

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## A propos d' une fièvre «importée»

J. DOCQUIR (1), D. TUERLINCKX (2), E. BODART (3)

**RÉSUMÉ :** Célia, âgée de 21 mois, est admise dans notre institution il y a quelques mois pour température survenue dans le décours d'un séjour à Saint Domingue avec ses parents. La mise au point permet de retenir le diagnostic de fièvre de Dengue. Cette maladie, peu connue dans notre pays, est néanmoins endémique dans certaines régions du globe, et représente, vu l'échec des mesures d'éradication du vecteur et l'absence de vaccin, un problème de santé majeur à l'échelle mondiale. Si la majorité des cas est spontanément résolutive, le virus peut être à l'origine de formes sévères mettant en jeu le pronostic vital. Un diagnostic précoce est le garant d'une bonne évolution.

**MOTS-CLÉS :** *Virus de Dengue - Fièvre hémorragique de Dengue*

Célia, âgée de 21 mois, est admise dans notre service de Pédiatrie pour mise au point d'une fièvre nue. Ses antécédents personnels sont marqués par une prématurité à 28 semaines de gestation de bonne évolution; son schéma vaccinal est en ordre. Son père est de nationalité belge, sa mère est originaire de Haïti.

Quinze jours auparavant, lors d'un séjour en Haïti, puis à Saint-Domingue, l'enfant a présenté des pics de température oscillant entre 38 et 40° pendant 2-3 jours. Après réalisation d'une goutte épaisse pour exclure une malaria, elle a été placée sous amoxicilline *per os* pour un pharynx modérément congestif. A son retour en Belgique, elle est à nouveau fébrile avec une altération de l'état général; les parents consultent après 4 jours d'évolution pour température persistante.

A l'examen clinique, Célia pèse 12 kg 800 (P95) pour une taille de 85,5 cm (P97). La température rectale est objectivée à 38,7°, la fréquence cardiaque à 180/min et la saturation transcutanée en O<sub>2</sub> à 96%. Elle est pâle, irritable, ne présente pas d'ictère et est normohydratée. L'examen ORL est banal, de même que l'auscultation cardio-pulmonaire. L'abdomen est diffusément sensible, sans hépato-splénomégalie avec un péristaltisme faible. Il n'y a pas de signes méningés. On note une fine éruption maculo-papuleuse, apparemment non prurigineuse, au niveau du tronc et de la plante des pieds s'effaçant à la vitro-pression.

### DENGUE SHOCK SYNDROME

**SUMMARY :** Célia, 21 month-old child, presented to our pediatric clinic a few months ago with a fever of unknown origin after a stay in St-Domingue with her parents. Complementary investigations led to a diagnosis of Dengue Fever. The condition, not very frequent and thus not well known in our countries, represents a major world health problem especially because of the global failure of prophylactic measures. If the disease is self-limited in most cases, severe form can occur, with significant mortality and morbidity. Delay in diagnosis and treatment of these severe cases is often fatal.

**Keywords :** *Dengue virus - Dengue hemorrhagic fever - Dengue Shock syndrome*

La biologie montre une protéine-c-réactive de valeur normale, une anémie modérée à 10,7 g/dl d'Hb, une leucopénie relative à 2.800 Gb/mcl avec 1.200 polymorphonucléaires neutrophiles et une thrombopénie à 69.000/mcL. Les tests hépatiques sont perturbés avec des GOT à 102Ui/L (nl 14-36), des LDH à 1095Ui/L (nl 313-618); les GPT et les Gamma-GT sont normales. La biologie est contrôlée strictement normale au septième jour. Le bilan bactériologique est négatif (hémoculture, urinoculture et coproculture) de même que sont non contributives les différentes sérologies prélevées (Salmonella, Yersinia, EBV, CMV,...). Une goutte épaisse est négative, de même que les paramètres de coagulation.

La patiente est hospitalisée, un traitement antipyrétique est instauré. Son état hémodynamique reste stable. L'éruption s'étend pendant 24 heures sur le restant du corps, puis régresse spontanément. Elle est apyrétique après 48 heures.

La biologie, un voyage récent à Saint-Domingue et l'évolution nous font suspecter le diagnostic de fièvre de Dengue, confirmée par une sérologie IgM positive à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (anticorps anti-Dengue IgM (Elisa) à 5,54 Ratio pour une normale inférieure à 0,90)

### DISCUSSION

La dengue est une maladie infectieuse liée à un virus, appartenant à la famille des flavivirus (famille comprenant de nombreux virus, dont la fièvre jaune et la fièvre du Nil occidental). Il s'agit d'un virus à ARN simple brin positif, enveloppé, dont il existe 4 sérotypes (DEN 1-4).

(1) Assistant Clinicien, Candidat Spécialiste (2) Chargé de cours, Chef de Clinique Associé, (3) Professeur, Chef du Service de Pédiatrie, Cliniques Universitaires UCL de Mont Godinne, 5530 Yvoir.

Ce virus est un arbovirus, c'est-à-dire que, ne possédant pas de pouvoir invasif propre, il est transmis par la piquûre d'un moustique (principalement *Aedes aegypti*). La présence du virus provoque chez l'hôte une réponse immunitaire aussi bien innée (sécrétion d'IFN alpha et bêta, activation du complément, des polymorphonucléaires neutrophiles, des macrophages et des cellules NK) qu'adaptative (immunité cellulaire et humorale), qui permet la clairance de l'infection et procure une immunité à vie contre le sérotype infectant. Malgré certaines réactions croisées, l'immunisation contre les autres sérotypes n'est que transitoire, et un individu peut donc présenter plusieurs épisodes d'infection à virus de Dengue (1).

La plupart du temps, la guérison est spontanée et sans séquelles. Néanmoins, dans certains cas, la maladie se complique d'un tableau sévère de fuite capillaire avec choc cardiogénique secondaire et défaillance multisystémique, ou d'une hémorragie importante.

L'OMS classe les infections au virus de Dengue en trois entités cliniques distinctes. La première est la fièvre de Dengue (DF), caractérisée par une fièvre aiguë accompagnée de deux ou plus des signes suivants : céphalées, rash, myalgies, arthralgies, douleurs rétro-orbitaires, manifestations hémorragiques, leucopénie et sérologie positive. La deuxième est la fièvre de Dengue hémorragique (DHF), caractérisée par une fièvre de 2 à 7 jours, une diathèse hémorragique, une thrombocytopénie inférieure ou égale à 100.000/mm<sup>3</sup>, une fuite plasmatique capillaire (chute d'hématocrite, épanchement, hypoprotéinémie). Enfin, la dernière est le «Dengue Shock Syndrome» (DSS), qui associe aux critères complets de la DHF des signes de choc circulatoire. Si cette classification est remise en question, en raison surtout de difficultés d'applications en pratique clinique et de faible sensibilité de dépistage d'évolutivité vers une complication grave, elle représente un outil épidémiologique largement utilisé (2).

Il est bien établi qu'un facteur de risque majeur de DHF est une infection préalable à l'un des 4 sérotypes. Parmi les hypothèses étiologiques bien étayées, on retiendra d'abord un effet paradoxal de facilitation de l'infection par les anticorps, connu dans la littérature anglosaxonne sous le terme d'«antibodies dependant enhancement of infection»; lors d'une infection secondaire, les anticorps liés à la primo-infection opsonisent les particules virales, mais leur concentration est insuffisante pour les neutraliser; les complexes immuns se fixent alors sur les récepteurs des monocytes, sont phagocytés et la

pénétration cellulaire du virus est ainsi augmentée. Ce phénomène explique que les nourrissons de 6 à 12 mois sont particulièrement à risque de développer une forme sévère, la concentration en anticorps d'origine maternelle étant progressivement en diminution, jusqu'à atteindre le niveau critique. Ensuite, on soupçonne la réponse immunitaire cellulaire et humorale nettement plus rapide et importante lors de l'infection secondaire (production majeure de cytokines, nombreux complexes immuns circulants, activation du complément,...) d'être, en tant que telle, à l'origine de la dysfonction endothéliale responsable du syndrome de fuite capillaire. Le fait que ce dernier soit moins fréquent chez les patients dénutris, immunodéprimés, est un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse. Néanmoins, la forme sévère de la maladie peut être observée lors d'une primo-infection. Il faut donc admettre que d'autres facteurs interviennent dans son étiopathogénie. Ceux-ci peuvent être propres à certains génotypes viraux (variant du sérotype DEN-2) ou à l'hôte (soustype HLA, polymorphisme du récepteur TNF-alpha, du DC-SIGN,...) (3).

Les manifestations hémorragiques de la maladie, de gravité variable, sont d'origine multifactorielle : la thrombocytopénie est fréquente, d'origine centrale (toxicité virale directe sur les cellules souches hématopoïétiques), et périphérique (fixation de complexes immuns sur la surface plaquettaire et activation secondaire du complément, consommation périphérique sur dysfonction endothéliale). Par ailleurs, on observe parfois une composante de coagulopathie, en général associée au choc circulatoire, dont l'origine n'est pas clairement élucidée (coagulation intravasculaire disséminée, réaction croisée des anticorps entre certaines protéines virales et le plasminogène ou le fibrinogène, ...).

La maladie est endémique en zone tropicale et sous-tropicale d'Amérique centrale, d'Amérique du sud, d'Asie, d'Afrique de l'Ouest et d'Océanie (territoires sur lesquels vivent 50% de la population mondiale). Elle représente un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, en augmentation importante depuis ces deux dernières décennies: 50 à 100 millions de cas sont rapportés annuellement, dont 500.000 de la forme sévère de la maladie, laquelle a un impact particulier sur la population pédiatrique puisque en zone hyperendémique (Asie du Sud-est, Amérique centrale), 90% de ces formes sévères touchent des enfants de moins de 15 ans (4-5).

En Europe, la maladie est bien entendu beaucoup plus rare, et concerne uniquement les voyageurs revenant des zones endémiques. Dans

notre pays, le laboratoire de référence de l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers, chargé de la surveillance des cas importés, rapporte depuis 2002 en moyenne 35 cas par an, essentiellement des adultes (6).

La présentation clinique est donc très variable, puisqu'elle va d'une infection pauci-, voire asymptomatique, à un tableau de choc circulatoire. Le tableau le plus classique comprend, après une période d'incubation de 3 à 14 jours maximum, une fièvre élevée, qui dure de 3 à 7 jours au total. Celle-ci peut avoir une évolution biphasique, comme chez la patiente; à la fièvre sont associés des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, des myalgies, arthralgies et des signes de diathèse hémorragiques, le plus souvent discrets, et cantonnés aux tissus cutanéomuqueux. Chez l'enfant en particulier, des plaintes gastro-intestinales ou respiratoires peuvent être à l'avant-plan. A l'examen clinique, on peut noter la présence d'un rash maculo-papuleux aspécifique, une hépatosplénomégalie, des adénopathies. La biologie objective souvent une perturbation modérée des enzymes hépatiques, une leucopénie, une thrombopénie modérée. La guérison est spontanée et sans séquelles.

Une Dengue sévère survient dans moins d'un pour cent des cas. Le syndrome de fuite capillaire commence en général à se manifester à la disparition de la fièvre et s'installe en quelques heures. En dehors des critères cliniques et biologiques de la DHF suivant l'OMS (thrombopénie <100.000, diathèse hémorragique, majoration de l'hématocrite), dont la sensibilité a été récemment remise en question, l'évolution vers ce syndrome devra être suspectée devant l'apparition de douleurs abdominales aiguës, des vomissements incoercibles, une altération de l'état de conscience, une hypothermie. Par ailleurs, la détection d'un épanchement pleural, abdominal ou d'un épaississement de la paroi de la vésicule biliaire semble constituer une excellente méthode prédictive d'évolution vers cette complication. Si la prise en charge est précoce et optimale sur le plan hémodynamique et hydro-électrolytique, on peut éviter l'apparition d'un choc cardiogénique secondaire et une défaillance multisystémique; la fuite capillaire ne durant en moyenne que 48 hrs, l'évolution clinique peut être alors rapidement favorable.

Néanmoins, la mortalité reste élevée puisque, malgré le traitement, elle est évaluée à 12%. Les hémorragies importantes sont rares, et en général associées au choc. Il existe d'autres complications décrites, comme l'insuffisance hépato-cellulaire, en général associée au tableau de choc sévère, et des manifestations neurolo-

giques (encéphalopathie, convulsions) qui peuvent occasionnellement dominer la présentation clinique.

Le diagnostic d'infection à virus de Dengue doit être évoqué devant une fièvre aiguë survenant après un séjour récent en région endémique, surtout si elle s'accompagne d'une éruption et des anomalies biologiques caractéristiques (perturbation des enzymes hépatiques, leucopénie, thrombopénie). La méthode de confirmation diagnostique dépend de la phase d'évolution de la maladie : durant la période fébrile, seule la virémie est détectable, soit par mise en évidence d'antigène viraux (protéine NS1, NS5,...), soit par technique de RT-PCR (7). Si ces tests peuvent atteindre une sensibilité élevée, leur disponibilité, en particulier dans certains pays en voie de développement n'est pas très importante. Par contre, après la défervescence, des anticorps sont détectables endéans quelques jours. La technique d'inhibition de l'hémagglutination ou l'ELISA restent les méthodes diagnostiques de référence pour leur mise en évidence.

Le traitement de la Dengue non compliquée est purement symptomatique. L'usage du paracétamol est préféré à l'aspirine ou aux AINS vu le risque potentiel hémorragique et de syndrome de Reye.

La prise en charge du syndrome de fuite capillaire comprend l'administration précoce d'une solution de remplissage (un protocole thérapeutique a été développé par l'OMS) (8), un monitoring hémodynamique rapproché avec adaptation du bilan hydrique et une surveillance des troubles hydro-électrolytiques, hépatiques, hémorragiques et neurologiques associés. L'administration excessive de fluides doit être évitée après la phase d'hyperperméabilité capillaire, car elle peut précipiter un oedème pulmonaire aigu. Il n'existe pas de médication antivirale efficace (9). Malgré les arguments en faveur d'une origine immunologique ou inflammatoire à ce tableau, il n'y pas d'évidence de bénéfices quant à l'usage des immunoglobulines (10), ou des corticoïdes (11). Ce n'est qu'en présence de manifestations hémorragiques importantes que des dérivés sanguins seront administrés (concentré plaquettaire ou plasma frais congelé, suivant les paramètres biologiques). L'administration prophylactique de concentré plaquettaire semble majorer les risques de complications aiguës. La mortalité est élevée, puisque malgré un traitement précoce, elle est évaluée à 12%.

La méthode prophylactique la plus efficace reste, à l'heure actuelle, le contrôle du vecteur, qui comprend avant tout la réduction et la

désinfection des sites de reproduction (principalement des réserves d'eau stagnante en zone urbaine, tels bidons et pneus). Plusieurs campagnes ont pu montrer une grande efficacité dans la lutte contre la propagation du virus (12), mais à l'heure actuelle, la majorité des pays en zones endémiques n'a pas réussi à maintenir une politique efficace durable. L'application d'insecticides a un impact modéré, peut se révéler toxique et entraîner l'apparition de souches résistantes. Une autre méthode originale, récemment décrite, de lutte contre le vecteur est un vaccin, générant des anticorps toxiques pour l'insecte, mais inoffensifs pour l'hôte. Ces anticorps sont transmis lors d'une piqûre (13).

Une solution alternative au contrôle du vecteur serait l'utilisation d'un vaccin, devant être efficace sur les quatre sérotypes. Différentes stratégies sont actuellement poursuivies, incluant notamment des vaccins vivants atténués ou vectorisés, des vaccins ADN et des formulations sous-unitaires inactivées. Parmi ceux-ci, deux vaccins vivants atténués, efficaces sur les quatre sérotypes, sont actuellement en phase 2 et seront probablement utilisables à large échelle dans un avenir proche (14).

## CONCLUSION

Si cette maladie est mal connue dans nos pays, elle représente néanmoins un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, grevée de mortalité et morbidité importantes, et touchant en particulier la population pédiatrique. L'échec global des mesures préventives fait de la disponibilité d'un vaccin efficace une urgence internationale.

Pour les praticiens européens, ce diagnostic devrait être évoqué devant une fièvre survenant dans les 15 jours après un séjour en région endémique, surtout en présence de manifestations hémorragiques et des anomalies biologiques classiques (leucopénie et perturbation des enzymes hépatiques). Il sera confirmé par une recherche sérologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Toll MA.— Mosquito-borne disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2009, **39**, 97-140.
2. Wichmann O, Gascon JL, Schunk M, et al.— Severe dengue virus infection in travelers : risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis*, 2007, **195**, 1089.
3. Tan KG, Alonso S.— Pathogenesis and prevention of Dengue virus infection : state of the art. *Cur Op Infect Dis*, 2009, Mars 2 epub ahead of print.

4. Kyle JL, Harris E.— Global spread and persistence of Dengue. *Ann Rev Microbiol*, 2008, **62**, 71-92.
5. World Health Organization/Denguenet database. <http://www.who.int/globalatlas/default.asp> - Map library.
6. Institut scientifique de Santé Publique/section Epidémiologie. <http://www.iph.fgov.be/epidemi/epinl/index000.htm> - rapport annuel maladie infectieuse 2007.
7. Chien LJ, Liao TL, Shu PY, et al.— Development of real-time reverse transcriptase PCR assays to detect and serotype dengue viruses. *J Clin Microbiol*, 2006, **44**, 1295.
8. Halsead SB.— Dengue. *Lancet*, 2007, **370**, 1644-1652.
9. WHO.— Dengue hemorrhagic fever : diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition Geneva : World Health Organization, 1997.
10. Rajapakse S.— Intravenous immunoglobulins in the treatment of dengue illness. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2009, Feb 7 (epub ahead of print).
11. Panpanich R, Sornai P, Kanjanaratanakorn K.— Corticosteroids for treating dengue shock syndrome – *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3 : CD 003488
12. Gubler DJ.— Aedes Aegypti and Aedes Aegypti-borne disease control in the 1990s : top down or bottom up. Charles Franklin Craig Lecture. *Am J Trop Med Hyg*, 1989, **40**, 571.
13. Bilingsley PF, Foy B, Rasgon JL.— Mosquitocidal vaccine : a neglected addition to malaria and dengue control strategies. *Trends in Parasitol*, 2008, **24**, 396-400.
14. Bruno G, Jeffrey W A.— Towards a dengue vaccine: progress to date and remaining challenges. *Comp Immun Microbiol Infect Dis*, 2008, **31**, 239-252.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. E. Bodart, Service de Pédiatrie, Cliniques Universitaires, UCL de Mont Godinne, 5530 Yvoir, Belgique.  
Email : eddy.bodart@uclouvain.be