0.38)
Toux	0.6 [0.2-2.1] (0.43)	11.7 [2.5-55] (0.002)
Plaquettes < 100x10 ⁹ /l	1.3 [0.3-9.7] (0.73)	11.7 [1.7-83.3] (0.013)
ASAT > 45 U/l	2.5 [0.8-7.6] (0.11)	12.2 [2.9-52.6] (<0.001)
ALAT > 34 U/l	1.4 [0.5-4.3] (0.56)	5.7 [1.4-22.8] (0.013)
CK > 163 U/L	4.5 [1.3-15.6] (0.018)	1.5 [0.3-6.9] (0.64)
TCA > 38 sec	2.3 [0.8-6.5] (0.12)	4.8 [1.3-17.9] (0.018)
Charge virale (x10 ³ PFU/ml)	10 [2.4-42.9] (0.002)	0.6 [0.1-2.9] (0.56)
DHF/DSS	1.7 [0.4-8.1] (0.49)	10.7 [1.7-67.5] (0.012)
Manifestations atypiques	4.5 [1.2-17.2] (0.029)	1.2 [0.3-6.1] (0.78)

Physiopathologie

- 1) Lien virémie - sévérité de la maladie non systématique
 - infection par DENV-2, élévation des transaminases, manifestations de dengue hémorragique chez les patients se présentant après 3 jours d'évolution.
 - la diminution retardée de la CV pourrait être corrélée au cours des dengues secondaires à une réponse immunitaire inappropriée

- 2) Association entre DHF/DSS et infection secondaire indépendante du sérotype

- 4) Association entre complications atypiques et DEN-2 indépendante du type de réponse anticorps

Conclusion

- DHF/DSS et complications atypiques correspondent à des processus physiopathologiques différents

- Des études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires

Remerciements

- CHU de Fort-de-France
 - Service des Urgences
 - Laurent Thomas
 - Sylvie Carmes
 - Victor Moravie
 - Jean-Robert Longhi
 - Stéphane Kaidomar
 - Robert Vignes
 - Paul-Henry Chauvin
 - Sarah Schmitt
 - Mohamed Moulabi
 - Georges Comlan
 - Laboratoire de Virologie-Immunologie
 - Raymond Césaire
 - Jenny Martial
 - Gisèle Lagathu
 - Fatiha Najioullah
 - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
 - André Cabié
 - Sandrine Pierre-François
- CIRE Antilles - Guyane
 - Pascal Chaud
 - Philippe Quenel
- DSDS Martinique
 - Thierry Cardoso
- Centre National de Référence des Arbovirus, Cayenne
 - Philippe Dussart