

Enseignements des épidémies de dengue de 2010 pour la prise en charge et la surveillance



-
- Page 2** | Signes et symptômes de la dengue : conduite à tenir en période épidémique |
-
- Page 5** | Actualisation de la stratégie diagnostique et des définitions de cas de dengue |
-
- Page 7** | Bilan de la surveillance des cas hospitalisés au cours des épidémies de dengue survenues en Guadeloupe et en Martinique en 2009-2010 et recommandations |
-
- Page 13** | Décès attribués à la dengue : une harmonisation de leur caractérisation |
-

| Éditorial |

Martine Ledrans, responsable scientifique de la Cire Antilles Guyane

Les différences observées entre Martinique et Guadeloupe dans les épidémies de dengue en 2010 ont suscité un certain nombre de questions. En effet, si les deux épidémies ont connu une incidence cumulée des cas cliniques vus en médecine de ville similaire et avoisinant les 10%, (légèrement plus élevée en Guadeloupe en raison sans doute de la durée plus longue de l'épidémie dans ce territoire), en revanche le niveau des indicateurs de la gravité de l'épidémie était différent entre les 2 îles : taux d'hospitalisation (ratio du nombre de cas confirmés hospitalisés sur le nombre de cas cliniques) et nombre de décès possiblement liés à la dengue.

Les taux de sévérité proprement dits, ratios du nombre de formes graves sur le nombre total estimé de cas cliniques, ne pouvaient être comparés entre les 2 îles car les classifications utilisées pour dénombrer ces formes graves étaient différentes, la Martinique ayant adopté à partir de 2010, la nouvelle classification OMS.

Ce constat a amené les Comités d'experts des maladies infectieuses et émergentes (Cemie) des 2 régions à conduire une réflexion commune afin d'explorer les causes possibles des différences constatées et d'en tirer d'éventuels enseignements concernant la surveillance et la prise en charge de la maladie.

La Cire Antilles Guyane a alors organisé, en novembre 2011, un séminaire de retour d'expérience regroupant les membres des comités d'experts de Guadeloupe, Guyane et Martinique.

Les objectifs opérationnels de ce retex étaient :

1) d'explorer les causes pouvant expliquer les différences constatées dans les indicateurs de sévérité entre les épidémies guadeloupéenne et martiniquaise en répondant aux questions suivantes :

- Y a-t-il des différences dans les pratiques d'hospitalisation entre Martinique et Guadeloupe ?
- Y a-t-il des différences dans les pratiques de prescriptions diagnostiques entre les deux régions ?
- Existe-t-il une réelle différence de sévérité entre les deux épidémies, et si oui, quelles seraient les causes de cette différence ?

2) de proposer toutes recommandations, notamment en termes d'outils méthodologiques pour améliorer la prise en charge clinique des patients et la surveillance épidémiologique.

En amont de ce séminaire, quatre groupes de travail avaient préparé les discussions en effectuant, entre autres, des analyses spécifiques des données cliniques, épidémiologiques et biologiques disponibles. Les thématiques de ces groupes étaient, respectivement :

- La prise en charge médicale des cas, hospitalière et ambulatoire,
- La surveillance épidémiologique des cas hospitalisés,
- L'identification, expertise et classification des décès en lien avec la dengue,
- La stratégie du diagnostic biologique de la dengue.

Le séminaire a ainsi pu analyser les travaux effectués par les groupes et définir les axes de travail devant être poursuivis. Les membres des groupes de travail ont continué et finalisé leurs travaux.

Ce numéro spécial du BVS est donc consacré à la présentation des différents résultats des travaux des quatre groupes et des avancées qu'ils ont permis d'obtenir. En effet, on peut constater à l'occasion des épidémies survenues récemment en Guyane, en Martinique et en Guadeloupe et qui sont les premières depuis 2010, que le travail de chaque groupe a permis la mise en œuvre de nouveaux outils ou d'outils mieux adaptés. Il s'agit :

- De la diffusion d'une fiche d'information destinées aux médecins généralistes afin d'améliorer la prise en charge ambulatoire de la dengue (cf. premier article),

- De l'amélioration de la stratégie diagnostique (cf. deuxième article),
- De l'harmonisation de la classification des cas hospitalisés selon leur gravité et de l'amélioration des critères de jugement de la sévérité d'une épidémie (cf. troisième article),
- De l'élaboration d'une méthode d'évaluation du niveau d'imputabilité de décès survenant chez un patient ayant une dengue (cf. quatrième article).

La Cire remercie tous les participants à ces groupes de travail et, en particulier, les animateurs et rapporteurs des groupes de travail : Sylvie Abel, André Cabié, Sylvie Cassadou, Jean Loup Chappert, Felix Djossou, Philippe Dussart, Isabelle Lamaury, Jacques Rosine, et Laurent Thomas.

La Cire remercie également les acteurs de la surveillance de la dengue : les agents des cellules de veille, d'alerte et de gestion sanitaire des ARS, les réseaux de médecins généralistes sentinelles, les services chargés de la lutte antivectorielle, l'association SOS Médecins, les services hospitaliers (urgences, laboratoires, services d'hospitalisation), le CNR des arbovirus, Laboratoire associé de l'Institut Pasteur de Guyane, les Laboratoires de Biologie médicale et l'Établissement Français du Sang.

La Cire remercie enfin l'Organisation panaméricaine de la Santé pour sa contribution à l'organisation du séminaire de novembre 2011.

Signes et symptômes de la dengue : conduite à tenir en période épidémique

Les Comités d'experts des maladies infectieuses et émergentes de Martinique et Guadeloupe

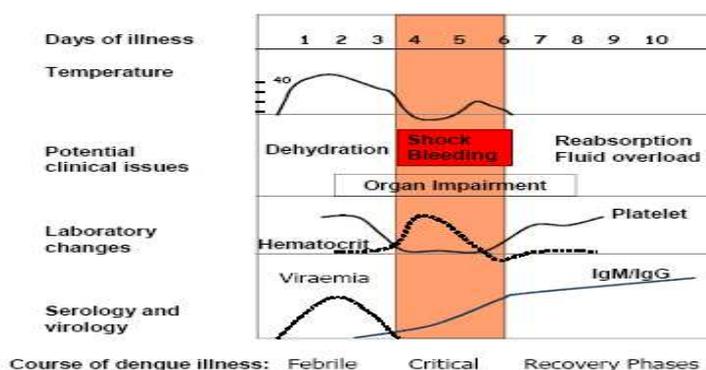
Les Antilles et la Guyane, tout comme toute la zone Caraïbe, connaissent depuis plus d'une décennie, une évolution sensible de l'épidémiologie de la dengue. Cette évolution tend vers l'hyper endémicité et donc des formes secondaires plus fréquentes, avec une circulation simultanée de plusieurs virus plus fréquente, des épidémies dont la fréquence de survenue augmente [1].

Face à ces épidémies récurrentes, les comités d'experts des maladies infectieuses et émergentes ont élaboré des recommandations destinées aux professionnels de santé et basées sur celles de l'OMS [2]. L'objectif principal de ces recommandations est de pouvoir faciliter l'orientation et la prise en charge des patients présentant les symptômes de la dengue. Cet article reprend les différentes phases évolutives de la dengue et définit les conduites à tenir pour chacune d'entre elles.

1/ SYMPTOMES ET EVOLUTION DE LA DENGUE

Figure 1

Phases évolutives de la dengue (source OMS [1])



1.1./ Phase fébrile aiguë

La dengue se présente comme une maladie fébrile aiguë de début brutal, associant une fièvre supérieure à 38,5°C, des céphalées et des myalgies. La fièvre dure de 3 à 5 jours (extrêmes de 2 à 7 jours) (Figure 1). La plupart des patients présentent aussi une asthénie intense les confinant au lit et des signes digestifs avec inappétence, nausées et quelques vomissements.

Pendant les 3 premiers jours de fièvre, rien ne permet de distinguer la dengue des autres fièvres aiguës d'origine virale. En période épidémique, la survenue d'un rash cutané caractéristique après 3 ou 4 jours de fièvre confirme le diagnostic. Plus de 95% des patients ne présenteront aucun signe de gravité et guériront sans complication en moins de 7 jours.

1.2./ Phase critique

Cependant, 2 à 4% des patients développent un **syndrome de fuite plasmatique** de gravité variable, survenant entre les 4^{ème} et 6^{ème} jours de la maladie (extrêmes de 2 à 7 jours), d'une durée brève (2 à 3 jours) mais qui peut être brutal et intense et responsable d'un état de choc. Cette phase de la maladie est appelée « phase critique ». Elle survient typiquement (mais non obligatoirement) au moment de la défervescence thermique.

Le plus souvent, elle est annoncée par des signes d'alerte. Ce sont : une fièvre > 39°C après le 5^{ème} jour, l'apparition de douleurs abdominales ou thoraciques crescendo, de vomissements incoercibles avec refus total d'alimentation et réhydratation orale impossible, un malaise pré syncopal ou syncopal avec ou sans hypotension orthostatique, l'apparition d'hémorragie muqueuse ne cédant pas spontanément (les règles abondantes n'en font pas partie), une toux significative, une diarrhée persistante, une agitation

ou une somnolence, et biologiquement une hémococoncentration (cf. § examens complémentaires).

Rarement, certains patients présentent des **signes de gravité immédiate**. Ce sont des : troubles de conscience, des convulsions, une hypotension artérielle avec ou sans autres signes de choc, une hémorragie viscérale, une dyspnée *sine materiae*, une insuffisance respiratoire aiguë avec ou sans râles crépitants, des épanchements séreux abondants (plèvre, péricarde, ascite).

1.3./ Phase de convalescence

Elle est annoncée par une apyrexie depuis plus de 2 jours, une reprise de l'appétit et une sensation générale de mieux-être même si l'asthénie peut être plus longue à régresser.

2/ CONDUITE A TENIR (PATIENTS SANS PATHOLOGIE ASSOCIEE)

2.1./ Patients vus pendant la phase fébrile aiguë

Une information claire doit être délivrée au malade et à son entourage pour les sensibiliser sur l'importance de la reconnaissance des signes d'alertes dont la survenue nécessite une consultation médicale immédiate

Au plan thérapeutique, l'essentiel est de prévenir la **déshydratation et la perte de sel**. En effet, une réhydratation conduite uniquement avec de l'eau pure chez un patient par ailleurs anorexique entraînera un déséquilibre hydro-électrolytique et une hyponatrémie, responsables d'une hypotension orthostatique symptomatique survenant vers le 4^{ème} jour de la maladie. La prévention de cette complication repose sur des mesures diététiques (une fiche diététique est à délivrer aux patients) et/ou sur la prescription de solutés de réhydratation orale.

Les douleurs et la fièvre seront traitées par du paracétamol en respectant l'**intervalle minimal de 6 heures entre les prises de**

15 mg/Kg et sans dépasser 60 mg/Kg/ jour chez l'enfant et 3 g/ jour chez l'adulte. L'aspirine, l'ibuprofène et autres d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont strictement interdits.

Examens complémentaires

A ce stade de la maladie et surtout **en situation épidémique**, une demande de test diagnostique de la dengue n'est pas obligatoire. Le test NS1 peut manquer de sensibilité en fonction de la date à laquelle est réalisé le prélèvement par rapport à la date de début des signes cliniques, du type d'infection (primaire/secondaire)... Le sérodiagnostic ne se positive qu'après le 6^{ème} jour, alors que la majorité des patients sont guéris.

En revanche, la vérification systématique de la bandelette urinaire est conseillée en présence du moindre signe urinaire.

Finalement, en l'absence de pathologie associée ou de facteurs de risque, la pratique d'examen complémentaires ou un avis spécialisé ne seront justifiés que lorsqu'il existe un doute sur le diagnostic (Tableau 1). Au 4^{ème} jour de fièvre, une numération formule sanguine (NFS) pourra être réalisée chez les patients présentant toujours des symptômes invalidants. A ce stade, la NFS a un double intérêt :

- d'une part, elle montre typiquement une leucopénie < 4000 /mL et un chiffre de plaquettes < 150 000/mL (en période épidémique, chez un patient présentant un syndrome fébrile indifférencié, la présence de ce deux critères rend probable une dengue à plus de 95% voire plus à de 98% s'il y a un rash) ;
- d'autre part, elle permet de dépister le début éventuel d'un syndrome de fuite plasmatique par l'élévation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine (selon la limite supérieure des valeurs théoriques pour l'âge et le sexe). La constatation d'une élévation de l'hématocrite (hémococoncentration) associée à une thrombopénie < 100 000/mL constitue un signe d'alerte pathognomonique de la phase critique de la dengue.

| Tableau 1 |

Diagnostic différentiel de la dengue

Diagnostic différentiel à la phase fébrile aiguë	
Fièvre, céphalée, myalgies	grippe, rougeole, chikungunya, mononucléose infectieuse, séroconversion VIH, pyélonéphrite, méningite, paludisme, leptospirose
Fièvre avec rash	Kawasaki, Rubéole, rougeole, scarlatine, infection à méningocoque, chikungunya, réactions médicamenteuses, séroconversion VIH
Diarrhées aiguës	Rotavirus et autres infections intestinales
Fièvre avec manifestations neurologiques	Méningo/encéphalites Convulsions hyperthermiques
Diagnostic différentiel à la phase critique de la dengue	
Maladies infectieuses	Gastroentérites aiguës, paludisme, leptospirose, typhoïde, typhus, hépatite virale, séroconversion VIH, pyélonéphrite, septicémie, choc septique, légionellose
Affections malignes	Leucémies aiguës, complications de chimiothérapie
Autres situations cliniques	Abdomen aigu <ul style="list-style-type: none"> • Appendicite aiguë • Cholécystite aiguë • Colites aiguës Acidocétose diabétique Acidose lactique Lupus érythémateux systémique Diathèses hémorragiques Kawasaki Syndrome de Stoke Adams etc...

2.2./ Patients avec signes d'alerte

Les signes cliniques d'alerte doivent être systématiquement recherchés. **Une pratique efficace est d'assurer un suivi téléphonique des patients.**

L'apparition de signes d'alerte nécessite un bilan immédiat en milieu hospitalier (Figure 2).

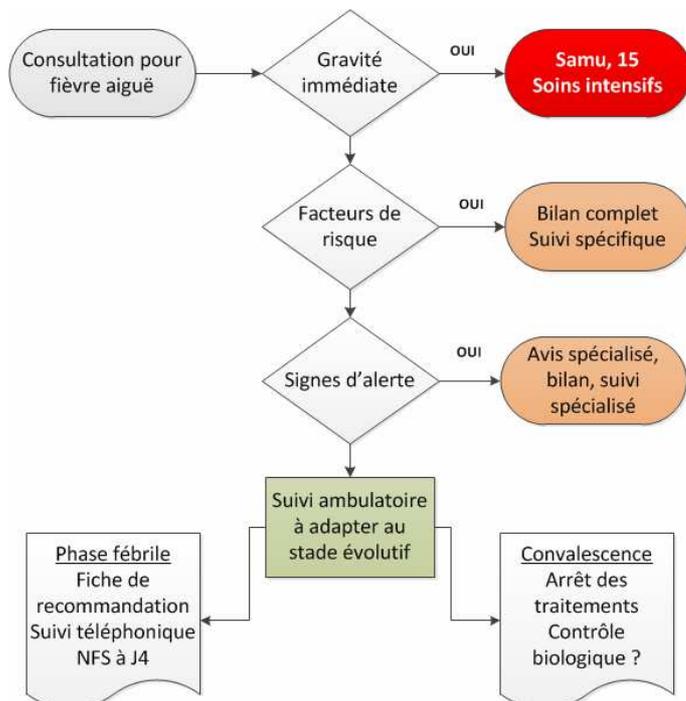
Les signes précoces de choc doivent être recherchés dans tous les cas : temps de recoloration unguéal > 2 secondes, pression artérielle différentielle pincée (< 20 mm Hg), respiration évoquant une acidose métabolique (type Kussmaul), râles crépitant des bases.

Autres signes d'alerte à prendre en compte :

- Douleur abdominale / thoracique brutale ou crescendo à intenses
- Vomissements incoercibles (+/- diarrhée persistante)
- Refus total d'alimentation et de boisson
- Malaise pré syncopal ou syncope
- Station debout impossible, hypotension artérielle orthostatique
- Signes respiratoires (toux /dyspnée)
- Hépatomégalie > 2 cm (enfants)
- Température >39°C à J5 ou J6
- Saignement muqueux persistant
- Épanchements séreux vu à l'échographie
- Hémococoncentration (hématocrite)

| Figure 2 |

Arbre décisionnel basé sur les facteurs de risque et les signes d'alerte



2.3./ Patients vus à la phase de convalescence

La majorité des patients entrent en phase de convalescence vers J6 – J7. Si une NFS est pratiquée à cette période, elle montre souvent une thrombopénie < 50 000 / mL qui se corrigera spontanément dans les 48 heures suivantes. Il n'y a donc pas lieu d'hospitaliser ces patients dès lors que l'évolution des symptômes suggère l'entrée en phase de convalescence.

2.4./ Patients à risque

Ces patients justifient au minimum une surveillance ambulatoire, en général en milieu spécialisé [3]. Ce sont :

1. Enfants < 2 ans ou patients du grand âge
2. Femmes enceintes, surtout au 3^{ème} trimestre et proches du terme.
3. Drépanocytaires de type SS, SC ou S beta thalassémiques
4. Patients avec des maladies chroniques et/ou traitements associés (insuline, anticoagulants, anti agrégants plaquettaires) : conséquences à évaluer au cas par cas
5. Patients immunodéprimés ou sous chimiothérapie
6. Patients souffrant d'hémophilie ou de thrombocytopathies
7. Patients avec un surdosage de paracétamol ou une prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
8. Patients ayant eu récemment une chirurgie ou un traumatisme (crânien surtout) ou un accident vasculaire cérébral

Par ailleurs, les erreurs de diagnostic constitue un facteur de risque majeur au cours des épidémies (y compris de décès), notamment, vis-à-vis des pyélonéphrite aiguë, paludisme, méningites, pneumonies bactériennes, péritonite, hémorragie méningée, infarctus du myocarde, Kawasaki chez l'enfant.

3/ CRITERES PERMETTANT, APRES UNE PREMIERE VISITE, LE MAINTIEN A DOMICILE

1. Les signes et symptômes constatés permettent clairement de situer le stade évolutif de la maladie à la phase fébrile aiguë ou à la phase de convalescence (Figure 1) et éliminent un diagnostic différentiel
2. Il n'y a pas de signe d'alerte faisant suspecter le passage en phase critique
3. La réhydratation orale est possible
4. L'environnement social est favorable, le suivi téléphonique est possible
5. Le traitement à suivre, le protocole de réhydratation orale et la fiche des recommandations pour la surveillance ont été bien compris par l'entourage et le malade.
6. La conduite à tenir en cas de signe d'alerte est clairement indiquée : numéro de téléphone à composer en heures ouvrables et appel du centre 15, hors heures ouvrables.

L'ensemble de ces recommandations figurent dans une fiche destinée aux médecins généralistes et qui est largement diffusée lors du démarrage d'une épidémie comme cela a été le cas cette année en Martinique et en Guadeloupe.

Références bibliographiques

1. Quénel P, Rosine J, Cassadou S, Ardillon V, Bateau A, Mattheus S, et al. Épidémiologie de la dengue dans les Départements français d'Amérique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 20 septembre 2011, pages 358-362.
2. World Health Organization, 2009. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Third edition. Geneva : World Health Organization (accessible internet).
3. Laurent Thomas, Yannick Brouste, Fatiha Najjoulallah, Patrick Hochedez, Yves Hatchuel, Victor Moravie, Stéphane Kaidomar, François Besnier, Sylvie Abel, Jacques Rosine, Philippe Quénel, Raymond Césaire, André Cabié. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. Journal of Clinical Virology 48 (2010) 96–99.

Séverine Matheus¹, Philippe Dussart¹, Fatiha Najjoulah², Cécile Hermann³, Blandine Muanza³, Sylvie Cassadou⁴, Luisiane Carvalho⁴

¹Institut Pasteur de Guyane, ²Centre hospitalier universitaire de Martinique, ³Centre hospitalier universitaire de Pointe à Pitre, Guadeloupe, ⁴Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles Guyane

Depuis ces dix dernières années, on observe aux Antilles une recrudescence des épidémies de dengue marquées par une forte amplitude et une proportion grandissante de formes sévères. Ainsi, suite aux deux épidémies de dengue sans précédent survenues respectivement en 2009 et 2010 en Guadeloupe et en Martinique, un RETEX a été organisé en Martinique les 9 et 10 novembre 2011. Ce séminaire a permis aux biologistes et virologues des 3 Départements Français d'Amérique (DFA) de partager leur expertise sur les approches diagnostiques à préconiser pour une meilleure prise en charge des patients suspects d'infection dans ce contexte épidémiologique particulier.

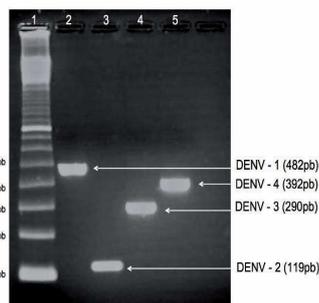
1/ RAPPEL SUR LES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC D'INFECTION PAR LE VIRUS DE LA DENGUE

La mise à disposition d'outils de diagnostic performants est d'une importance majeure d'une part pour la prise en charge des patients et d'autre part pour la surveillance épidémiologique de la dengue dans les DFA. Différentes méthodes de diagnostic peuvent être mises en œuvre mais leurs performances sont étroitement liées à la fenêtre clinique au cours de laquelle le prélèvement biologique est réalisé. Le choix de la technique doit aussi prendre en compte la situation épidémiologique, la durée d'évolution de la pathologie, la disponibilité et le coût des tests, et enfin des spécificités propres à chaque structure hospitalière.

Au cours de la phase aiguë de la maladie (J0-J4) où le virus est détecté dans le sérum ou le plasma du patient, la recherche de l'antigène viral NS1 peut être préconisée. Cette technique réalisable dans la plupart des laboratoires de biologie médicale offre une très bonne spécificité mais la sensibilité est très variable allant de 58 à 93% selon les études et les techniques [1]. Elle dépend entre autres du statut immunitaire du patient, le taux de détection de la protéine NS1 étant meilleur lors d'une infection primaire que lors d'une infection secondaire [1, 2]. Ce dernier point est donc à prendre en considération dans nos régions où les dengues secondaires sont fréquentes.

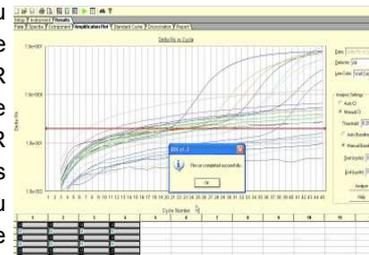
La PCR est une alternative de choix pour détecter la présence du génome viral au cours de la phase aiguë de la maladie à condition de respecter les étapes pré-analytiques (nature du prélèvement, transport, conditions de conservation...). Cette technique préconisée entre autre par l'OMS et par le haut conseil de santé publique offre une meilleure sensibilité par rapport au test NS1 et une faisabilité facilitée par rapport à l'isolement viral. Toutefois, du fait de son coût, son usage reste limité aux laboratoires spécialisés. Deux approches moléculaires sont actuellement proposées :

- La RT-PCR conventionnelle : C'est une méthode d'amplification au cours de laquelle le produit issu d'une première PCR est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorces. Cette approche permet d'augmenter conjointement la sensibilité du fait de ces deux PCR



consécutives, et la spécificité du fait de l'utilisation de 2 couples d'amorces. Depuis les années 1990, de nombreux protocoles ont été développés supplantant ainsi l'isolement viral utilisé jusque-là. Parmi ces protocoles, la procédure décrite par Lanciotti [3] reste la plus largement utilisée.

- La RT-PCR temps réel : du fait des risques de contamination liés à la PCR conventionnelle, de nouvelles méthodes de PCR en temps réel à partir des technologies Taqman ou Sybr Green [4, 5] ont vu le jour. Ces approches moléculaires plus spécifiques que la PCR conventionnelle ne permettraient cependant pas la détection de certaines souches de dengue.



A un stade plus tardif de la maladie, à partir de J5, les tests sérologiques basés sur la détection des IgM voire des IgG peuvent être mis en œuvre. Ce type de détection repose le plus souvent sur des approches immuno-enzymatiques. Les résultats issus de ces tests moins performants en termes de spécificité, sont à interpréter avec prudence dans nos régions où circulent d'autres arboviroses.

La cinétique des anticorps M et G peut être en plus très différente en fonction du statut immunitaire du patient. Ainsi, si les IgM sont généralement observées à partir du 5^{ème} jour de la maladie dans le cas d'une dengue primaire, leur détection peut être plus fugace et plus précoce lors d'une dengue secondaire. De même, les IgG sécrétées en moyenne au 10^{ème} jour de la maladie lors d'une dengue primaire sont détectables dès les premiers jours de la maladie dans le cas d'une dengue secondaire [6]. Cette différence de cinétique de sécrétion permet de déterminer le statut immunitaire selon plusieurs approches :

- Une méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) qui mesure l'augmentation du titre des anticorps totaux sécrétés entre deux prélèvements. La limite de cette technique est la difficulté d'obtention de deux prélèvements successifs pour un même patient ;
- Une méthode immuno-enzymatique basée sur le rapport IgM/IgG obtenu à partir d'un unique prélèvement. Cette technique réalisée dès les premiers jours de la maladie permet de discriminer le statut immunitaire ;



La mesure de l'avidité des IgG spécifiques de la dengue [7].

Lors de ce RETEX, la pertinence de détecter les cas de dengue secondaire lors de la prise en charge des patients a ainsi été débattue. Bien qu'un cas de dengue secondaire soit considéré comme un facteur de risque d'aggravation de la maladie, les participants ont communément admis que la détermination du statut immunitaire ne devait pas être pris en compte lors de la prise en charge du patient, ni même dans le cadre de la surveillance épidémiologique. L'ensemble des acteurs présents a, en revanche,

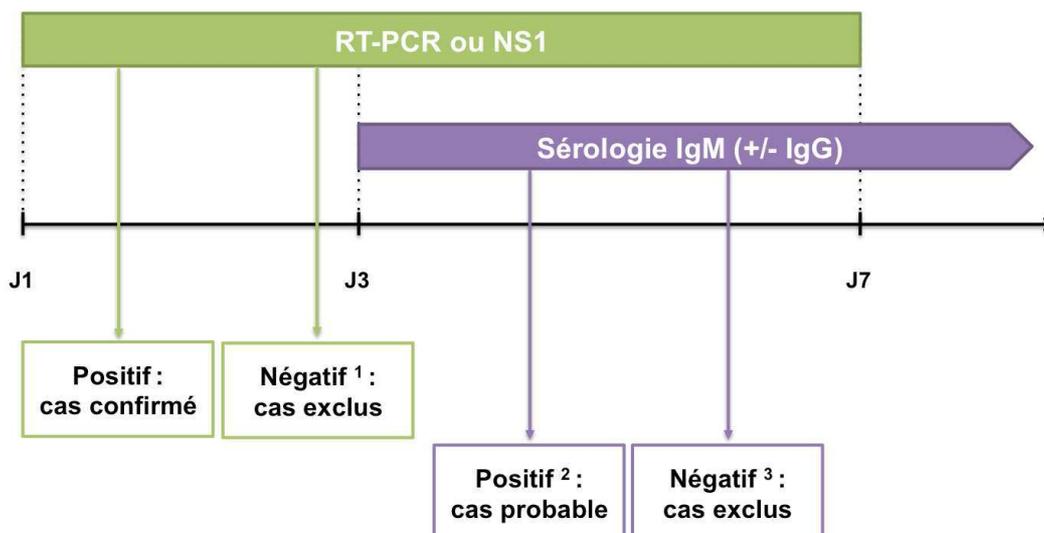
confirmé l'intérêt de ces outils techniques lors du développement de programmes de recherche clinique ou biologique.

2/ STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE LA DENGUE RECOMMANDEE

Au vu des avantages et inconvénients des différentes techniques brièvement décrites ci-avant et surtout du contexte épidémiologique spécifique de la dengue dans des DFA, les membres du groupe de travail ont proposé une stratégie diagnostique applicable en milieu hospitalier quelle que soit la situation épidémiologique. Cette stratégie tient compte des contraintes spécifiques à chaque établissement. De plus, elle s'appuie sur des observations faites à partir de cas confirmés de dengue ayant consulté en milieu hospitalier au cours de l'épidémie de dengue survenue en Martinique et en Guadeloupe. Lors de ces épidémies, les cliniciens, biologistes et virologues ont notamment constaté que :

- Une grande majorité des prélèvements avait été réalisée dans les 7 premiers jours de la maladie ;
- Une incertitude persistait souvent sur la date des premiers signes à l'interrogatoire du patient engendrant une incertitude sur le nombre de jours de maladie lors du prélèvement avait été constatée ;
- Les résultats des différents tests diagnostiques ne correspondaient pas toujours à ceux attendus au vu du délai de prélèvement annoncé : des IgM déjà présentes pour des délais annoncés courts (J3-J4) et des tests NS1 et RT-PCR encore positifs pour des délais annoncés longs (J5-J7).

En s'appuyant sur ces observations et sur la proportion non négligeable de patients développant une dengue secondaire dans les DFA, un algorithme diagnostique a été proposé par les participants.



¹ Si le choix du laboratoire est de faire le test NS1 en première intention, l'échantillon négatif avec le test NS1 est à tester en seconde intention en RT-PCR.

² Cas probable de dengue si les IgM sont positives et RT-PCR (et/ou NS1) est (sont) négatif(s) sur la fenêtre J3-J7.

³ Cas exclus de dengue si les IgM sont négatives et RT-PCR (et/ou NS1) est (sont) négatif(s) sur la fenêtre J3-J7. Un prélèvement de contrôle à distance de l'épisode peut-être envisagé, dans la mesure du possible, pour identifier une éventuelle séroconversion en anticorps dengue.

3/ NOUVELLES DEFINITIONS DE CAS

A l'issue de ces discussions et propositions d'approches diagnostiques visant à garantir une meilleure prise en charge du patient, les membres du comité ont redéfini les différents cas de dengue.

- Un cas de dengue est **biologiquement confirmé** en cas de :
 - Détection du génome viral (RT-PCR) et/ou
 - Détection d'antigène viral (NS1) et/ou
 - Séroconversion sur deux prélèvements espacés d'une semaine : apparition ou augmentation significative (au jugement du biologiste) des IgM ou IgG spécifiques.
- Un cas de dengue est défini comme **cas probable** en cas de :
 - Présence seule d'IgM spécifiques à un niveau significatif sur un seul prélèvement.
- Un cas de dengue est défini comme cas suspect ou cliniquement évocateur en cas de :
 - Présence d'un syndrome cliniquement évocateur de dengue où seuls les IgG sont présents.

Au travers de ce Retex riche d'enseignements, l'ensemble des participants à ce groupe de travail a pu partager leur expérience afin de proposer des recommandations de stratégies diagnostiques pertinentes prenant en compte les contraintes et les spécificités organisationnelles de chaque structure.

Ces propositions, élaborées en amont des réunions du Retex, ont été validées au cours de celui-ci, en novembre 2011. Les recommandations concernant les nouvelles définitions de cas ont ainsi pu être utilisées dans les publications de rétro-information que constituent les Points Epidémiologiques. Les stratégies diagnostiques proprement dites seront intégrées dans les Psage (Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue) des différents territoires des DFA, dans le cadre de leur actualisation. Elles seront également diffusées largement auprès des médecins et biologistes de ces territoires.

Références bibliographiques

1. Rapport d'évaluation technique. Haute autorité de santé. Janvier 2013.
2. Dussart P et al. (2006) Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. Clin Vaccine Immunol. 13:1185-1189.
3. Lanciotti RS et al. (1992) Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 30: 545-51.
4. Paudel D et al. (2011) Comparison of real-time SYBR green dengue assay with real-time taqman RT-PCR dengue assay and the conventional nested PCR for diagnosis of primary and secondary dengue infection. N Am J Med Sci 10:478-85.
5. Yong YK, et al. (2007) [Rapid detection and serotyping of dengue virus by multiplex RT-PCR and real-time SYBR green RT-PCR](#). Singapore Med J. 48(7):662-8.
6. World Health Organization. (2009) Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2d edition edn. Geneva: World Health Organization.
7. Matheus S et al. (2005) Discrimination between primary and secondary dengue virus infection by an immunoglobulin G avidity test using a single acute-phase serum sample. J Clin Microbiol; 43:2793-2797.

| Bilan de la surveillance des cas hospitalisés au cours des épidémies de dengue survenues en Guadeloupe et en Martinique en 2009-2010 et recommandations |

Jean-Loup Chappert¹, Julie Calvet Coiffart², Latifah Place³, Sylvie Boa³, Sylvie Cassadou¹, Frédérique De Saint Alary³, Marion Petit-Sinturel¹, Marie Josée Romagne², Jacques Rosine¹

¹ Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles Guyane, ² Agence Régionale de Santé de Martinique, ³ Agence Régionale de Santé de de Guadeloupe.

Remerciements aux membres du groupe de travail « surveillance des cas hospitalisés » : Sylvie Abel, André Cabié, Isabelle Lamaury

1/ INTRODUCTION

Les épidémies de dengue survenues en Martinique et en Guadeloupe en 2010 étaient extrêmement similaires en termes de périodicité, de durée et d'ampleur (avec une incidence cumulée des cas cliniques vus en médecine de ville avoisinant les 10 %). Néanmoins, le nombre de cas hospitalisés enregistré pendant les périodes épidémiques de chaque territoire par les systèmes de surveillance était bien élevé en Martinique qu'en Guadeloupe, pour un nombre d'habitants équivalent (environ 394 000 et 403 000 en 2010) (Tableau 1). En conséquence, le taux d'hospitalisation (ratio

du nombre de cas confirmés hospitalisés sur le nombre estimé de cas cliniques) était 1,8 fois plus important en Martinique qu'en Guadeloupe.

Par ailleurs, le nombre de décès enregistrés comme liés à la dengue était également plus importante en Martinique. Compte tenu de ces éléments, il était légitime de se questionner sur les raisons de ces différences, d'autant que les taux de sévérité des deux épidémies (nombre de formes sévères/nombre estimé de cas cliniquement évocateurs vus en ville) n'étaient pas comparable, en raison de référentiels de classification différents.

| Tableau 1 |

Principaux éléments descriptifs des épidémies dengue survenues en Guadeloupe et en Martinique en 2010

	Guadeloupe	Martinique
Début de l'épidémie	30 novembre 2009	22 février 2010
Fin	24 octobre 2010	31 octobre 2010
Durée	47 semaines	36 semaines
Cas cliniques	43 800	40 000
Taux incidence cumulée (%)	11	10
Virus circulant(s)	DENV-1	DENV-1(60%), DENV-2 (40%)
Nombre de cas hospitalisés	411	633
Pourcentage d'enfants parmi les cas hospitalisés	56%	37%
Taux d'hospitalisation ¹	0,9%	1,6%
Sévérité ²	0,36%	0,19%
Nombre de décès comptabilisés avant le retex de novembre 2011	7	18

¹ Nombre de cas hospitalisés biologiquement confirmés/nombre de cas cliniquement évocateurs vus en médecine générale de ville

² Nombre de formes sévères/nombre de cas cliniquement évocateurs vus en médecine générale de ville (les référentiels de classification utilisés étaient différents sur les deux îles)

2/ JUSTIFICATION

La question principale qui s'est posée au cours des réunions de Comités d'Experts des Maladies Infectieuses et Emergentes en Guadeloupe et en Martinique étaient donc : ces différences sont-elles liées à un biais du dispositif de surveillance, et si tel n'est pas le cas, comment les expliquer ?

Dans l'hypothèse d'un biais du dispositif de surveillance, deux explications plausibles ont été évoquées : a) l'existence de demandes de confirmation biologique pour dengue plus fréquentes en milieu hospitalier martiniquais, qui aurait tendance à augmenter le nombre de cas hospitalisés biologiquement confirmés, et b) l'indisponibilité des tests diagnostiques à certaines périodes en Guadeloupe qui aurait tendance à produire l'effet inverse.

En l'absence de biais lié au dispositif de surveillance, les hypothèses évoquées pour expliquer ces différences ont été l'existence de :

- Une épidémie plus sévère en Martinique ;
- Des pratiques de prise en charge différentes ;
- Des différences dans les capacités de l'offre de soins, notamment une réduction de la capacité en lits au CHU de Pointe à Pitre en raison de travaux de réhabilitation qui ont eu lieu précisément pendant la période épidémique.

Ces questionnements se sont inscrits dans la démarche de retour d'expérience (retex) organisée par la Cire Antilles Guyane en novembre 2011, et plus particulièrement au sein d'un groupe de travail composé des Drs Sylvie Abel, André Cabié, Jean-Loup Chappert et Isabelle Lamaury. Ce groupe était chargé de mener les travaux préparatoires sur la surveillance hospitalière, de les restituer et de proposer les recommandations au cours du retex.

3/ OBJECTIFS

L'objectif principal de ces travaux était donc d'expliquer les différences observées sur les cas hospitalisés, afin d'établir des recommandations pour améliorer la surveillance hospitalière.

Les objectifs spécifiques étaient de :

1. Reclasser les cas hospitalisés en Guadeloupe avec la classification utilisée en Martinique, et étudier l'impact de cette différence de classification.
2. Comparer les données de surveillance hospitalière avec d'autres sources de données indépendantes du système de surveillance.
3. Interpréter ces résultats et discuter les explications de ces différences

4/ METHODES

1. Analyse descriptive et comparative des données de surveillance hospitalières en Martinique et en Guadeloupe (*un cas hospitalisé est un cas biologiquement confirmé ou probable par sérologie IgM positive, antigénémie NS1 positive, PCR positive, séroconversion ou isolement viral, et hospitalisé plus de 24 heures*).
2. Reclassement des données de surveillance hospitalière pendant la période épidémique en Guadeloupe, avec la classification utilisée en Martinique (OMS 2009), puis analyse descriptive et comparative des données corrigées.
3. Analyse des données du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI) :
 - La sélection des données du PMSI en Martinique et en Guadeloupe a été réalisée sur les durées épidémiques

respectives (période comprise entre le 22/02/2010 et le 30/10/2010 en Martinique, période comprise entre le 30/11/2009 et le 24/10/2010 en Guadeloupe). Les données recueillies correspondaient au nombre de séjours pour dengue codés en A90 et A91 dans la CIM10, en diagnostic principal et dengue en diagnostic associé, par mois, pour les ≥ 15 ans et les < 15 ans, par centre hospitalier ayant un service d'urgence et par catégories hospitalisation de moins de 24 heures et 24 heures et plus (*sources : ARS de Martinique et ARS de Guadeloupe*). Les codes A90 et A91 de la CIM10 correspondent à respectivement à dengue (à l'exclusion de dengue hémorragique due au virus de la dengue) et dengue hémorragique due au virus de la dengue. Ces codages sont ainsi peu conditionnés à la confirmation biologique de la dengue,

- L'analyse descriptive et comparative des données du PMSI a porté sur les périodes comprises entre février 2010 et octobre 2010 inclus pour la Martinique, novembre 2009 et octobre 2010 inclus pour la Guadeloupe) en raison de la part élevée de données manquantes relatives aux dates de début de séjour. Le nombre de séjours de 24 heures ou plus a été utilisé comme indicateur approximatif du nombre de patients hospitalisés (en Martinique le nombre de séjours par patient est de 1,03 et 1,04, respectivement pour les moins de 15 ans et pour les 15 ans et plus, en Guadeloupe, il est peu différent et est égal tous âges confondus à 1,02). Des analyses descriptives ont également été réalisées sur les séjours supérieurs ou égaux à 48 heures pour réduire l'effet liés aux séjours multiples et courts pour un même patient,
4. Etude descriptive et comparative du nombre de passages aux urgences pour dengue et du nombre d'hospitalisations consécutives à ces passages, au CHU de Pointe à Pitre et au CHBT (via le dispositif d'extraction automatisée OSCOUR) et au CHU de Fort de France (source : CHU),
 5. Comparaison des nombres de demandes de confirmations biologiques pour dengue dans les deux CHU (Sources : services de microbiologie), du délai de prise en charge des enfants dans les deux CHU à partir des données de surveillance pour identifier secondairement les causes plausibles des différences observées.

4/ RESULTATS

4.1./ Analyse descriptive et comparative des données de surveillance hospitalières en Martinique et en Guadeloupe

D'après les données de surveillance le nombre de cas hospitalisés biologiquement confirmés enregistré sur la période épidémique de Martinique est de 633 tandis que ce nombre est 411 sur la période épidémique de Guadeloupe, ce qui correspond à un ratio de 1,5 (Tableau 2).

Lorsqu'on examine ce chiffre selon les classes d'âge, on constate que ce ratio est de 1 chez les enfants, alors qu'il est de 2,2 chez les adultes, ce qui suggère que cette différence sur le nombre de cas hospitalisés ne concerne que les adultes.

Par ailleurs, la part des enfants hospitalisés pour dengue en Martinique est de 37 % versus 56 % en Guadeloupe, ce qui indique, d'après les données de surveillance, qu'on a hospitalisé plus souvent les adultes en Martinique et plus souvent les enfants en Guadeloupe.

| Tableau 2 |

Principaux indicateurs de surveillance hospitalière au cours des périodes épidémiques de dengue de 2010 en Martinique et Guadeloupe

	Martinique	Guadeloupe	Ratio
Nombre de cas hospitalisés	633	411	1,5
<15 ans	236	231	1,02
>=15 ans	397	180	2,2
Pourcentage d'enfants parmi les cas hospitalisés	37%	56%	0,7
Taux d'hospitalisation	1,6%	0,9%	1,8
Sévérité^{1,2}	0,19%	0,36%	-
Nombre de décès	18	7	2,6

¹ Nombre de cas sévères hospitalisés rapporté au nombre estimé de cas cliniquement évocateurs vus en médecine générale de ville

² La classification des formes cliniques utilisée en Guadeloupe est la classification OMS 1997 modifiée (cf. guide de surveillance) tandis que celle utilisée en Martinique est la classification OMS 2009. Pour cette raison, le ratio des taux de sévérité n'a pas été calculé

4.2./ Reclassement des données de surveillance hospitalière de la période épidémique en Guadeloupe avec la classification utilisée en Martinique (OMS 2009), puis analyse descriptive et comparative des données corrigées

Le reclassement des cas hospitalisés en Guadeloupe a eu pour conséquence la diminution du nombre de formes sévères et l'augmentation du nombre des formes communes avec ou sans signes d'alerte (Tableau 3). Par conséquent, le taux de sévérité (défini par le nombre de cas sévères hospitalisés rapporté au nombre estimé de cas vus en consultation de médecine générale) corrigé est plus faible qu'avec la précédente classification et devient similaire à celui de la Martinique (0,21 versus 0,19, différence non significative au test du chi2) (Tableau 4).

Ce résultat constitue donc un argument important en faveur de l'absence de différence réelle de sévérité, globalement, sans prise en compte d'éventuels groupes à risque, entre les deux épidémies.

| Tableau 3 |

Nombre de cas hospitalisés au cours de la période épidémique de dengue de 2010 en Guadeloupe, selon les formes cliniques, avant et après utilisation de la classification OMS 2009

	Selon la classification OMS 1997 modifiée utilisée jusque là	Selon la classification OMS 2009 utilisée en Martinique
Formes sévères	160	92
Formes communes	251	188
Formes communes avec signes d'alerte	.	131
Taux de sévérité	0,36	0,21

Lorsque l'on compare la proportion de formes sévères parmi les cas hospitalisés on constate qu'en Guadeloupe, cette proportion est toujours plus importante qu'en Martinique, tant chez les enfants que chez les adultes (différences significatives, tests du Chi2) (Tableau 5).

| Tableau 4 |

Nombre de cas hospitalisés au cours de la période épidémique de dengue en 2010 en Guadeloupe et Martinique, selon les formes cliniques avec utilisation de la classification OMS 2009

	Guadeloupe (N=411)	Martinique (N=633)
Formes sévères	92	77
Formes communes avec ou sans signes d'alerte	319	539
Non classés	0	17
Taux de sévérité	0,21	0,19

Ce résultat, compte tenu de la similarité des taux de sévérité après reclassement, est compatible avec l'hypothèse d'hospitalisations plus fréquentes en Martinique qu'en Guadeloupe, qui a tendance à diminuer la valeur de cette proportion en Martinique.

| Tableau 5 |

Nombre de cas hospitalisés au cours de la période épidémique de dengue de 2010 en Martinique et en Guadeloupe, selon les formes cliniques, par classe d'âge, selon la classification OMS 2009

	Moins de 15 ans		15 ans et plus	
	Martinique	Guadeloupe	Martinique	Guadeloupe
Formes sévères	15	42	62	49
Formes communes	219	189	320	131
Non classées	2	0	15	0
%	6,4	18,2	15,6	27,2

4.3./ Analyse descriptive et comparative des données du PMSI

D'après les données des PMSI, le nombre de séjours ≥ 24 H pour dengue est 1,9 fois plus important en Martinique qu'en Guadeloupe, ce qui est cohérent avec les données de surveillance (1,5).

Lorsqu'on étudie le ratio Martinique/Guadeloupe du nombre de séjours ≥ 24 H selon les classes d'âge, on constate qu'il est de 2,8 chez les adultes et 1,1 chez les enfants. Ceci est également cohérent avec les données de surveillance, même si l'écart semble être plus important sur les données du PMSI pour les adultes (2,2 sur les données de surveillance) (Tableau 6).

La part des séjours ≥ 24 H des enfants hospitalisés pour dengue en Martinique est de 29 % (321/1083) tandis qu'elle est de 52 % (303/579) en Guadeloupe. Ce résultat est peu différent de celui constaté sur les données de surveillance.

Lorsqu'on analyse les données par établissements, on constate que :

- Le nombre de séjours ≥ 24 H au CHU de Fort de France est de

60 % supérieur à celui du CHU de Pointe à Pitre ;

- Les ratios séjours adultes/séjours enfants sont supérieurs à 1 dans chaque établissement, quelle que soit la durée de séjour choisie (≥ 24 h ou ≥ 48 h), sauf au CHU de Pointe à Pitre où ce ratio est inversé (0,6). Autrement dit chaque établissement a hospitalisé plus d'adultes que d'enfants pendant la période épidémique, sauf le CHU de Pointe à Pitre qui est le seul établissement où l'on a hospitalisé plus d'enfants que d'adultes ;
- C'est au CHU de Fort de France que le ratio séjours ≥ 24 H adultes/séjours enfants est le plus élevé, avec 3 adultes pour 1 enfant. Il s'agit donc de l'hôpital où la proportion d'adultes hospitalisés au cours de l'épidémie de dengue est la plus importante ;
- Comme on devait s'y attendre les deux CHU sont les établissements qui contribuent le plus au nombre de séjours pour dengue, parmi les établissements disposant d'un service d'urgence (63% pour le CHU de Pointe à Pitre, 53% pour le CHU de Fort de France).

| Tableau 6 |

Nombre de séjours hospitaliers pour dengue ≥ 24 H, tous âges confondus et par classe d'âge, en Guadeloupe et en Martinique, au cours des périodes épidémiques respectives de 2010.

	Tous âges confondus		Chez les moins de 15 ans		Chez les 15 ans et plus	
	Séjours PMSI ≥ 24 h	Système de surveillance	Séjours PMSI ≥ 24 h	Système de surveillance	Séjours PMSI ≥ 24 h	Système de surveillance
Martinique	1093	633	321	236	772	397
Guadeloupe	579	411	303	231	276	180
Ratio	1,9	1,5	1,1	1	2,8	2,2

| Tableau 7 |

Nombre de séjours hospitaliers pour dengue ≥ 24 H, tous âges confondus et par classe d'âge, selon les établissements de santé avec service d'urgence, Guadeloupe et Martinique, au cours des périodes épidémiques respectives de 2010

		Etablissements de Martinique ayant le plus contribué aux hospitalisations pour dengue			Etablissements de Guadeloupe ayant le plus contribué aux hospitalisations pour dengue		
		CHU FDF	CHL	CHT	CHU PAP	CHBT	Eaux claires
Séjours PMSI ≥ 24 h	≥ 15 ans	439	176	157	138	117	21
	< 15 ans	136	94	91	227	76	0
	Ratio	3,2	1,9	1,7	0,6	1,5	
Séjours PMSI ≥ 48 h	≥ 15 ans	277	140	92	130	76	19
	< 15 ans	94	93	83	205	70	
	Ratio	2,9	1,5	1,1	0,6	1,1	

4.4./ Etude descriptive et comparative du nombre d'hospitalisations consécutives aux passages pour dengue aux CHU de Pointe à Pitre et de Fort de France

La proportion d'hospitalisations consécutives aux passages aux urgences pour dengue, au cours des périodes épidémiques respectives, est plus élevée au CHU de Fort de France qu'au CHU de Pointe à Pitre (15 % versus 10%) (Tableau 8) et cette différence est significative (test du Chi2).

On constate également un ratio de 2,4 adultes pour un enfant hospitalisés après un passage pour dengue au CHU de Fort de France, pour un ratio de seulement 0,7 adulte pour un enfant passé aux urgences sans hospitalisation consécutive (Tableau 9).

Ces résultats suggèrent qu'on a plus souvent hospitalisé après un passage pour dengue au CHU de Fort de France qu'à Pointe à Pitre, et que cela concernait principalement les adultes.

Bien qu'ils ne concernent que les deux CHU, ces résultats issus de l'analyse des données des urgences sont cohérents avec les données de surveillance et du PMSI.

| Tableau 8 |

Nombre de passages pour dengue, d'hospitalisations consécutives et proportion des hospitalisations après passage, au CHU de Fort de France et au CHU de Pointe à Pitre, au cours des périodes épidémiques respectives

	Hospitalisations après passages	Passages pour dengue	Proportion des hospitalisations consécutives aux passages pour dengue
CHU de Fort de France	397	2 604	15,2
CHU de Pointe à Pitre	220	2 241	9,8

| Tableau 9 |

Nombre de passages pour dengue, d'hospitalisations consécutives, de séjours ≥ 24 H, aux CHU de Pointe à Pitre et de Fort de France, au cours des périodes épidémiques respectives de 2010.

	Nombre de passages aux urgences pour dengue		Nombre d'hospitalisations consécutives aux passages		PMSI nombre de séjours ≥ 24 H	
	CHU PAP	CHU FDF	CHU PAP	CHU FDF	CHU PAP	CHU FDF
<15 ans	1317	1515	146	118	227	136
≥ 15 ans	924	1089	74	279	138	439
Ratio	0,7	0,7	0,5	2,4	0,6	3,2

4.5./ Autres résultats : demandes de confirmations biologiques et délais de prise en charge



Pour explorer davantage l'hypothèse d'un biais du dispositif de surveillance due à une fréquence de confirmations biologiques plus élevée en Martinique par le biais de prescriptions plus importantes, les deux laboratoires de microbiologie des CHU ont été

interrogés. Au CHU de Pointe à Pitre, il a été demandé une confirmation biologique de dengue pour 2769 patients contre 3313 au CHU de Fort de France, soit 20 % de plus. Néanmoins parmi ces chiffres il n'est pas possible de distinguer les hospitalisations supérieures à 24 H des consultations aux urgences. Par ailleurs, le nombre de passages pour dengue était supérieur de 16% au CHU de Fort de France, ce qui pourrait y expliquer le nombre de demandes plus fréquentes.

Pour explorer l'hypothèse d'une prise en charge différente entre la Martinique et la Guadeloupe, les délais de prise en charge entre la date des premiers symptômes et la date d'hospitalisation ont été étudiés, à partir des données de surveillance, chez les patients pour lesquels les deux dates étaient documentées. Ces délais apparaissent similaires, quelle que soit la catégorie d'âge, dans les deux CHU. Ainsi, bien que les fréquences d'hospitalisations chez les enfants et chez les adultes soient respectivement plus élevées au CHU de Pointe à Pitre et au CHU de Fort de France, cela ne semblerait pas lié à des délais de prise en charge plus longs (Tableau 10). Cependant la solidité de cette interprétation est limitée par la proportion élevée de données manquantes.

| Tableau 10 |

Délais médians en jours entre la date des premiers signes de dengue et la date d'hospitalisation, à partir des données de surveillance, chez les patients pour lesquels les deux dates étaient renseignées (N), au CHU de Fort de France et au CHU de Pointe à Pitre, pendant les périodes épidémiques respectives en 2010.

	Délai médian en jours (N=nombre de cas)	
	Moins de 15 ans	15 ans et plus
CHU de Fort de France	3 (N=60)	3 (N=129)
CHU de Pointe à Pitre	2,5 (N=170)	3,5 (N=106)

5/ DISCUSSION

L'analyse des données et les discussions suggèrent, par la cohérence des écarts observés entre Martinique et Guadeloupe sur les données du dispositif de surveillance, les données du PMSI et les données des urgences, qui constituent trois sources de données distinctes et indépendantes les unes des autres, des hospitalisations plus fréquentes en Martinique. Cette fréquence plus importante des hospitalisations en Martinique est constatée seulement chez les adultes.

Parmi les cas hospitalisés pour dengue, les enfants sont majoritaires en Guadeloupe alors que ce sont les adultes qui sont majoritaires en Martinique.

La cohérence des écarts, observée sur les trois sources de données indépendantes, est en défaveur d'un biais du dispositif de surveillance.

De plus, dans l'hypothèse d'un biais du à une fréquence de confirmations biologiques plus élevée en Martinique en raison de prescriptions plus importantes, on aurait pu s'attendre à voir se réduire, sur les données du PMSI, l'écart observé à partir des données de surveillance entre la Martinique et la Guadeloupe, car les données du PMSI sont peu dépendantes des confirmations biologiques de dengue. Or au contraire l'écart augmente puisque le ratio Martinique/Guadeloupe du nombre de séjours ≥ 24 H est de 1,9 versus 1,5 sur les données de surveillance.

L'analyse des données et les entretiens avec les hospitaliers ont conduit à abandonner l'hypothèse de l'indisponibilité des tests diagnostiques à certaines périodes, qui n'a été que très ponctuelle et sur des périodes courtes, et qui a probablement très peu influencé le nombre de cas hospitalisés biologiquement confirmés.

En l'absence de biais lié au dispositif de surveillance, les hypothèses évoquées pour expliquer ces différences était une sévérité plus marquée de l'épidémie en Martinique. Les taux de sévérité des deux épidémies survenues en Guadeloupe et en Martinique après ajustement étaient globalement similaires. Si globalement les deux phénomènes épidémiques ne montrent pas de différence significative en terme de sévérité, il n'a néanmoins pas été exploré les différences qui auraient pu survenir dans certains groupes à risque (nourrissons, personnes âgées, co-morbidités..).

Un autre hypothèse évoquée était l'existence de pratiques de prise en charge différentes. Néanmoins, cette hypothèse, pour être réellement explorée, aurait du être investiguée par une enquête spécifique, ce qui ne rentrait pas dans le cadre de ces travaux. Seuls les délais de prise en charge ont pu être étudiés, et seulement dans les deux CHU, ce qui est très insuffisant. Ils apparaissent similaires chez les adultes et chez les enfants, mais la proportion élevée de données manquantes limite cette interprétation.

De même, l'hypothèse évoquée pendant les discussions du retex et pouvant contribuer à ces différences était l'existence de différences de recours aux soins hospitaliers en Martinique et en Guadeloupe. Cette hypothèse n'a pu être explorée plus avant.

Bien que ce travail n'ait pu être exhaustif en terme de validation ou invalidation d'hypothèses de recherche, une explication très plausible à ces différences est celle de la réduction de la capacité de l'offre de soins au CHU de Pointe à Pitre, précisément pendant la période épidémique, qui a duré plusieurs mois. Celle-ci était liée à des travaux de réhabilitation dans les services d'hospitalisation qui touchaient uniquement le secteur adulte, et qui l'a semble-t-il amputé d'environ 60 lits d'adultes.

6/ CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Afin de s'affranchir, en terme de surveillance, d'indicateurs tels que le « nombre de cas hospitalisés », qui, utilisé isolément, a été jugé peu satisfaisant comme indicateur de gravité, il a été proposé et validé au cours du retex d'utiliser, afin de juger de la sévérité d'une épidémie, un ensemble d'indicateurs composé :

- Du nombre de décès liés à la dengue ;
- Du nombre de cas hospitalisés en Soins Intensifs et en Réanimation ;
- Du nombre de cas classés en formes sévères selon la classification OMS 2009.

Il a été validé que ces trois indicateurs devraient être déclinés systématiquement par groupes d'âges, et au minimum dans les catégories adultes et enfants. Il a été proposé qu'un sous groupe de travail définisse les classes d'âge pertinentes à surveiller vis-à-vis de la sévérité.

Il est par ailleurs proposé de continuer à relever : a) les critères de dengue hémorragique, selon la classification OMS 1997, afin de disposer du nombre de cas de dengue hémorragique, à utiliser dans le cadre des comparaisons internationales, mais aussi dans le cadre de comparaison à des phénomènes antérieurs à la classification 2009, et b) les critères de fuite plasmatique, afin de disposer du nombre de cas de dengue avec fuite plasmatique, malgré les limites connues.

Il a également été admis de la nécessité de rester prudent sur l'utilisation de l'indicateur « nombre de dengue avec signes d'alerte », car les critères qui définissent cette catégorie étaient encore, au moment du séminaire du retex en 2011, en cours de validation, et qu'il ne doit pas être utilisé comme indicateur de gravité.

Il a été proposé en outre comme indicateurs d'impact sur l'organisation des soins hospitaliers d'utiliser a) le nombre de passages aux urgences pour dengue, b) le nombre d'hospitalisations consécutives, et c) la proportion d'enfants de moins de 15 ans parmi les cas hospitalisés.

Au cours de l'été 2013, la fiche de recueil des données hospitalières intégrant les décisions du retex a été élaborée, validée en inter-régional, puis mise en place, dans un premier temps, en Guadeloupe, pour la fiche adulte, tandis que la fiche de recueil destinée aux moins de quinze ans est en cours de finalisation.



Groupe de travail Antilles-Guyane sur la classification des décès observés au cours de la dengue¹ et la Cire Antilles Guyane²

¹ Par ordre alphabétique : Beaucaire Gilles (CHU Pointe à Pitre), Cabié André (CHU Fort de France), Djossou Félix (CH André Rosemond de Cayenne), Lamaury Isabelle (CHU Pointe à Pitre)

² Cassadou Sylvie, Ledrans Martine

1/ INTRODUCTION

La différence de niveau de sévérité entre les deux épidémies de 2010 en Martinique et en Guadeloupe, et plus particulièrement la différence entre le nombre de décès observé en Martinique et celui observé en Guadeloupe était l'une des interrogations importantes abordées lors du séminaire de novembre 2011. En effet, pour une épidémie d'ampleur comparable, 18 décès avaient été retenus comme potentiellement liés à la dengue en Martinique contre six en Guadeloupe.

L'analyse de l'ensemble de ces décès par les infectiologues des deux îles a montré la nécessité d'élaborer une méthode commune pour évaluer le niveau d'imputabilité du décès observé à la survenue de la dengue chez le patient.

2/ OBJECTIFS DU CLASSEMENT DES DECES

Le recensement et le classement des décès permettent de remplir plusieurs objectifs.

Tout d'abord, l'analyse des circonstances de survenue de chaque décès signalé, de son histoire clinique et biologique, du niveau de certitude du diagnostic de la dengue, des pathologies éventuellement associées à celle-ci et du contexte épidémiologique, apportent des éléments d'information pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques menant au décès. Cette première étape permet ensuite de mieux comprendre les liens éventuels entre les pratiques de prise en charge médicale et l'histoire de la maladie afin d'apporter des corrections éventuelles à ces pratiques et de prévenir potentiellement d'autres décès.

Parallèlement à cet objectif médical et scientifique, le classement des décès de façon homogène sur les différents territoires permet de considérer le nombre de décès recensés comme l'un des indicateurs de la sévérité de l'épidémie et apporte un élément fiable dans l'établissement de son bilan épidémiologique.

Enfin, une méthode harmonisée de classement des décès apporte une information beaucoup plus claire aux professionnels de santé, aux media et finalement au grand public, évitant d'éventuelles dérives ou mauvaise information sur ce sujet légitimement sensible.

3/ METHODE D'ELABORATION DE LA CLASSIFICATION

La première étape du travail s'est attachée à stabiliser de façon collégiale les définitions d'un certain nombre de termes ou d'expressions utilisées lors de la description des cas de dengue et des décès, étape nécessaire pour commencer l'élaboration de la classification.

La deuxième étape a consisté à identifier et définir les différents niveaux d'imputabilité du décès à la survenue de la dengue. Ces niveaux devaient être peu nombreux et facilement compréhensibles par tous.

Les critères d'attribution à un décès donné de l'un de ces niveaux d'imputabilité ont alors été définis. Ils prennent en compte le contexte épidémiologique, les caractéristiques de l'histoire clinique de la maladie (en particulier les délais de survenue du décès ou de la dégradation clinique du patient) et le niveau de certitude du diagnostic apporté par les examens biologiques.

Finalement, un algorithme de décision décrivant les différentes étapes de l'évaluation du décès a été élaboré.

4/ RESULTATS

4.1./ Définitions des termes utilisés

Syndrome de dengue

Fièvre ou sensation de fièvre débutant brusquement associée à un ou plusieurs des signes suivants : myalgies, arthralgies, céphalées, anorexie, nausées, vomissements, éruption. Le début de ces symptômes doit dater de moins de 7 jours.

Complications de la dengue

Fuite plasmatique à l'origine d'un état de choc, hémorragie interne ou défaillance d'un ou plusieurs organes.

Critères de fuite plasmatique

Épanchement pleural ou péritonéal (clinique, radiologique ou échographique) ou œdème de la vésicule biliaire à l'échographie ou élévation de l'hématocrite associée à une baisse des plaquettes à la fin de la phase fébrile.

Dengue biologiquement confirmée

⇒ Mise en évidence directe du virus par PCR, test NS1 ou hybridation, sur un prélèvement de sang ou d'organe, du vivant de la personne ou en post-mortem,

⇒ ou mise en évidence d'une séroconversion ou d'une ascension significative du titre des anticorps anti-dengue entre deux prélèvements effectués à 7 jours (ou plus) d'intervalle.

Dengue biologiquement probable

Taux d'IgM anti-dengue supérieur au seuil de positivité sur un prélèvement unique.

Causes de décès

Toutes les maladies, états morbides ou traumatismes qui ont abouti ou contribué au décès.

Cause initiale de décès

Maladie qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès.

Cause immédiate de décès

affection terminale entraînée par la cause initiale.

4.2./ Niveaux d'imputabilité du décès à la survenue de la dengue

Décès directement lié à la dengue

Il s'agit d'un décès dont la cause initiale est la dengue. Plus précisément, la cause immédiate de ce décès est soit une complication³ d'une forme symptomatique de dengue (choc, hémorragie interne, défaillance d'organe), soit une mort inexpliquée avant le 10^e jour suivant le début des symptômes.

Décès indirectement lié à la dengue

Décès dont la cause initiale est une pathologie ou un traumatisme préexistant, et dont la cause immédiate est une complication de cette pathologie ou ce traumatisme préexistant. La dengue a simplement contribué au décès.

Décès sans rapport avec la dengue

Décès sans lien direct ou indirect avec la dengue.

4.3./ Critères d'attribution d'un niveau d'imputabilité

Décès directement lié à la dengue

En période épidémique

La présence des critères suivants est nécessaire pour retenir le diagnostic de décès directement lié à la dengue :

- Syndrome de dengue dans les 10 jours précédant le début de la dégradation clinique et décès causé par une ou plusieurs complications de la dengue¹, ou
- Mort subite inexpliquée avant le 10^e jour suivant le début du syndrome de dengue

En période inter-épidémique

Même critères qu'en période épidémique, mais la dengue doit être confirmée ou probable.

Décès indirectement lié à la dengue

En période épidémique

La présence des trois critères suivants est nécessaire pour retenir le diagnostic de décès indirectement lié à la dengue :

- Syndrome de dengue dans les 10 jours précédant le début de la dégradation clinique, et
- Maladie ou traumatisme préexistant, et
- Décès dont la cause immédiate est une complication de cette pathologie ou ce traumatisme préexistant.

En période inter-épidémique

Même critères qu'en période épidémique, mais la dengue doit être confirmée ou probable.

Décès sans rapport avec la dengue

En période épidémique

- Pas de signe clinique de dengue (syndrome de dengue ou complication), ou
- Décès survenant plus de 28 jours après le début des signes cliniques d'un syndrome de dengue (dengue confirmée ou non), ou
- Mort subite inexpliquée plus de 10 jours après le début des symptômes de dengue (dengue confirmée ou non).

En période inter-épidémique

- Pas de signe clinique de dengue (syndrome de dengue ou complication), ou
- Signes cliniques de dengue sans confirmation biologique (dengue confirmée ou probable), ou
- Décès survenant plus de 28 jours après le début des signes cliniques d'un syndrome de dengue (dengue confirmée ou non), ou
- Mort subite inexpliquée plus de 10 jours après le début des symptômes de dengue (dengue confirmée ou non).

Ces critères ont permis d'élaborer un algorithme (Figure 1), schématisant les étapes successives de l'évaluation pour chaque décès survenu, afin de faciliter celle-ci.

4.4./ Repérage des décès et recueil des données nécessaires à l'évaluation du décès

Patients décédés à l'hôpital

Cas de dengue confirmé ou probable

Les cas de dengue hospitalisés, biologiquement confirmés ou probables, font l'objet d'une surveillance spécifique dans le cadre du programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies (Psage) dengue. Pour chacun de ces cas est remplie une fiche rassemblant l'identité du cas, les dates, l'établissement et le (ou les) services de son hospitalisation, les facteurs de risque de gravité et les caractéristiques cliniques et biologiques de la dengue contractée.

En cas de décès du patient, cette fiche sera transmise à l'infectiologue référent, respectivement en Martinique, Guadeloupe ou Guyane, afin qu'il puisse classer ce décès grâce à la fiche de renseignement et, le cas échéant, un retour au dossier hospitalier.

Cas de dengue sans confirmation biologique

En l'absence de confirmation biologique (dengue confirmée ou probable), le repérage des décès se fait comme pour les patients décédés hors hôpital.

Patients décédés hors hôpital

Le repérage des décès possiblement liés à la dengue se fait :

Par le signalement spontané à l'ARS ou à la Cire par un professionnel de santé ou

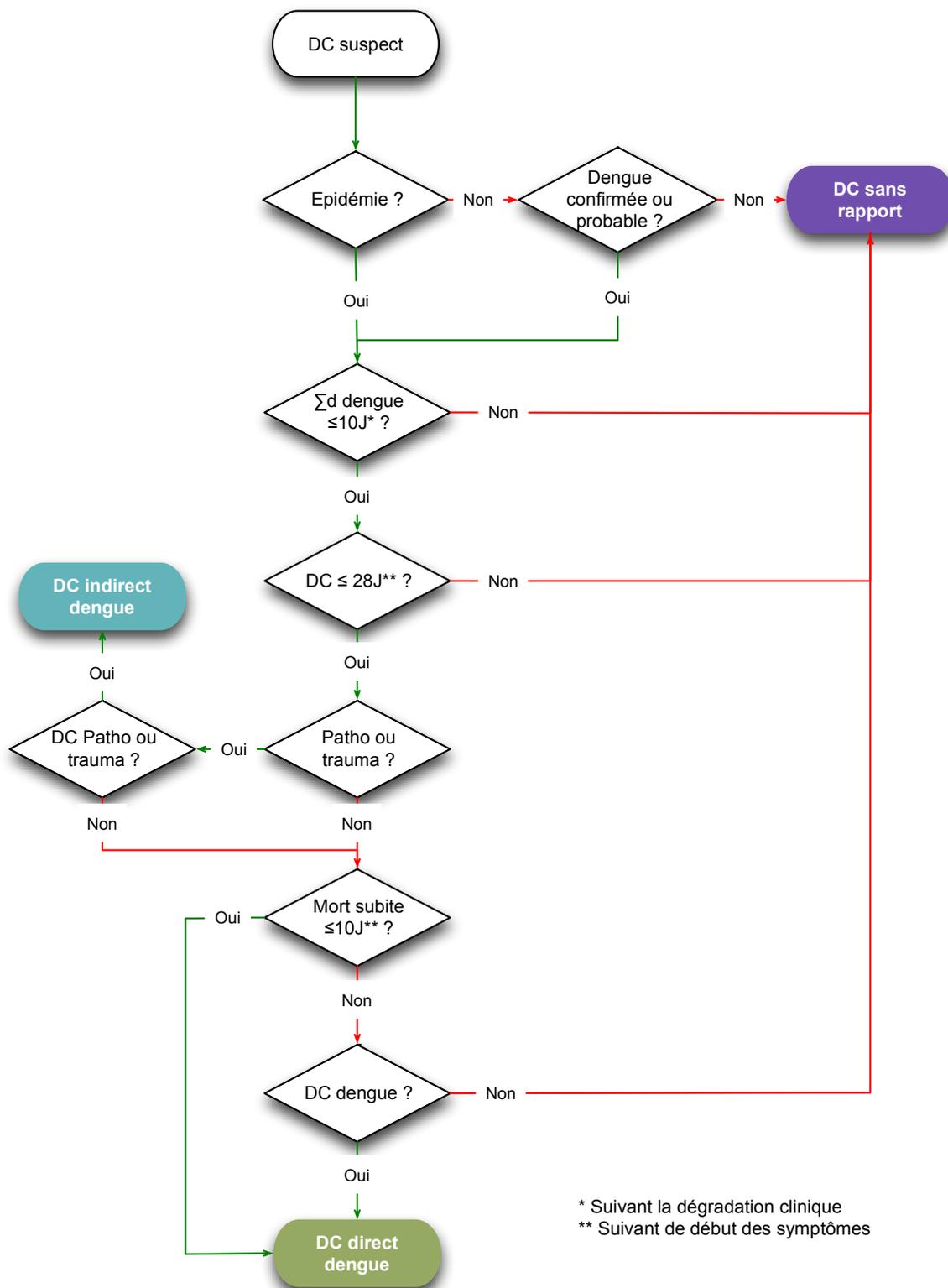
A l'aide des certificats de décès qui sont transmis au médecin inspecteur de l'ARS en charge de la veille sanitaire. Lorsque la mention « dengue » est notée sur le certificat, que ce soit dans les causes immédiates, initiales ou associées au décès, une fiche est remplie par le médecin inspecteur reprenant l'identité du médecin certificateur, la date de naissance et de décès du patient, l'histoire de sa prise en charge et ses comorbidités. Il en est de même en cas de signalement spontané.

Comme précédemment, cette fiche est transmise à l'infectiologue référent afin qu'il classe le décès.

³ World Health Organization, 2009. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Third edition. Geneva : World Health Organization (accessible internet)

| Figure 1 |

Algorithme pour le classement des décès possiblement liés à la dengue



5/ CONCLUSION

Cette classification, finalisée au début de l'année 2012, elle a pu être testée pendant les épidémies encore en cours en Guyane et en Guadeloupe. En Guyane, depuis le début de l'épidémie fin septembre 2012, cinq décès ont été recensés dont quatre ont été classés comme directement liés à la dengue et un indirectement lié à la dengue. En Guadeloupe, depuis le début de l'épidémie à la fin du mois de mai 2013, trois décès ont été enregistrés, tous classés comme directement liés à la dengue.

La mise en œuvre de ces évaluations, sur deux territoires différents et faisant appel à des référents différents, montre que la classification élaborée à la suite du Retex de 2011 est applicable et remplit ses objectifs en termes d'harmonisation de l'information et de surveillance de la sévérité des épidémies. Un recul supplémentaire est nécessaire afin de juger de l'atteinte de l'objectif scientifique et médical.

CONTRE LA DENGUE MOBILISONS-NOUS MAINTENANT !



Cire Antilles Guyane

Tél. : 05 96 39 43 54 — Fax : 05 96 39 44 14
Mail : martine.ledrans@ars.sante.fr

Guadeloupe

Cire Antilles Guyane

Tél. : 05 90 99 49 54 / 49 07
Fax : 05 90 99 49 24
Mail : sylvie.cassadou@ars.sante.fr
Mail : fatim.bathily@ars.sante.fr

ARS/CVGS

Tél. : 05 90 99 44 84
Fax : 05 90 99 49 24
Mail : patrick.saint-martin@ars.sante.fr

Guyane

Cire Antilles Guyane

Tél. : 05 94 25 72 49 / 72 50 / 72 52
Fax : 0594 25 72 95
Mail : vanessa.ardillon@ars.sante.fr
Mail : luisiane.carvalho@ars.sante.fr

ARS/CVGS

Tél. : 05 94 25 72 35
Fax : 05 94 25 72 95
Mail : francoise.eltges@ars.sante.fr

Martinique

Cire Antilles Guyane

Tél. : 05 96 39 43 54
Fax : 05 96 39 44 14
Mail : alain.blateau@ars.sante.fr
Mail : elise.daudens@ars.sante.fr
Mail : jacques.rosine@ars.sante.fr
Mail : marion.petit-sinturel@ars.sante.fr

ARS/CVGS

Tél. : 05 96 39 42 52
Fax : 0596 39 44 26
Mail : corinne.locatelli-jouans@ars.sante.fr

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin de Veille Sanitaire sur : <http://www.invs.sante.fr>

Directeur de la publication : Dr Françoise Weber, Directrice générale de l'Institut de veille sanitaire

Rédacteur en chef : Martine Ledrans, Responsable scientifique de la Cire AG

Maquettiste : Claudine Suivant, Cire AG

Comité de rédaction : Vanessa Ardillon, Fatim Bathily, Alain Blateau, Luisiane Carvalho, Dr Sylvie Cassadou, Elise Daudens, Martine Ledrans, Marion Petit-Sinturel, Jacques Rosine.

Diffusion : Cire Antilles Guyane - Centre d'Affaires AGORA—Pointe des Grives. B.P. 656. 97261 Fort-de-France

Tél. : 596 (0)596 39 43 54 - Fax : 596 (0)596 39 44 14

<http://www.invs.sante.fr> — <http://www.ars.sante.fr>