

ENQUÊTE

DENGUE D'IMPORTATION OBSERVÉE DANS LES CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU SUD DE LA FRANCE 1994-1999

K. BARRAU^{1,2}, S. BADIAGA^{1,2}, P. BROUQUI^{1,2}, J. DURANT², D. MALVY², F. JANBON², E. BONNET², A. BOSSERAY²,
A. SOTTO², D. PEYRAMONT²,
S. DYDYSKI², H. TOLOU³, JP. DURAND³, J. DELMONT^{1,2}

1. Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Houphouët Boigny, Marseille
2. Groupe Infectio-Sud (*)
3. Laboratoire de Virologie Tropicale, IMTSSA, Marseille

(*) Le Groupe Infectio-Sud regroupe l'ensemble des CHU du Sud de la France.

INTRODUCTION

La dengue est la plus fréquente des arboviroses. Elle sévit sur un mode endémoépidémique, principalement en Asie du Sud-Est, dans les îles du Pacifique Occidental et de l'Océan Indien, mais aussi dans les pays côtiers de l'Afrique de l'Est et de l'Ouest, en Amérique Centrale, au Nord de l'Amérique du Sud et dans les îles Caraïbes. Chaque année, plusieurs dizaines de millions de personnes en sont atteintes dans le monde parmi lesquelles 250 000 à 500 000 sont hospitalisées pour des formes sévères [1]. Le virus de la dengue, dont il existe 4 sérotypes, appartient à la famille des *Flaviviridae* et est transmis au cours d'une piqûre diurne de moustique, *Aedes aegypti* étant le principal vecteur. La durée moyenne d'incubation est de 5 à 8 jours. La forme clinique la plus fréquente est une forme bénigne associant des signes peu spécifiques : une fièvre élevée, des céphalées frontales et des myalgies diffuses. En quelques jours, une semaine en moyenne, les symptômes s'amendent mais il peut persister une asthénie pendant plusieurs semaines. Les formes hémorragiques ou avec choc constituent des tableaux plus sévères pouvant conduire au décès [2]. Au niveau biologique, il existe le plus souvent une thrombopénie, qui peut être très prononcée dans les formes hémorragiques.

Du fait de la multiplication des voyages, le nombre de cas de dengue importée augmente [3]. L'absence de traitement spécifique et la non disponibilité d'un vaccin font, qu'à ce jour, la prévention antivectorielle reste primordiale. Or la maladie reste encore mal connue des voyageurs et des médecins. Une meilleure connaissance des circonstances d'infection, des signes clinico-biologiques et des méthodes de diagnostic de cette maladie devrait contribuer à améliorer la prise en charge des malades. Pour cela, il a été constitué un réseau de surveillance de la dengue importée regroupant 10 services de maladies infectieuses et tropicales, appartenant à des Centres Hospitalo-Universitaires du Sud de la France (Groupe Infectio-Sud). L'objectif de cette étude était de décrire les particularités épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives des cas de dengue importée.

MÉTHODOLOGIE

La présente étude multicentrique a été réalisée en deux temps : de 1994 à 1997, les cas de dengue importée ont été étudiés de façon rétrospective [4], et de 1998 à 1999, de façon prospective. Le recrutement des cas s'est effectué à partir des unités de consultations externes et des unités d'hospitalisation. Tous les adultes et les enfants, de retour depuis moins de deux semaines d'un pays d'endémie de dengue et présentant une symptomatologie clinique évocatrice, ont été investigués. La majorité des prélèvements sanguins ont été traités par le laboratoire de Virologie Tropicale de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées à Marseille. Les méthodes utilisées pour le diagnostic ont consisté en une culture virale et des sérologies (techniques immunoenzymatiques ou d'inhibition de l'hémagglutination). Des positivités sérologiques croisées entre plusieurs arboviroses ont parfois été constatées mais les cas retenus dans l'étude correspondent tous à des séro-positivités maximales pour la dengue.

Les cas retenus sont classés en deux catégories conformément à la classification du CDC (1990, MMWR) : cas " confirmés " définis par la présence d'une

culture positive ou d'une séroconversion en IgM et/ou IgG à deux prélèvements espacés (les dosages simultanés des deux types d'immunoglobulines n'ont pas toujours été réalisés), et cas " probables " définis par la présence d'IgM sur un seul prélèvement effectué ou la présence d'un ou plusieurs forts taux d'IgG ($\geq 1/1280$) sans séroconversion prouvée. Les renseignements cliniques et épidémiologiques ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standardisé, validé par l'ensemble des centres participants. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-Info (version française 6.0.4). Les tests de Khi-2 et les tests exacts de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons des variables qualitatives, les tests de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

RÉSULTATS

De 1994 à 1999, 82 cas de dengue importée ont été retenus dont 29 pour la seule année 1998 (1994 : 6, 1995 : 12, 1996 : 7, 1997 : 18, 1999 : 10). Parmi eux, 26 étaient des cas confirmés et 56 des cas probables. Les cas où seuls des faibles taux d'IgG sans séroconversion ont été retrouvés, n'ont pas été retenus car la dengue pouvait ne pas être en cause dans l'état fébrile motivant la consultation ou l'hospitalisation, mais avoir été acquise autrefois lors d'un séjour antérieur.

1. Caractéristiques sociodémographiques des cas, description du séjour (tableau 1, sections 1 et 2)

La moyenne d'âge des 82 malades était de 37 ans. Le sex ratio était de 1,7. En dehors des provenances de régions endémiques habituelles, il est à noter que de nombreux sujets revenaient de Côte d'Ivoire (figure 1). Soixante treize malades résidaient habituellement en France et s'étaient rendus outre-mer essentiellement pour un motif touristique. La durée du séjour était inférieure à 1 mois pour 79% des sujets.

2. Caractéristiques cliniques et biologiques (tableau 1, sections 3 et 4)

Les signes cliniques ont débuté au cours de la première semaine suivant le retour pour plus de la moitié des malades. Pour 9 patients, la symptomatologie est apparue au delà du 7ème jour après le retour, la durée d'incubation la plus longue étant de 14 jours. Tous les sujets ont déclaré avoir eu de la fièvre, qui n'était présente au moment de la consultation ou de l'hospitalisation que chez 64 d'entre eux, à un niveau élevé dans 90% des cas ($> 39^\circ\text{C}$). Un syndrome arthralgique a été rapporté dans 78% des cas, et des céphalées chez 71% des patients. Les douleurs rétroorbitaires, classiquement décrites, étaient présentes chez 42% des malades. Des signes généraux, digestifs, respiratoires, neuropsychiques (le plus souvent, à type de vertiges) et cutanés (hyperesthésies, exanthèmes maculopapuleux, purpura pétéchial) sont également rapportés. Au total, 16 malades ont présenté des signes hémorragiques (purpuras, gingivorragies, épistaxis, hémorragie digestive...) mais jamais sévères. Des adénopathies sont perçues dans 1/4 des cas. Au niveau biologique, la thrombopénie, plus fréquente que la leucopénie (56%), a pu être constatée chez 53 sujets, dont 19% avaient un taux de plaquettes inférieur à 50 000/ml de sang. Par contre l'anémie était peu fréquente (18%). Une cytolysé hépatique était présente dans 63% des cas. Une recherche du virus de la dengue par culture n'a été réalisée que pour 16 patients. Elle a été posi-

Tableau 1. Données sociodémographiques, cliniques et biologiques des 82 cas de dengue importée observés dans 10 services hospitaliers de maladies infectieuses et tropicales des CHU du Sud de la France (1994-1999)

1. Données sociodémographiques		
Age en années (moyenne +/- écart-type)		37 +/- 14
Hommes		52 (63%)
Résidence habituelle en France		73 (89%)
2. Données relatives au séjour		
Motif de séjour	■ touristique	58
	■ professionnel	13
	■ autre	11
Durée des séjours	■ médiane en jours [min, max]	21 [2, 540]
	■ nombre de séjours ≤ 60 jours	75 (92%)
	■ nombre de séjours ≤ 30 jours	65 (79%)
3. Caractéristiques cliniques		
Delais d'apparition des signes par rapport au jour du retour en jours (moy +/- écart-type)		1 +/- 6
	■ entre 14ème et le 8ème jour avant le retour	3 (4%)
	■ entre 7ème jour avant le retour et le jour même du retour	24 (29%)
	■ entre le 1er et le 7ème jour après le retour	46 (56%)
	■ entre le 8ème et le 14ème jour après le retour	9 (11%)
Fièvre signalée par les sujets		82 (100%)
	■ Fièvre constatée en consultation ou en hospitalisation	64 (78%)
	■ Fièvre avec température ≥ 39°	57 (70%)
Arthralgies - Myalgies		64/82 (78%)
Céphalées		58/82 (71%)
Douleurs rétroorbitaires		32/77 (42%)
Asthénie		65/82 (80%)
Anorexie		37/78 (47%)
Autres signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...)		50/80 (63%)
Toux - Pharyngite		12/81 (15%)
Manifestations neuropsychiques		17/79 (22%)
Lésions cutanées		44/81 (54%)
purpura pétéchial		9/44 (20%)
Autres manifestations hémorragiques		7/82 (9%)
Adénopathies		20/79 (25%)
Splénomégalie		9/78 (12%)
Hépatomégalie		7/71 (10%)
4. Signes biologiques		
Leucopénie (< 4000/ml)		45/80 (56%)
Thrombopénie (< 150000/ml de sang)		53/73 (73%)
taux de plaquettes < 50000/ml de sang		10/53 (19%)
Anémie (< 12 g/dl de sang)		14/76 (18%)
Hypertransaminasémie (>50 UI/l)		45/72 (63%)

tive pour 6 d'entre eux, chez lesquels elle avait été demandée au cours de la première semaine suivant le début de leurs symptômes. Aucun autre flavivirus que celui de la dengue n'a été isolé. Le diagnostic de dengue avait été évoqué par le médecin traitant dans 50% des cas où ce renseignement a pu être connu (51 données manquantes). La présence d'une épidémie de dengue dans le pays visité a été rapportée par 23 sujets ; la présence de cas de dengue dans l'entourage par 21 sujets. Une recherche de paludisme a été demandée pour les 68 patients qui revenaient d'un pays d'endémie palustre ; un seul, provenant des Comores, a présenté en même temps que la dengue, un étalement sanguin montrant *Plasmodium falciparum*.

3. Prise en charge et évolution

Plus de la moitié des malades ont été hospitalisés, pour une durée moyenne de 4 jours. Tous les cas ont évolué favorablement. Parmi les 76 sujets ayant présenté une asthénie persistante pendant quelques semaines, celle-ci a été qualifiée de sévère pour 43% d'entre eux.

4. Comparaison des cas confirmés et des cas probables

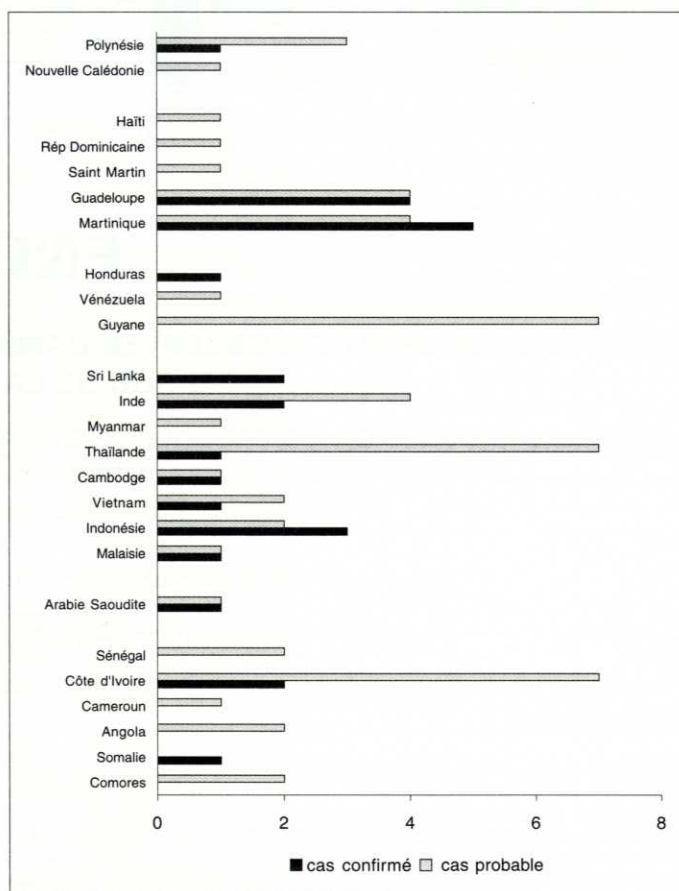
Parmi les 82 sujets, seuls 26 correspondaient à la définition de « cas confirmé ». La comparaison des « cas confirmés » et des « cas probables » n'a pas montré de différence significative concernant les variables épidémiologiques, cliniques et biologiques. Seuls 2 sujets sur 26 « cas confirmés » ont présenté une manifestation hémorragique à type de purpura pétéchial, contre 12 pour les 56 « cas probables », la différence n'étant pas significative. Deux sujets classés « confirmés » revenaient de Côte d'Ivoire où il est connu que le virus de la dengue est présent chez les *Aedes* et où un virus de sérotype 1 vient d'être récemment isolé chez un sujet ayant séjourné dans la capitale à Abidjan [5].

DISCUSSION

Le risque moyen de contracter une dengue pour un voyageur à destination d'une zone endémique est estimé à 1/1000 [6]. L'accroissement actuel du nombre de cas importés peut s'expliquer par l'extension de l'endémie mondiale et la survenue de fréquentes épidémies dans des régions tropicales où se rendent de plus en plus de voyageurs.

La pathologie est peu spécifique au niveau de sa présentation clinique. Même si les cas graves sont rares, ce diagnostic doit être évoqué en même temps que celui de paludisme devant un état fébrile et algique qui, pour la dengue, survient en général dans les 15 jours suivant le retour d'un pays d'endémie. Les éléments épidémiologiques peuvent orienter, les signes cutanés sont très évocateurs, la présence d'une thrombopénie ou d'une leucopénie éga-

Figure 1. origine géographique des 82 cas de dengue importée



lement. L'isolement du virus dans le sang est possible pendant la période fébrile ; le transport doit alors être réalisé rapidement et à basse température vers les laboratoires concernés.

Deux patients provenant de Côte d'Ivoire ont été classés en « cas confirmés » par la sérologie. Bien qu'un isolement humain du virus ait eu lieu récemment dans ce pays, des réactions croisées avec d'autres agents viraux responsables de fièvres hémorragiques sont aussi possibles.

CONCLUSION

La dengue est devenue, en quelques années, la deuxième cause des états fébriles au retour des pays tropicaux, après le paludisme. Il paraît indispensable d'informer tous les professionnels de santé sur les circonstances d'évocation de ce diagnostic et sur les méthodes disponibles pour la confirmer. C'est l'un des objectifs du réseau mis en place par le Groupe Infectio-Sud qui a aussi pour rôle d'alerter les autorités sanitaires sur l'émergence d'une épidémie de dengue ou d'une autre arbovirose dans un pays tropical. Les participants au réseau actuel, compte tenu de leur expérience acquise, sont prêts à contribuer à la création et au fonctionnement d'un réseau national ou européen qui aurait ces mêmes objectifs.

RÉFÉRENCES

- [1] GublerDJ, ClarkGG. Dengue hemorrhagic fever : the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1995 ; 1 : 55-57.
- [2] Murgue B, Deparis X, Chungue E, Cassar O, Roche C. Dengue : an evaluation of dengue severity in French Polynesia based on an analysis of 403 laboratory-confirmed cases. *Tropical Medicine and International Health* 1999 ; 4(11) : 765-73.
- [3] Lopez-Vélez R, Pérez-Casas C, Vorndam AV, Rigau J. Dengue in Spanish travelers returning from the tropics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996 ; 15 : 823-6.
- [4] Badiaga S, Delmont J, Brouqui P, Janbon F, Durant J, Bosseray A, Malvy D, Bonnet E, Sotto A, Dydimy S, Peyramond D et le groupe Infectio-Sud-France. Dengue importée : étude de 44 cas observés de 1994 à 1997 dans 9 centres hospitaliers universitaires. *Path Biol* 1999 ; 47(5) : 539-42.
- [5] Durand JP, Vallée L, De Pina JJ, Tolou H. Isolation of a dengue type 1 virus from a human case in West Africa. *Emerg Infect Dis* 2000 ; 6(1) : 83-84.
- [6] Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998 ; 352 : 971-7.