

Dengue



Pr Eric Caumes
Maladies infectieuses
et tropicales
Hop Pitié-Salpêtrière
Paris, France

La dengue

- Arbovirose des zones tropicales et subtropicales
- En pleine expansion géographique en Asie, Pacifique, Amérique Centrale et du Sud
- Première cause d'hospitalisation de l'enfant dans le sud est asiatique
- Maladie ré-émergente (OMS, 1993)

Historique (1)

- 17^{ème} - 18^{ème} siècle: épidémies « dengue like » en Asie, Afrique, Amérique, Europe
- Philadelphie 1780 : 1^{ère} épidémie « authentique »
- Texas 1922: 500 000 cas
- Grèce 1927-28 : 1^{ère} épidémie confirmée
1 million de personnes infectées, 1000 décès
- Rôle d'*Aedes aegypti* démontré en 1907
- Isolement DEN-1 et DEN-2 : 1945

Historique (2)

- Manille 1953 et 1956: fièvre hémorragique chez l'enfant, fatale dans 10% des cas (choc)
- 1960: - isolement des virus DEN-3 et DEN-4
 - épidémies analogues dans d'autres pays d'Asie
- 1970: définition clinique de la dengue par l'OMS
 - dengue classique ou DF
 - dengue hémorragique ou DHF
- 1980: Extension DHF aux Caraïbes (Cuba 1981) puis Amérique

Le virus

- arbovirus, famille des *Flaviviridae*
- 4 sérotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4)
- immunité spécifique de type, pas d'immunité croisée

La dengue : maladie émergente

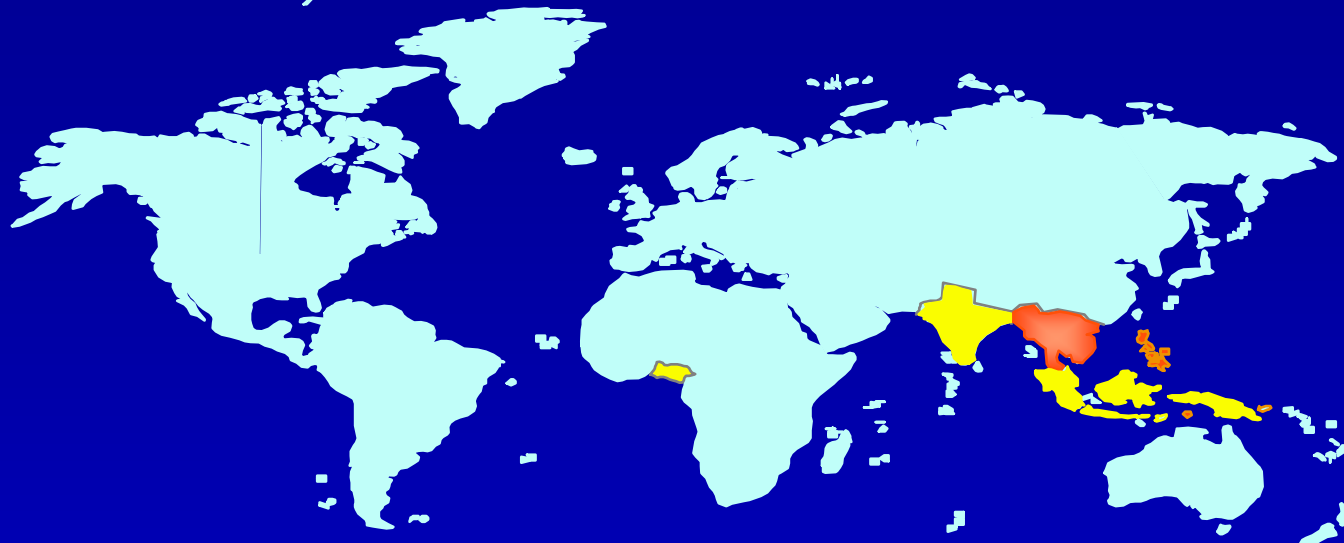
Estimation de l'OMS

(Rapport sur la Santé dans le Monde 1998)

- personnes exposées : 2 milliards
- infections : 100 millions
- décès : 100 000

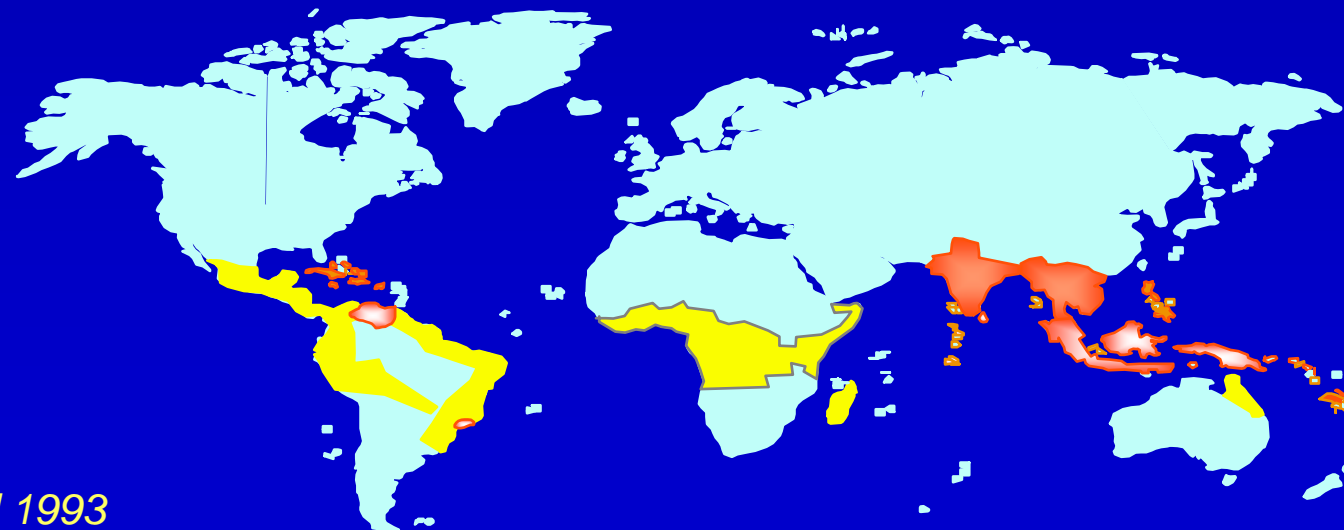
La dengue dans le monde

1960



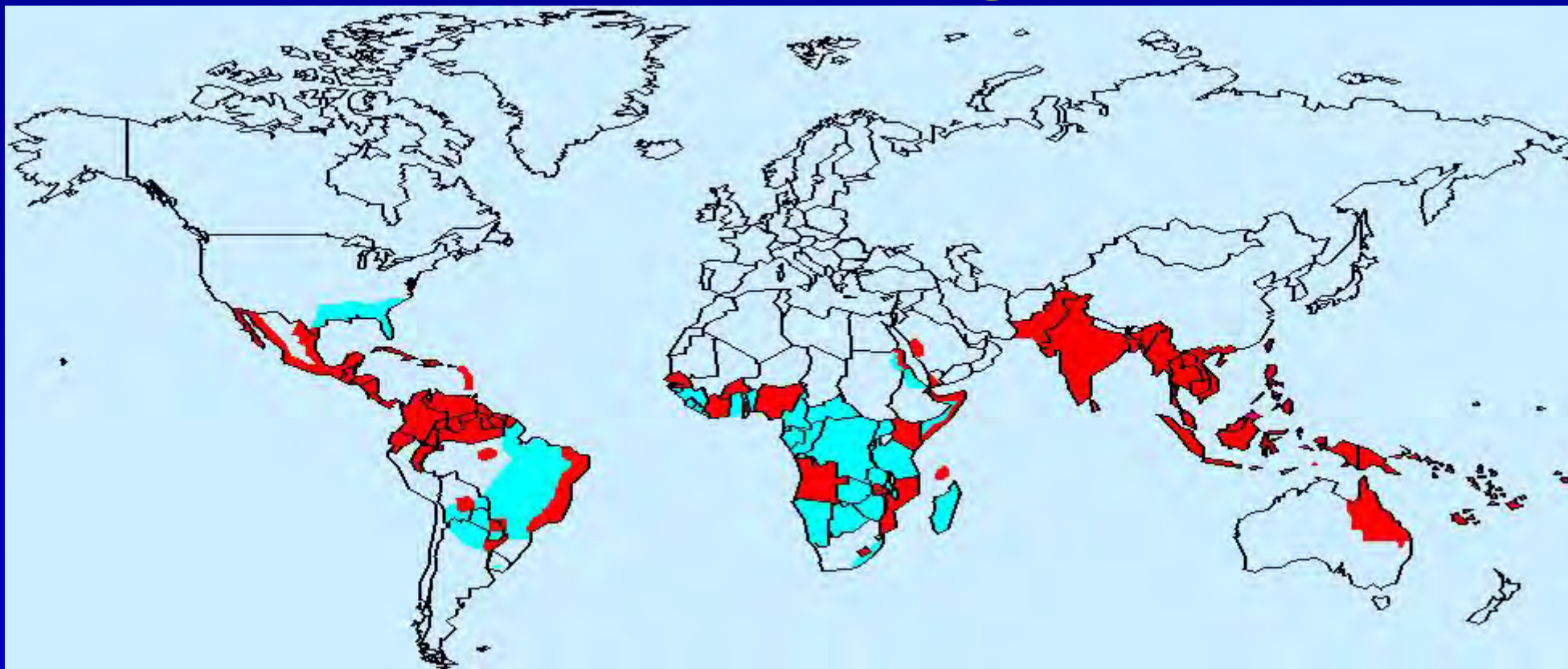
■ DF
■ DH

1990



D'après Halstead 1993

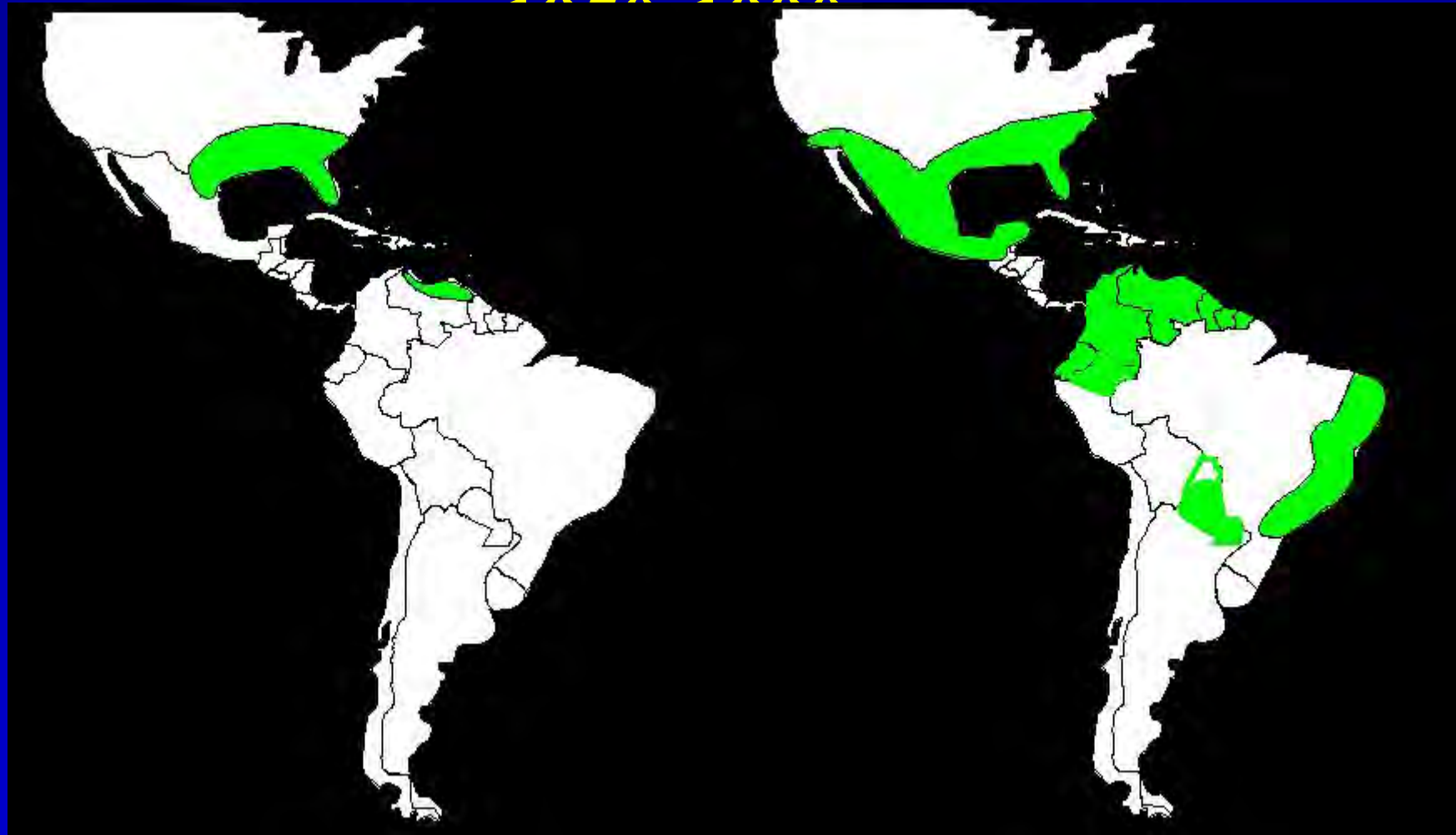
Distribution de la dengue en 1999



- Zones avec *Aedes aegypti*
- Zones avec *Aedes aegypti* et épidémies récentes

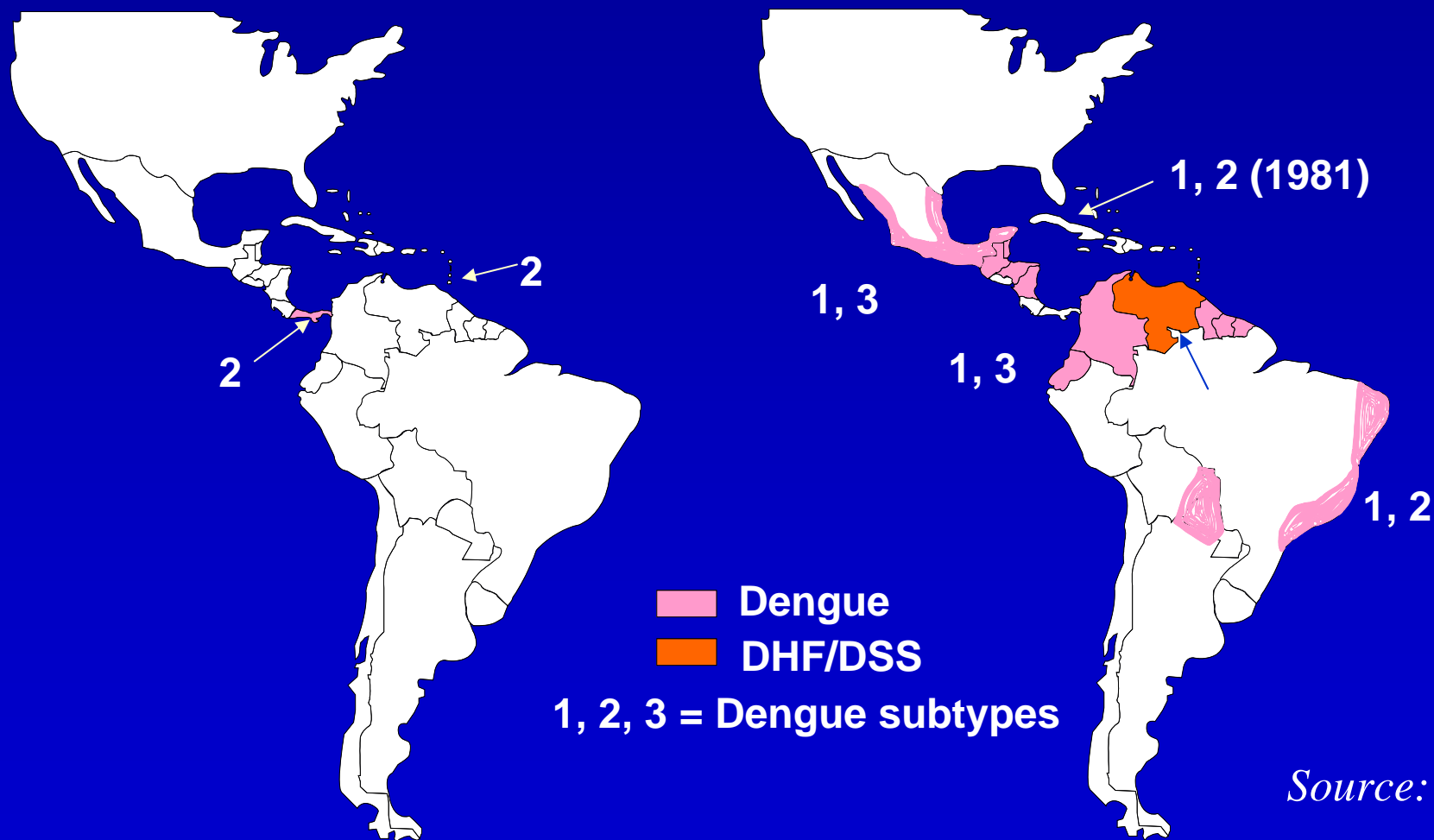
Source: CDC

Distribution of *Aedes aegypti* in the Americas

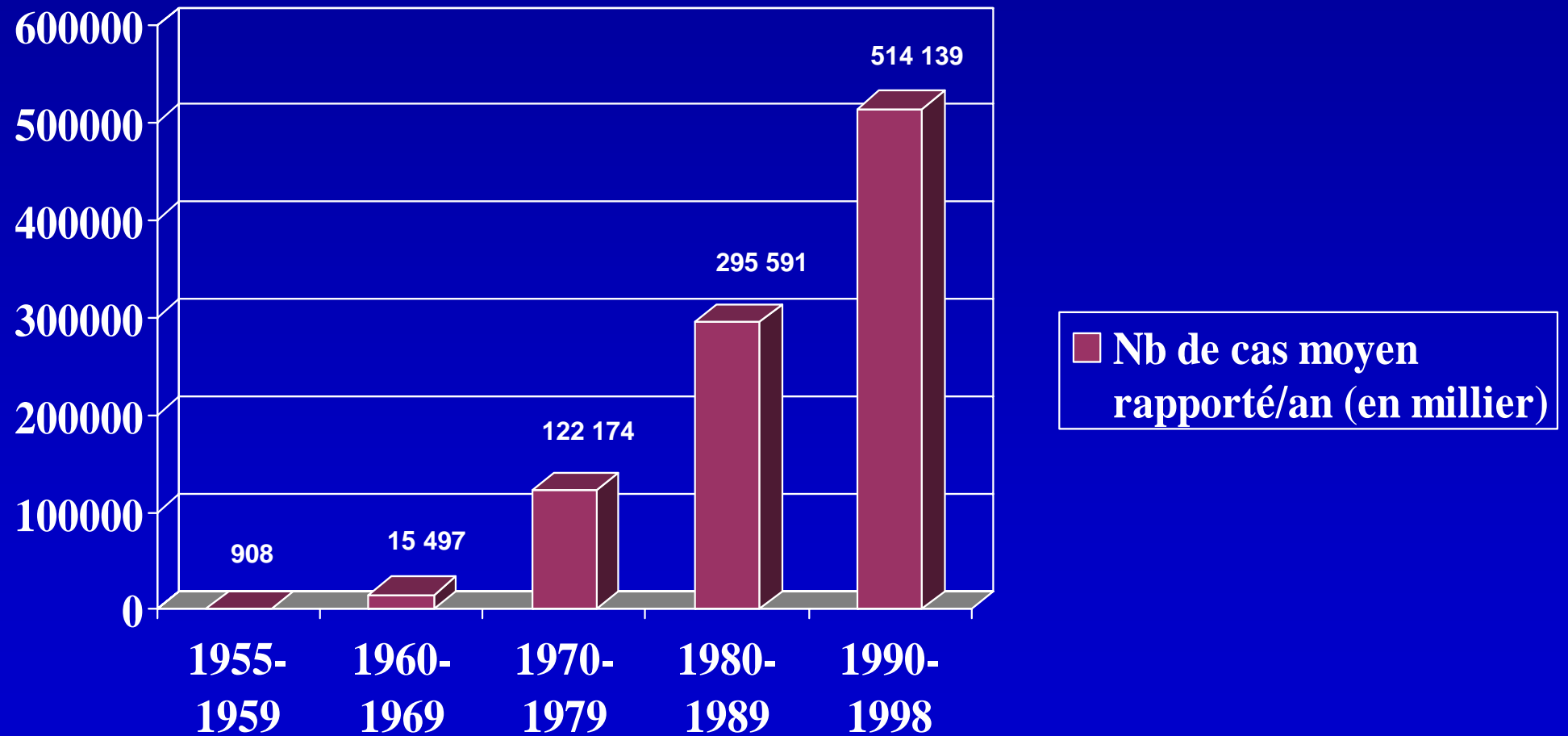


Source: CDC

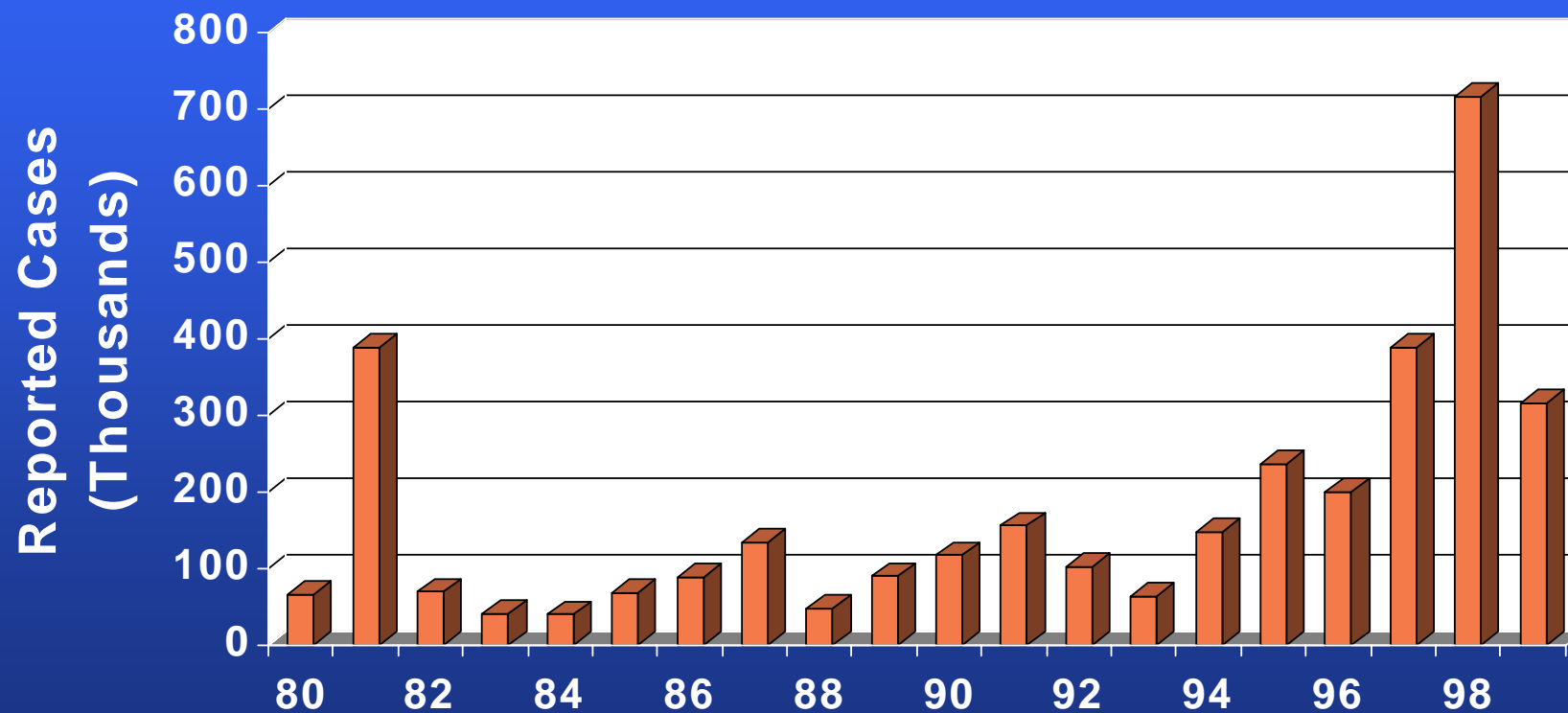
Distribution of Dengue and DHF / DSS in the Americas 1950-1990



Dengue/Dengue hémorragique, nombre de cas annuels rapportés à l'OMS de 1955 à 1998



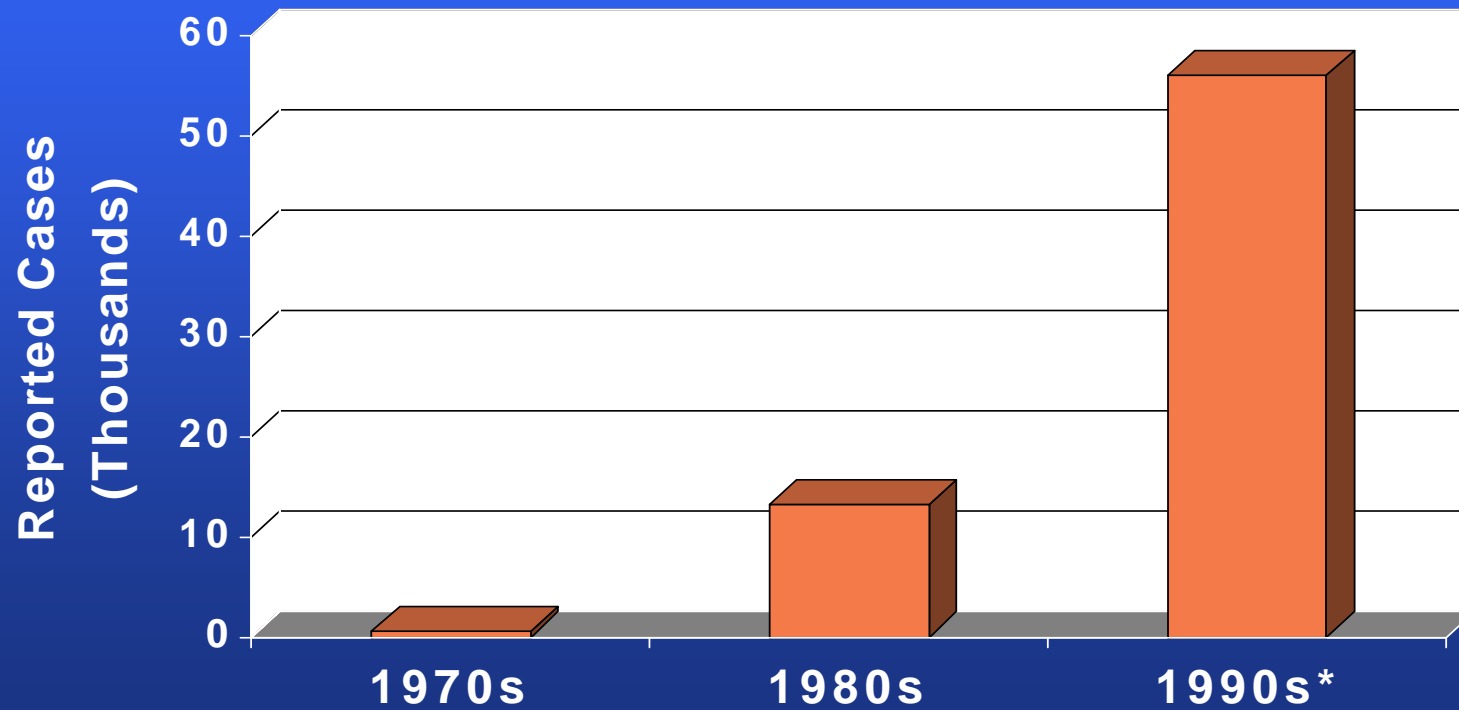
Reported Cases of Dengue in the Americas, 1980 - 1999



* Provisional data for 1999



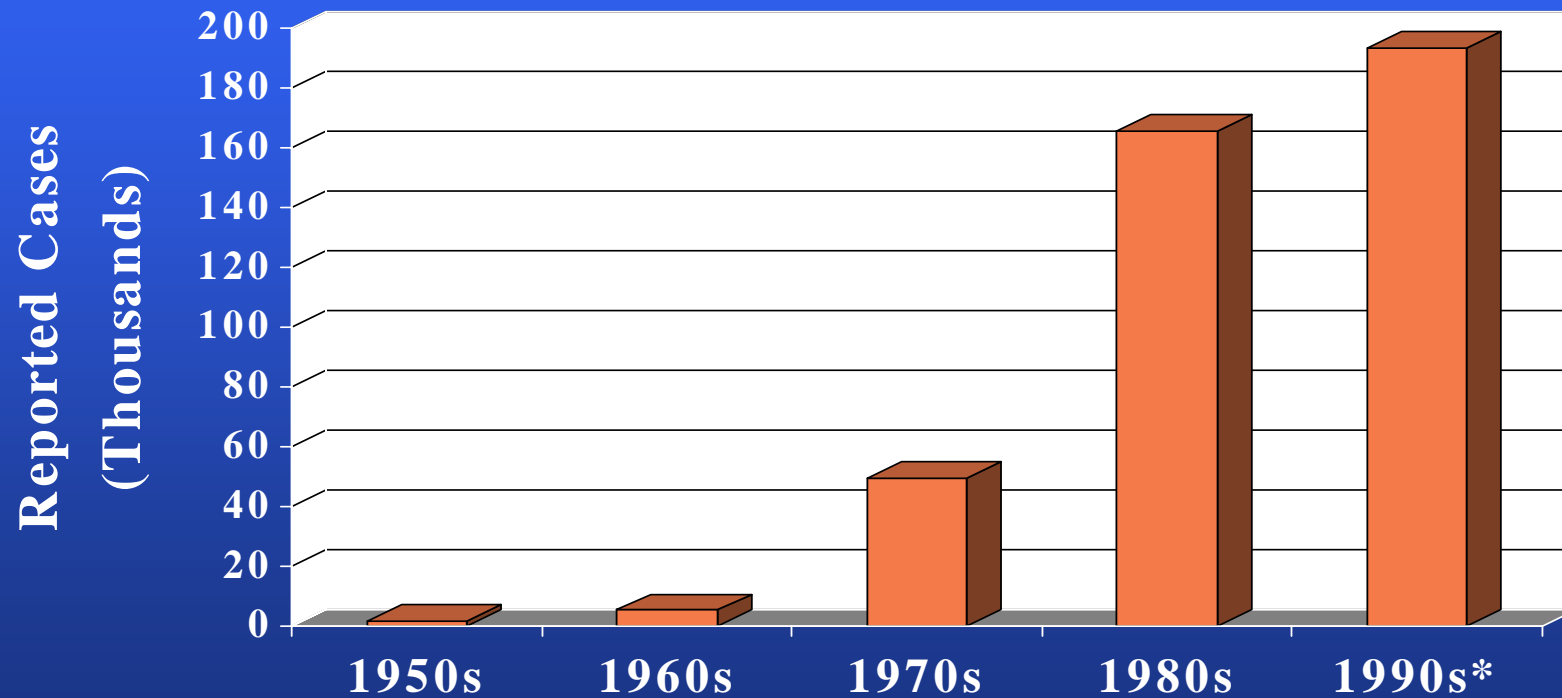
Reported Cases of DHF in the Americas, 1970 - 1999



* Provisional data through 1999



Mean Annual Number of DHF Cases Thailand, Indonesia and Vietnam, by Decade



* Provisional data through 1998



Epidémies de dengue: 2000 - 2002

Asie

- Thaïlande (100 000 cas à Bangkok)
- Vietnam, delta du Mekong: 30 000 cas, 60 décès
- Cambodge, Indonésie, Malaisie, Philippines, Bangladesh

Amérique Centrale et Caraïbes – DEN-3

- Martinique: 15 000 cas estimés, 6 décès
- Puerto Rico, Nicaragua, Costa Rica, Honduras, Salvador et Mexique
- Cuba: 1500 cas « notifiés » en 2001

Epidémies de dengue: 2000 - 2002

Amérique du Sud - DEN-3

- Brésil « épidémie historique »

2000: 240 000 cas et 3 décès

2001: 391 000 cas et 28 décès (Rio: 86 000 cas et 24 décès)

Mars 2002 : 318 000 cas, 59 décès (état de Rio: 105 000 cas et 29 décès vs 1991: 81 000 cas et 24 décès)

Problème politico-économique majeur

- Venezuela (40 000 cas en 2001), Pérou (20 000 cas)

- Chili, Equateur (DEN-2 et DEN-3): alerte en février 2002

Epidémies de dengue: 2000 - 2002

Pacifique - DEN-1

- Tahiti en janvier 2001

32 000 cas estimés (16.6/100 habitants), 2400 confirmations,
8 décès

Extension aux autres îles du Pacifique Sud

- Cook, Fidji, Salomon, Samoa, Nouvelle Calédonie, Australie

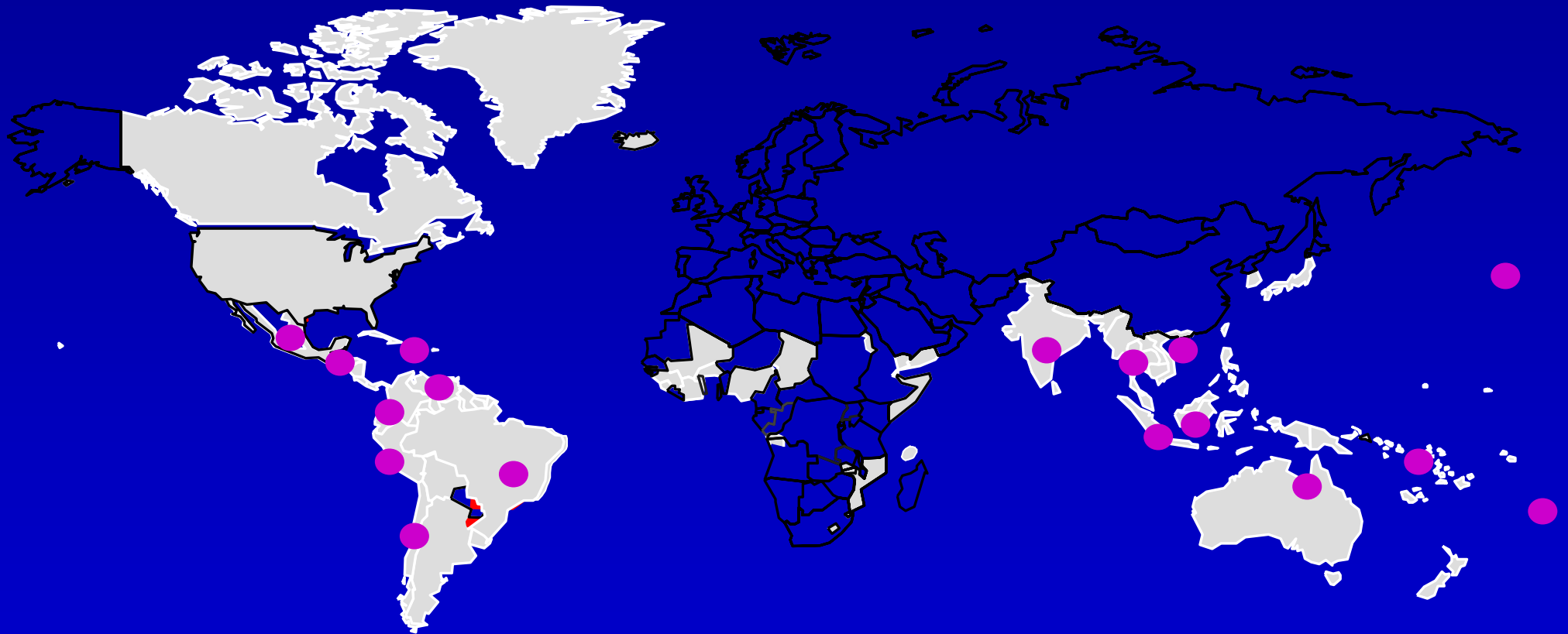
Extension dans le Pacifique Nord

- Hawaï, dernière épidémie en 1950 (éradication de *Ae. aegypti*)

1er cas en septembre 2001, 76 cas

absence d'*Ae. aegypti* mais présence d'*Ae. albopictus*

Dengue : épidémies 2000 - 2002



La dengue d'importation

- Augmentation du tourisme: 700 millions/an
- Dengue: arbovirose la plus fréquente chez les voyageurs
- Incidence réelle inconnue et sous estimée
 - médecins pas toujours familiers de cette infection
 - élimination du paludisme en priorité
 - peu d'études publiées

La dengue d'importation

- Problème de diagnostic car nombreux kits commerciaux
dispersion des laboratoires
- Eradication du principal vecteur (*Ae. aegypti*) dans le bassin méditerranéen, dans les années 50, mais apparition d'un autre vecteur compétent: *Ae. albopictus* (Italie, Albanie, France)

Cas de dengue rapportés en Europe: 1990-2000

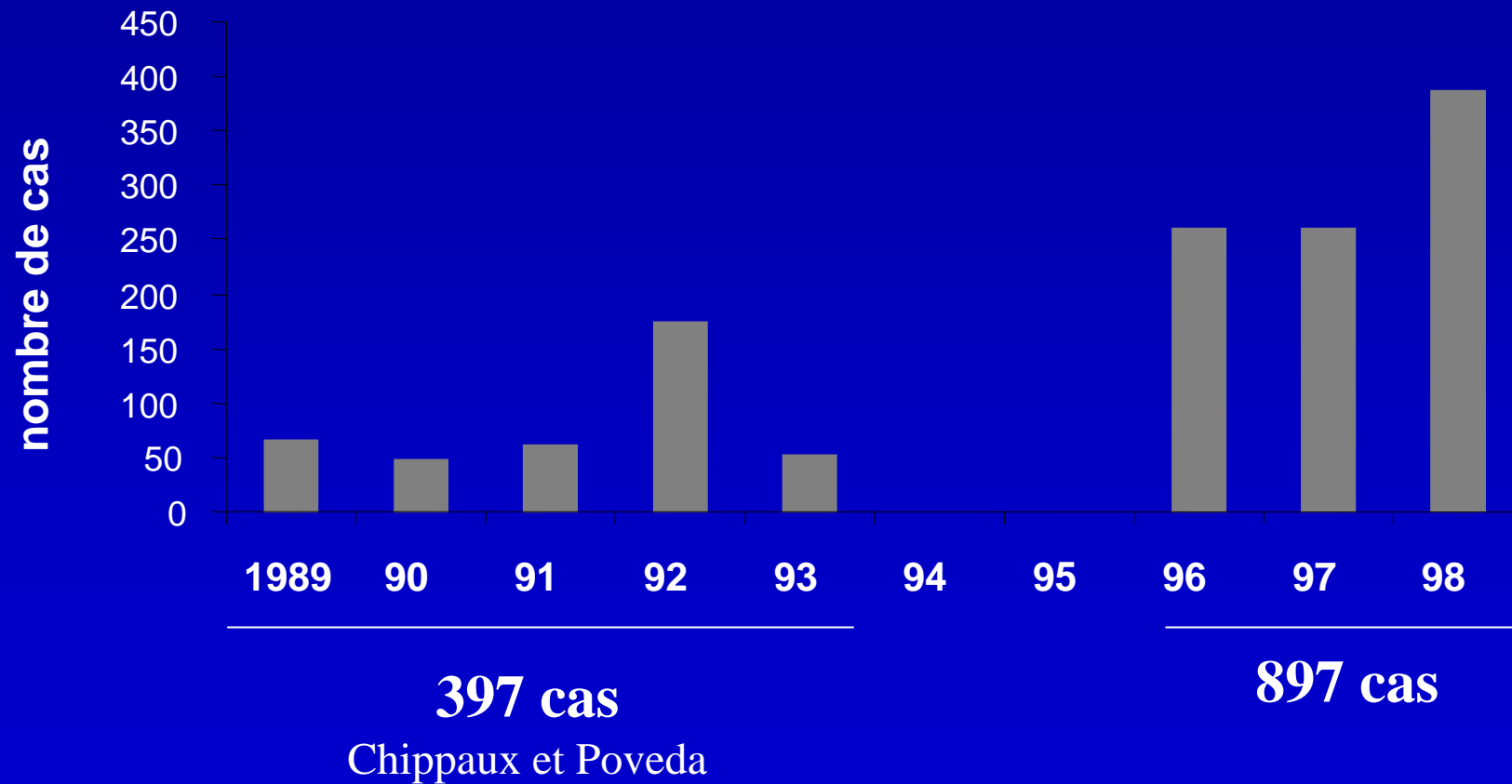
- Danemark: 44
- France: 1093
- Allemagne: 53 (un décès: encéphalite)
- Pays Bas: 35
- Norvège: 26
- Espagne: 81 (un décès: suicide)
- Suède: 17
- Suisse: 10
- Angleterre: 29

TropNetEurop

- ✓ Participants: 39 sites dans 13 pays:
- ✓ Coordination: Munich
- ✓ 51 000 patients /an
- ✓ Trois pathologies principales: malaria, schistosomiase, dengue
- ✓ Dengue 1999 – 2001
 - 283 cas (problème de la confirmation)
 - pas de décès ni de complications

Cases	1999	2000	2001
Reported	64	108	111
Confirmed			86 (77.5%)
Asia	16(25%)	9 (8.3%)	39 (35.1%)
India	10(15.6%)	29(26.9%)	25(22.5%)
America	20(31.3%)	30 (27.8%)	19(17.1%)
Africa	2 (3.1%)	6 (5.6%)	11(9.9%)
Caribbean	8 (12.5%)	23(21.3%)	10(9%)

La dengue d'importation en France 1989-1999



Etude prospective en 2000

- Nombre de cas: 103/3103 (3.3%)
- Sexe ratio: 0,84
- Age médian: 37 ans (1 à 87)
- 42% en Ile de France
- Demandes diagnostic: hôpital: 62, généralistes: 41

Lieu de contamination

Origine	Nbre de cas
Connus / total importés	89 / 103
AFRIQUE	19 (21%)
AMERIQUE	15 (17%)
ANTILLES-GUYANE	29 (33%)
ASIE	24 (27%)
OCEAN INDIEN	2 (2%)
PACIFIQUE	0

Données cliniques

Signes cliniques	Nbre de cas
Fièvre	92
Hémorragies modérées	13
Hémorragies sévères	3
Signes neurologiques modérés	45
Signes neurologiques sévères	2
surinfections	5
Exanthème	19

Données biologiques

Signes biologiques

Nbre de cas

Hématocrite (48)

augmentation > 20%

Leucocytes (73)

< 2500 mm³ (22%)

Plaquettes (77)

< 100 000 mm³ (32,5%)

Transaminases (59)

> 2N (30,5%)

> 5N (13,5%)

Infection par le virus de la dengue

Asymptomatique

Symptomatique

Fièvre
indifférenciée

Dengue (DF)

Dengue hémorragique (DHF)

Absence de choc

Choc (DSS)

Aspects cliniques

Asymptomatique :

proportion de cas inconnus (30% ?)

Symptomatique :

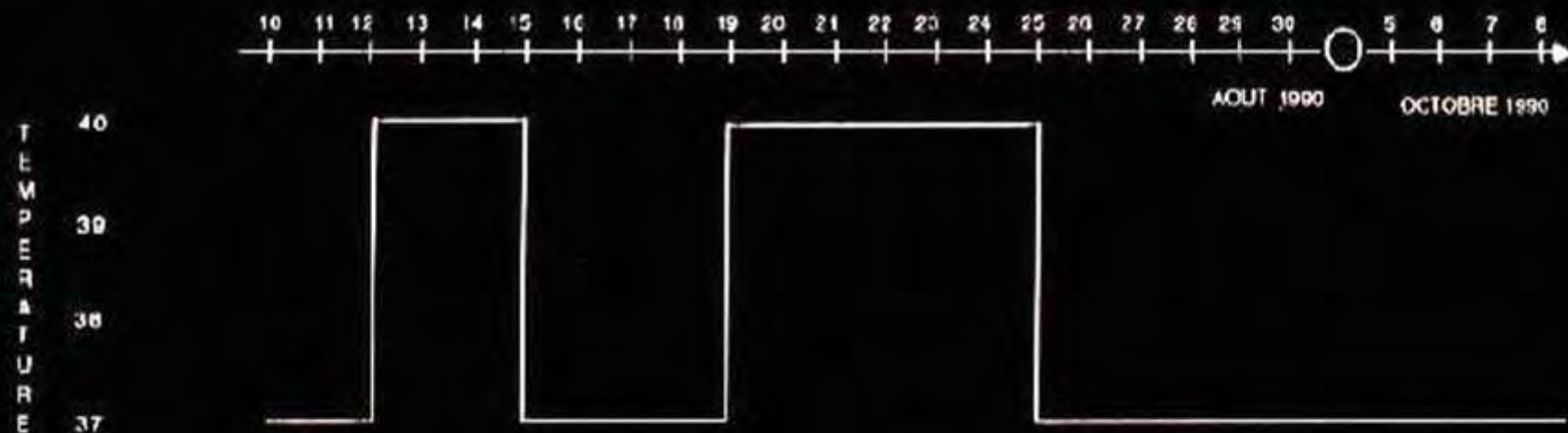
DF : Dengue classique (syndrome algo-fébrile banal)

DHF/DSS : Dengue hémorragique + syndrome de choc

La dengue classique (DF)

- fièvre d'apparition brutale
- hémorragies parfois associées
- guérison sans séquelles

FIGURE 3 : Melle Laurence B., 27 ans, retour d'Inde le 21/08/90



ERUPTION CUTANEE	0	+	++	+++	++	++	+	+	0
HEMATURIE						0	+	0	
ASTHME (25 jours)			++		++		+		-
MYALGIES			+		+		-		-
CONJONCTIVITE/PHARYNGITE			+/-		+/-		-/-		-/-
LEUCOCYTES (N = 4800-10000)			1760		2560		3200		N
HEMATOCRITE			N		N		N		N
PLAQUETTES (N=130000-450000)			72000		N		N		N
SGOT (N=10-45)			185		480		131		N
SGPT (N=5-45)			108		484		353		N
SEROLOGIE DENGUE			< C				> 1/80		> 1/80



La dengue hémorragique (DHF)

- **thrombopénie et hémococoncentration**
- **4 grades de sévérité (I à IV)**

Grade I : signe du lacet +

Grade II : saignements spontanés

Grade III : insuffisance circulatoire

Grade IV : pouls et tension imprenables

Grade III et IV = DSS

Diagnostic de la Dengue hémorragique

Fièvre

Hémorragies

Thrombopénie

Hémoconcentration

$\leq 100\ 000$

augmentation $\geq 20\%$

DHF

DSS

- grade I: Tourniquet test +
- grade II: saignements spontanés
- grade III: atteinte circulatoire
(hypotension, pouls rapide)
- grade IV: choc profond

Complications

- Neurologique: syndrome cérébelleux, méningite
- Infectieux: choc septique, otite, arthrite
- Hépatique
- Insuffisance rénale aiguë
- Complications d'une drépanocytose

Complications

Femme de 29 ans drépanocytaire au retour du Cameroun.

- Crise drépanocytaire avec microangiopathie thrombotique, atteinte rénale et neurologique.

- Complications:

embolie pulmonaire, nécrose tubulaire aiguë

septicémie et hypercalcémie

Martinique en 2001: décès par hémorragie du tronc cérébral chez un patient drépanocytaire

Complications sévères
choc
hépatite
encéphalite
aplasie - surinfections

39° - 40°

J0

J4

37°

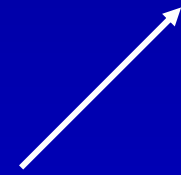
37°

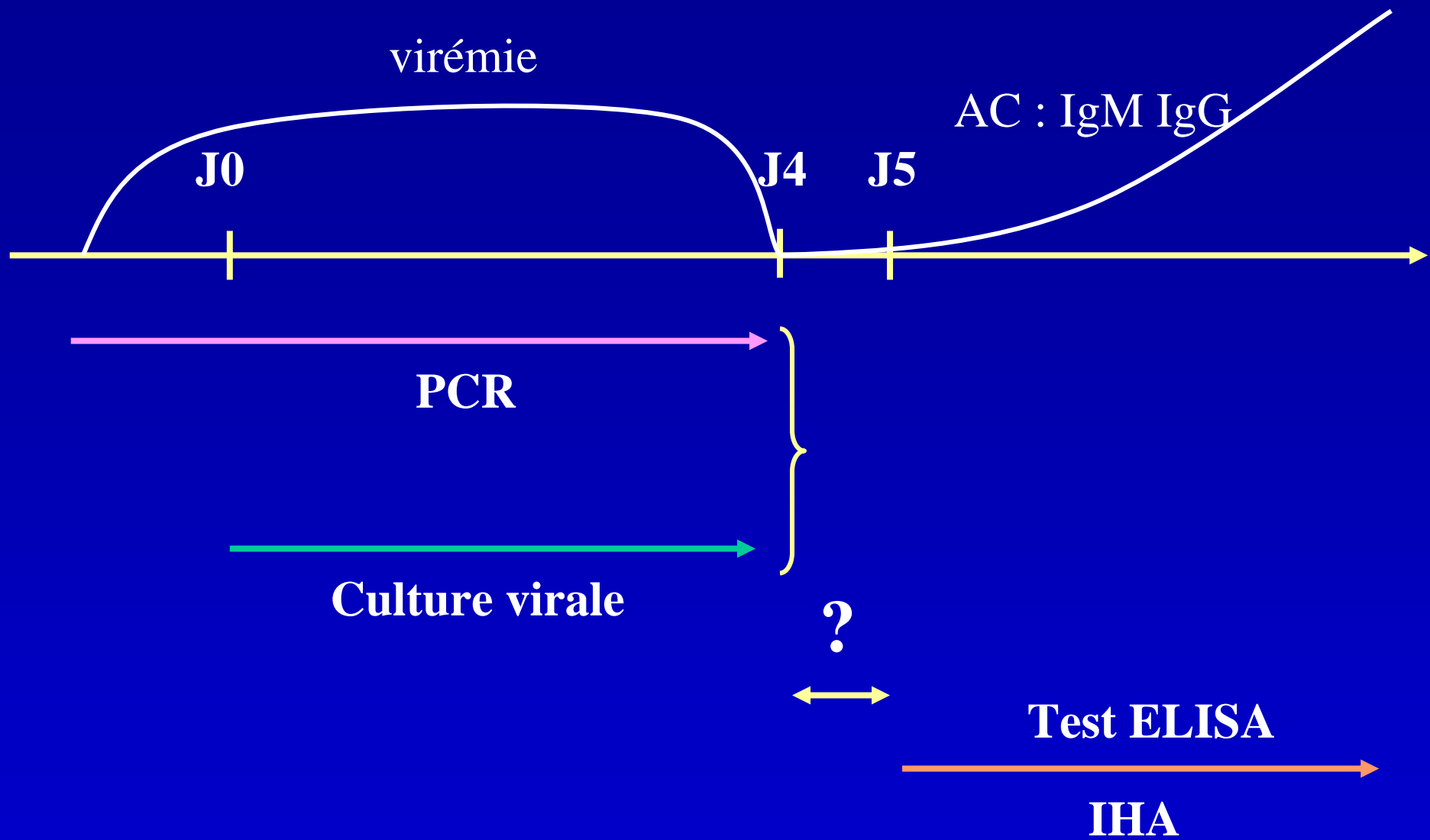
Hyperthermie
arthralgies
petits saignements
Exanthème

leucopénie
thrombopénie

Douleur abdominale
trouble de conscience
pâleur

Guérison : amélioration





Fièvre au retour de voyage

232 voyageurs australiens fébriles



- 1- paludisme (27 %)
- 2- diarrhée (14 %)
- 3- dengue (9 %)
- 4- Pn bactériennes (6 %)
- 5- grippe (5 %)
- 6- dermatoses (4 %)
- 7- F. typhoïde (3 %)
- 8- hépatite HAV (3 %)
- 9- inf urinaires (1 %)

Arboviroses: clinique

Incubation < 10 jrs
début brutal
Sd pseudogrippal

Méningo encéphalite

- . West Nile
- . Encéph. Japonaise
- . Dengue

Hépatite

- . Fièvre jaune
- . Dengue

Exanthème

- . Dengue, WN
- . Chikungumya
- . Fièvre jaune
- . Vallée du Rift

Arboviroses

- Dengue, dengue hémorragique, dengue avec choc [↗↗]
- Fièvre de West Nile [↗↗]
- Fièvre de la vallée du Rift [↗]
- Encéphalite japonaise [↗]
- Fièvre jaune [→]
- Fièvre hémorragique de Crimée - Congo [→]

Figure 3 : Epidémies liées à des arbovirus entre 1980 et 1995 (d'après Gubler, *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1996)



BF = Forêt de Barmah ; CE = encéphalite de Californie ; CHIK = Chikungunya ; CCHF = Fièvre hémorragique de Crimée - Congo ; DEN = Dengue ; EEE = Encéphalite équine est-américaine ; FAK = Fakeeh virus ; JE = Encéphalite japonaise ; MAY = Mayaro ; MVE = Encéphalite de la Murray Valley ; ORO = Oropouche ; RVF = Fièvre de la vallée du Rift ; RR = Ross River ; SIN = Sindbis ; SLE = Encéphalite de Saint Louis ; TAH = Tahyna ; TOS = Toscana ; VEE = Encéphalite équine vénézuélienne ; WEE = Encéphalite équine occidentale ; YF = Fièvre jaune.

Fièvre hémorragiques virales

Arboviroses	Anthropozoonoses
Dengue Chikungunya Fièvre jaune FH de Crimée Congo* FH de la vallée du Rift	- Arénaviroses: Lassa*, Junin... - Filoviroses: Ebola*, Marburg* - Hantaviroses: FH avec syndrome rénal

***: transmission au personnel soignant !!!!!**

Physiopathologie de la DH

- fuite plasmatique
- augmentation de la perméabilité vasculaire
- choc hypovolémique

Pathologie de la DH

Pas de cause évidente expliquant le décès

- vaisseaux: hémorragies ou infiltration peri-vasculaires
- tissus lymphoïdes: prolifération cellulaire
- foie: nécrose focale, corps de Councilman
- poumons: pneumonie interstitielle
- cerveau et ME: œdème, hémorragies peri-vasculaires
- gastro-intestinale: œdème et hémorragies

Fuite plasmatique, pourquoi ?

- Infection directe de l'endothélium vasculaire
démontré *in vitro*, non *in vivo*
- Action indirecte : médiateurs solubles
- Infection secondaire
hypothèse de la facilitation immunologique
activation des lymphocytes T

Classification OMS : pourquoi?

- améliorer le diagnostic et le traitement des formes sévères
- évaluer l'impact de la maladie
- améliorer le contrôle

Observations

- DHF : not the only cause of severity

6/10 (60%) fatal cases were DF

- DHF : not confined to secondary infections

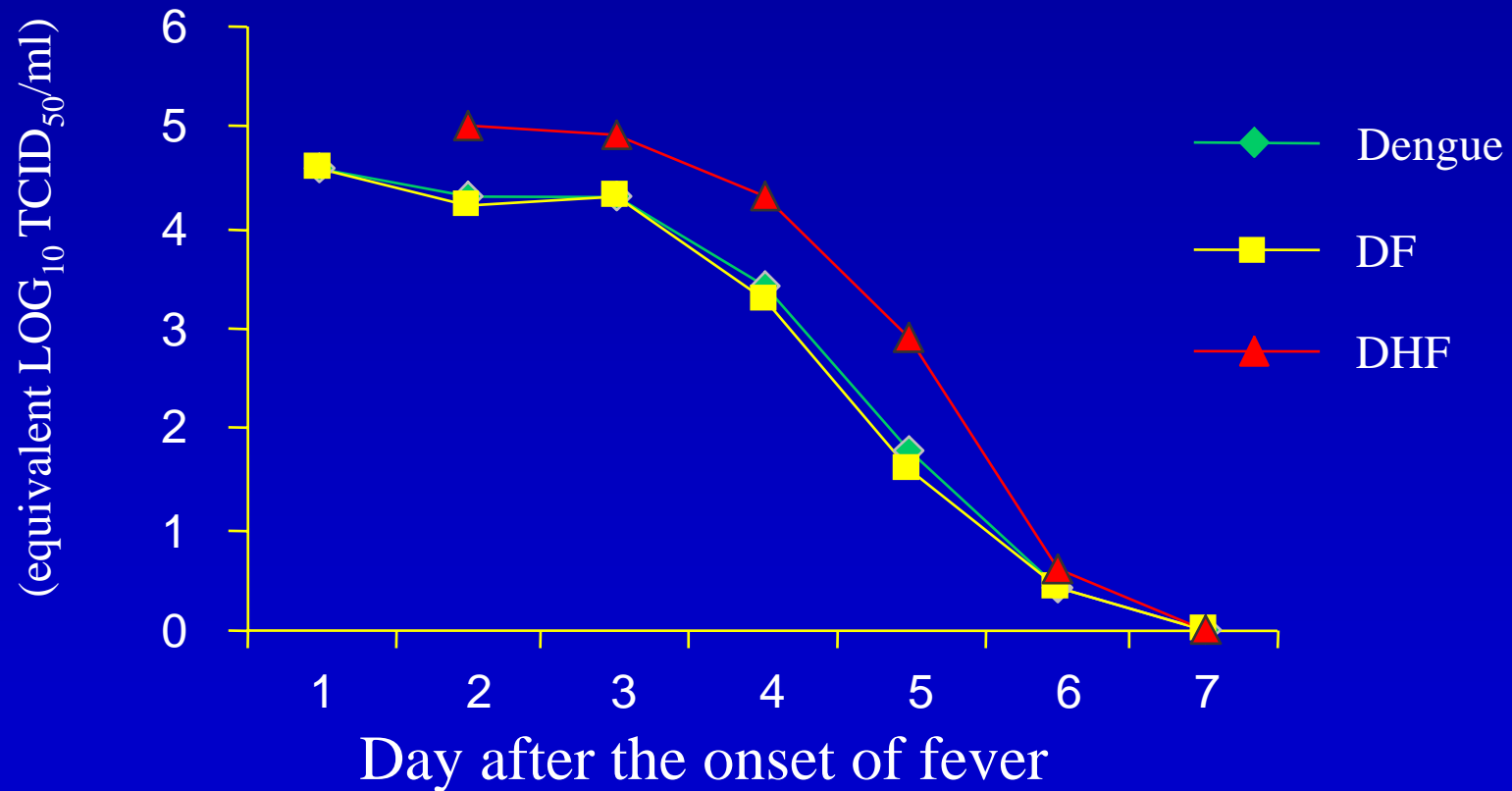
7/42 (17%) DHF cases were primary
infections

Severity of dengue in French Polynesia

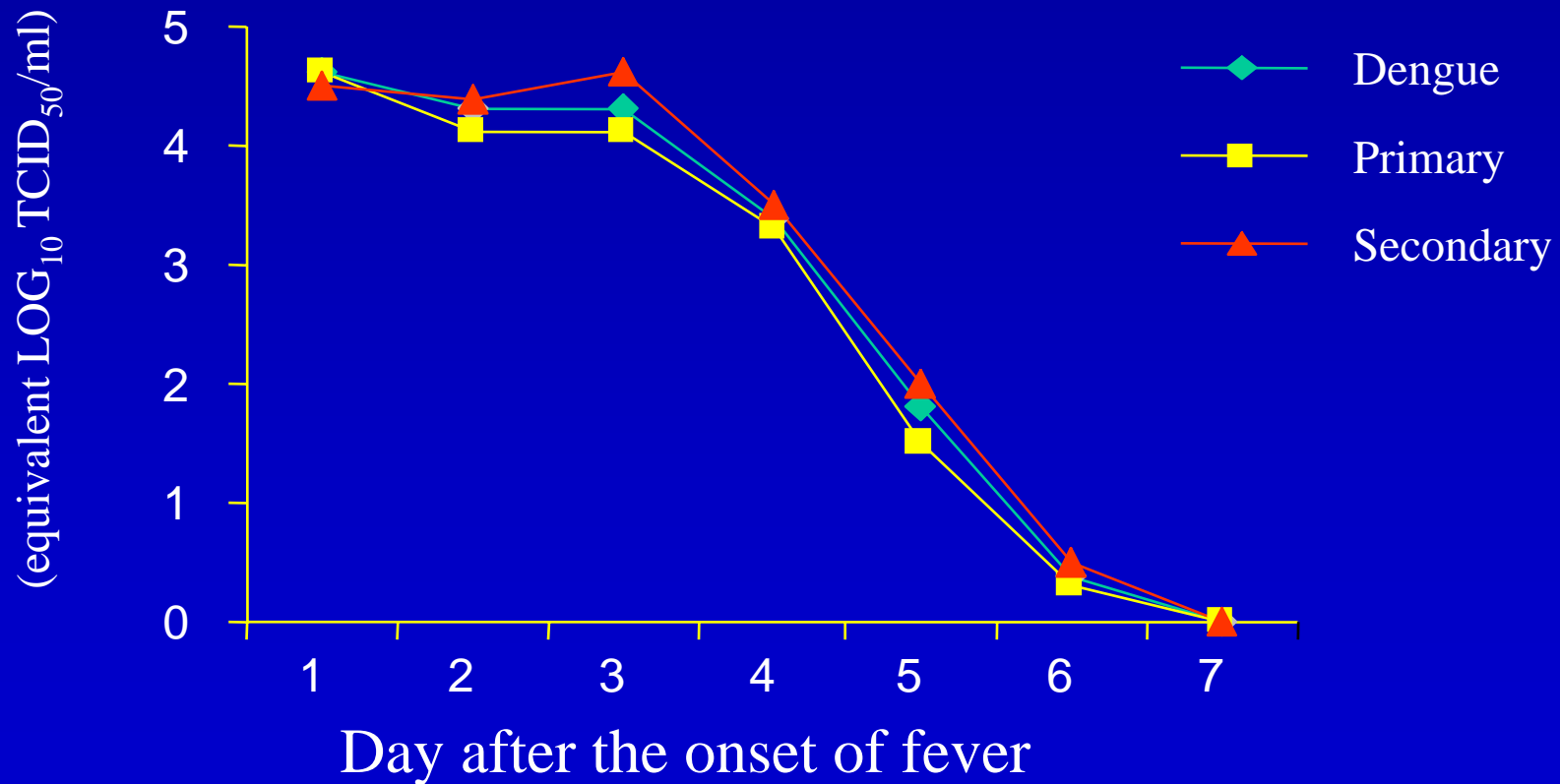
- In DHF : signs of plasma leakage
- In other cases
 - Severe haemorrhage
 - Thrombocytopenia : platelet counts $< 50\ 000$
 - Increased AST level : ratio > 10
 - PT : $< 70\%$

Results : magnitude of viraemia

DF vs DHF



Results: magnitude of viraemia primary *vs* secondary



La lutte contre la dengue

- Prévention: LAV élimination des gîtes et désinsectisation

- Curatif

DF: symptomatique

DSS: remplissage

- Vaccination

vivant atténué tétravalent: phase II

recombinant, chimère FJ-DEN

Conclusion

- Maladie tropicale en pleine expansion
- Asie, Pacifique, Caraïbes, Amérique Centrale
- Maladie grave par ses formes hémorragiques mais pas seulement
- Pas de traitement autre que symptomatique
- Prévention antivectorielle
- Vaccination à venir

Remerciements à B.Murgue et au
centre national de références des
arboviroses pour certaines
diapositives