

Rappels sur l'infection par le virus de la dengue

Avec la contribution d'Arnaud Tarantola — InVS—Département International et Tropical

Épidémiologie de la dengue

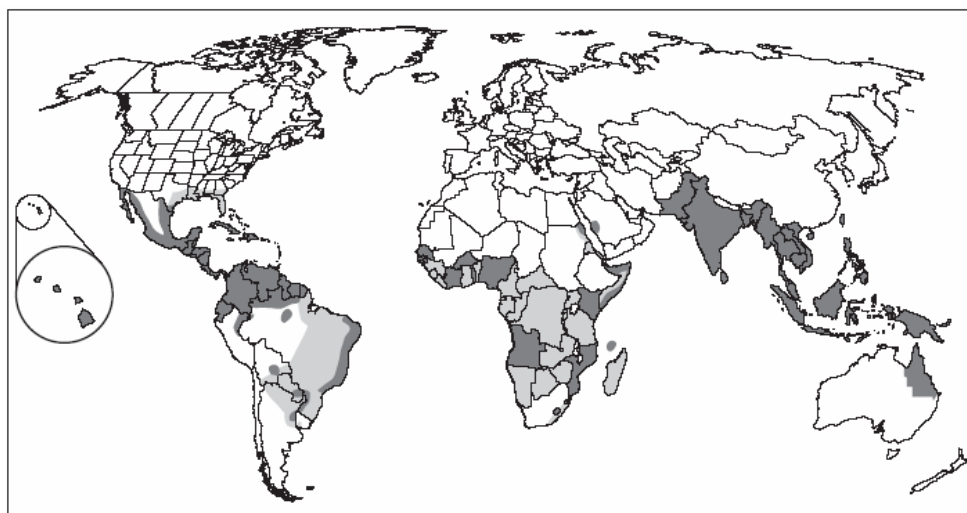
Le virus de la dengue est un arbovirus (Flavivirus, famille des Flaviviridae à laquelle appartiennent également les virus West Nile et de la Fièvre Jaune).

Il existe quatre sérotypes de dengue identifiés entre 1940 et 1956 (DEN-1, -2, -3 et -4) qui présentent les mêmes symptômes cliniques mais pour lesquels il n'existe pas d'immunité croisée, ce qui permet des infections successives par chacun des sérotypes chez un même individu. Les infections séquentielles avec des sérotypes différents exposent le malade à un risque accru de développer une forme sévère notamment une dengue hémorragique (DH) ou un syndrome de choc (DSC).

La maladie est endémique dans plus de 100 pays et les 2/5èmes de la population mondiale (2,5 milliards de personnes) sont exposés. Depuis une trentaine d'année on observe une extension importante de la répartition géographique et du nombre de cas annuels de dengue. La dengue est une des maladies à transmission vectorielle qui progresse le plus rapidement dans le monde (Figure 9).

Le virus de la dengue circule sur un mode endémo-épidémique dans les départements Français d'Amérique (DFA). On décrit des épidémies dues vraisemblablement à la dengue depuis le XVIIème siècle, notamment aux Antilles. Le virus a été isolé dans les années 1940 (en 1946 en Guyane).

Figure 9. Distribution dans le Monde de la dengue/dengue hémorragique et de son principal vecteur, *Aedes aegypti*, 2005



Source : Tropical Infectious Diseases
Second Edition, Elsevier, 2006

■ Zones infestées par *Aedes aegypti*
■ Zones infestées par *Aedes aegypti* et où circule le virus de la Dengue

En zone urbaine, où sont décrites la majorité des épidémies, la transmission se fait d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* notamment (*Aedes aegypti*, plus rarement *Aedes albopictus* ou *Aedes polynesiensis* qui sont des vecteurs moins compétents). Dans les DFA, le moustique vecteur est *Aedes aegypti*. C'est un vecteur diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée.

Sérotypes et formes cliniques

Plusieurs sources suggèrent que la majorité des primo-infections par le virus de la dengue passent cliniquement inaperçues¹. La dengue peut prendre une forme asym-

ptomatique ou se manifester par une forte fièvre et des douleurs diverses, notamment en cas d'infection séquentielle. Dans une minorité de cas, ces formes symptomatiques se compliquent de signes hémorragiques et peuvent entraîner la mort.

Formes pauci- ou asymptomatiques

On dispose de peu de données chiffrées sur la proportion des infections de dengue accompagnées de peu ou pas de symptômes. La proportion de formes asymptomatiques varie selon les études, passant de 15% à 75% en fonction du type d'étude.

Tableau 3. Données de la littérature sur la proportion de formes pauci- ou asymptomatiques dans les cas de dengue prouvés biologiquement lors d'études prospectives

Auteurs	Population, pays et années	% de formes	
		Aucun symptôme	Pauci- /asymptomatiques (pas d'absentéisme)
Burke DS ²	Enfants scolarisés (4-16 ans) Thaïlande, 1980-1981	-	87,3%
Endy TP ³	Enfants scolarisés (méd. 10 ans) Thaïlande, 1998-2000	53,4%	90,2%
Porter KR ⁴	Employés d'usine (18-64 ans, 83% âgés 18-45 ans), Indonésie, 2000-2002	-	75,7%

Formes graves

Dengue hémorragique et autres formes sévères

Dans certains cas, après 2-7 jours d'évolution et la défervescence thermique, l'infection peut évoluer vers une dengue hémorragique ou une dengue avec syndrome de choc^{5;6}. Ces formes cliniques surviennent le plus souvent chez des enfants de moins de 15 ans mais elles peuvent aussi survenir chez l'adulte^{7;8}. Lors de l'épidémie à Cuba en 1981, certaines formes graves chez des nouveau-nés primo-infectés ont été attribuées à une primo-immunisation par le passage transplacentaire d'anticorps maternels⁹. Une extravasation capillaire et des troubles diffus de la coagulation provoquent un tableau grave : ecchymoses en nappe, hémorragies diffuses voire hémorragies digestives franches. Il peut y avoir un syndrome de choc (agitation, pouls accéléré et pression artérielle pincée, froideur des extrémités). La létalité pour les cas de dengue hémorragique est en moyenne de 2,5% et peut atteindre 20% en l'absence de prise en charge thérapeutique adéquate.

Sérotypes et formes graves

Depuis les premiers cas à Manille en 1953, la fréquence des formes hémorragiques augmente dans le monde. La plupart des auteurs s'accordent pour dire que les formes hémorragiques seraient plus souvent associées aux infections séquentielles. Elles pourraient également être liées à certains sérotypes (notamment DEN-2).

Les sérotypes constituent une classification établie sur la base des marqueurs étudiés, et regroupent en réalité de nombreux géotypes différents. Ainsi le sérotype DEN-2 comporte au moins 5 géotypes, dont des souches originaires d'Amérique et d'autres d'Asie du sud-est¹⁰. Dans plusieurs épidémies, les primo-infections DEN-2 sont passées inaperçues¹¹⁻¹³. Le sérotype DEN-2 a été mis en cause dans des épidémies à pourcentage élevé de formes graves (géotype "Asiatique" à Cuba⁹, au Mexique¹⁴) mais n'a pas été associé à des formes graves lors d'autres épidémies (géotype "Américain" au Pérou¹⁵, en Haïti¹⁶).

L'épidémie de 2005 en Martinique a été caractérisée par l'émergence de formes graves précoces (J1-J3) jusqu'alors peu décrites, à type d'encéphalite, hépatite, myocardite, rhabdomyolyse, ainsi que des syndromes d'épuisement avec signes digestifs survenant généralement à J4. La souche DEN-2 en cause lors de l'épidémie à la Martinique est en cours de géotypage.

En Martinique, l'ensemble des cas pris en charge aux urgences (hors pédiatrie) pendant l'épidémie entre juin 2005 à avril 2006 a été prélevé. Cette étude met en évidence la plus grande gravité des cas d'infection par le sérotype 2 chez les adultes avec des charges virales significativement plus importantes que dans le sérotype 4 (Dr. Laurent Thomas, communication personnelle).

Même si certains géotypes sont associés à un risque plus élevé, chacun des quatre sérotypes peuvent entraîner des formes graves¹⁷. D'autres épidémies n'ont pas été attribuées à DEN-2 mais ont pourtant été associées à un nombre élevé de DH¹⁸.

Par conséquent le sérotype en soi n'est pas un élément prédictif fort de la gravité des cas lors d'une épidémie : son rôle est probablement modulé de manière importante par l'antériorité d'épidémies et de circulation de souches, voire par le géotype en cause (Américain ou Asiatique).

Références

- (1) Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):800-803.
- (2) Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38(1):172-180.
- (3) Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemiol* 2002; 156(1):40-51.
- (4) Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, Rudiman PI et al. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72(1):60-66.
- (5) Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-496.

- (6) Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):800-803.
- (7) Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):800-803.
- (8) Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-496.
- (9) Kouri GP, Guzman MG, Bravo JR, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemic, 1981. *Bull World Health Organ* 1989; 67(4):375-380.
- (10) Loroño-Pino MA, Cropp CB, Farfan JA, Vorndam AV, Rodriguez-Angulo EM, Rosado-Paredes EP et al. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5):725-730.
- (11) Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazquez S et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):793-799.
- (12) Vaughn DW. Invited commentary: Dengue lessons from Cuba. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):800-803.
- (13) Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmanitya S, Suntayakorn S et al. Dengue in the early febrile phase: viremia and antibody responses. *J Infect Dis* 1997; 176(2):322-330.
- (14) Loroño-Pino MA, Cropp CB, Farfan JA, Vorndam AV, Rodriguez-Angulo EM, Rosado-Paredes EP et al. Common occurrence of concurrent infections by multiple dengue virus serotypes. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(5):725-730.
- (15) Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999; 354(9188):1431-1434.
- (16) Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG, Putvatana R, Russell K, Sun W et al. Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(3):180-183.
- (17) Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):480-496.
- (18) Dengue outbreak associated with multiple serotypes--Puerto Rico, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47

Situation épidémiologique en Amérique Latine et dans la Caraïbe

Données transmises par le Dr Jose Luis SAN MARTIN, responsable de la zone Amériques, PAHO — Washington

La situation épidémiologique en 2006 en Amérique Latine et dans les Caraïbes est marquée par une circulation intense des virus de la dengue avec des situations d'épidémies au Brésil, en République Dominicaine, au Salvador et au Paraguay. L'île de Cuba aurait également été touchée, mais aucune donnée officielle n'est disponible. Dans une moindre mesure, le Pérou et le Venezuela ont également connu des situations épidémiques.

Sur les données disponibles pour l'Amérique Latine et les Caraïbes (Tableau 5), transmises par les États à la PAHO, on peut observer qu'au Brésil, en République Dominicaine, au Salvador et au Paraguay le nombre de cas enregistrés en 2006 est supérieur à ce celui qui avait été observé au cours de l'année 2005 (Tableau 4). Parmi ces quatre pays, seul le Paraguay a connu une circulation de mono-circulation virale (sérotypage DEN 3).

En 2006, tous les sérotypes circulent dans les Caraïbes et la zone Amérique Latine ; les sérotypes 1, 2 et 3 restant les plus représentés.

Comparer la situation des DFA aux autres pays de la Caraïbe ne sera possible que lorsque la totalité des données de l'année 2006 sera disponible. L'interprétation des différences observées devra naturellement prendre en compte le renforcement important des dispositifs de surveillance qui a été opéré au cours des dernières années .

Tableau 4. Pays présentant un nombre de cas cumulés avant la fin de l'année 2006 supérieur au nombre de cas cumulés pour toute l'année 2005

pays	Cas 2006 notifiés à la PAHO jusque	Nombre de cas notifiés à la PAHO pour 2006	Nombre de cas notifiés en 2005
Brésil	<i>fin juillet</i>	234068	203789
République Dominicaine	<i>fin octobre</i>	5382	2860
Salvador	<i>début novembre</i>	21129	15290
Paraguay	<i>début août</i>	1124	405