



INSTITUT PASTEUR

La dengue et sa prévention

Philippe Desprès
Directeur

Dr Charlotte Renaudat
Directrice adjointe

Unité des interactions moléculaires flavivirus-hôte
Centre National de Référence des arbovirus
Institut Pasteur
25-28 rue du Docteur Roux
75 724 Paris Cedex 15





INSTITUT PASTEUR

Partie I

La dengue

Epidémiologie

Clinique

Traitement et prévention

Dr Charlotte Renaudat
Directrice adjointe
CNR des Arbovirus
Institut Pasteur - Paris





DENGUE: L'histoire



- **Arbovirose des zones tropicales et subtropicales**
- **17^{ème} – 18^{ème} siècle** : épidémies « dengue like » en Asie, Afrique, Amérique
- **1780 Philadelphie**: première épidémie « authentique »
- **1827-1828 Antilles Espagnoles**: terme « DENGUE », espagnol « dengüero » (guindé), africain swahili « ki dinga pepo »
- **1906**: Brakroft établi la transmission par *Aedes aegypti*
- **1943-1944**: identification du virus (DEN1 et DEN2)
- **1954**: pédiatres philippins décrivent un syndrome de fièvre hémorragique et de choc, rattachés à l'infection par le virus de la dengue
- **1956**: 2 autres sérotypes DEN3 et DEN4



DENGUE: Actuellement



- **2,5 milliards** de personnes **exposées**, soit 2/5 de la population mondiale [OMS]
- **50 à 100 millions de cas** chaque année dans le monde [OMS]
- Dans plus de 100 pays : Asie du Sud Est, Amériques, Iles du Pacifique
- **250 000 à 500 000 (0.5%) cas de dengue hémorragique chaque année** [OMS]
- **20 000 décès** (enfants ++) chaque année [OMS]

Countries /areas at risk of dengue transmission, 2007



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

© WHO 2007. All rights reserved

Data Source: DengueNet, World Health Organization
Map Production: Public Health Mapping and GIS
World Health Organization



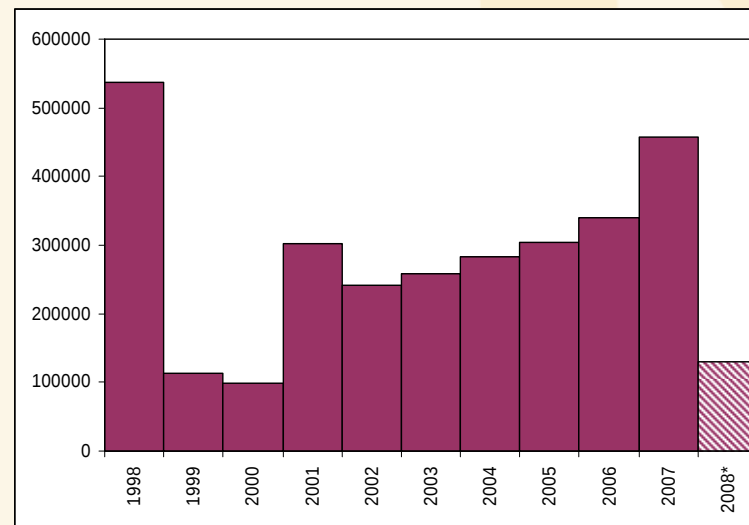
DENGUE:

Situation en Asie du Sud Est

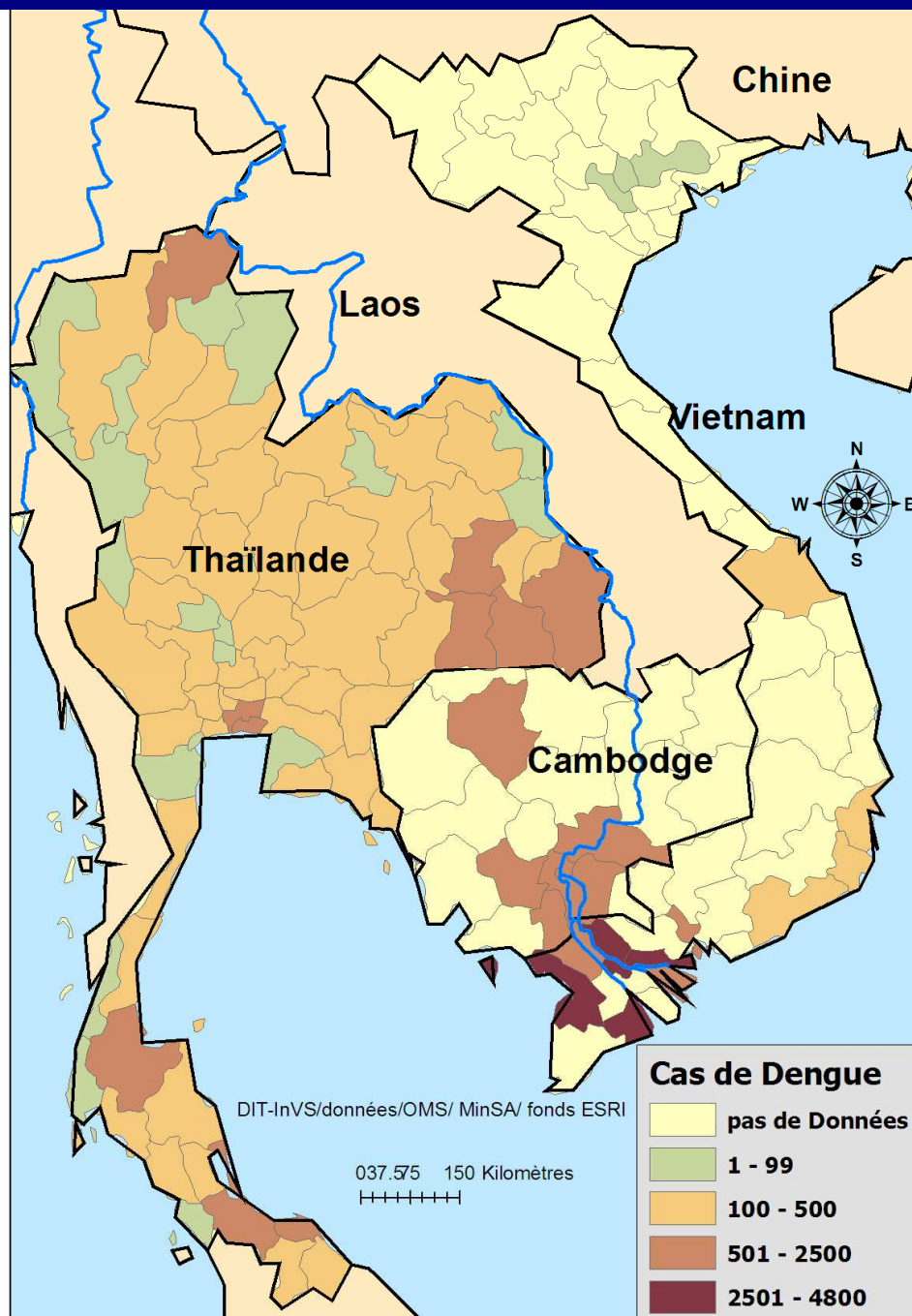


- **Endémique** dans les 9 pays d'Asie du Sud Est : Cambodge, Indonésie, Laos, Malaisie, Birmanie, Singapour, Thaïlande, Philippines et Vietnam
- **Saisonnalité**
 - Zone tropicale (Cambodge, Birmanie, Laos, Thaïlande, Vietnam): pic épidémique durant la saison des pluies de mai à septembre
 - Zone tropicale (Indonésie, Malaisie, Singapour, Philippines): pic en général d'octobre à avril
- 330 000 cas rapportés chaque année en moyenne (2002-2007) en augmentation*

Number of reported Dengue cases,
South East Asia, 1998-2008 *



Cas de dengue notifiés par province, Cambodge, Thaïlande, Vietnam, Janvier-juin 2007



Source: DIT, InVS, France



DENGUE: Situation dans la région 2007-2008*



Pays		2007	2008
Cambodge	Cas	39 851	3 800 ¹
	Décès	407	35 ¹
Laos	Cas	1 600	1 900 ²
	Décès	8	18 ²
Thaïlande	Cas	65 581	41 307 ³
	Décès	95	48 ³
Vietnam	Cas	83 300	28 890 ⁴
	Décès	69	28 ⁴

¹ du 01/01/2008 au 07/08/2008

³ du 01/01/2008 au 26/07/2008

² du 01/01/2008 au 22/06/2008

⁴ du 01/01/2008 au 30/07/2008

Proportion de DHF et de létalité diminue dans le plupart des pays

- Enfants +++ mais la distribution par classe d'âge se modifie dans certains pays





Les arbovirus (ARthropode BORne VIRUS): Une grande famille



Famille

Togaviridae

Genre

Alphavirus

Virus

Ross River **
Chikungunya **
Venezuelan Equine Enc*.
Eastern/Western Equine*
Mayaro

Localisation

Australie
Afrique Océan Indien
Amérique

Flaviviridae

Flavivirus

Fièvre jaune°
Dengue 1 2 3 4
Omsk HF°, Alkhumar°
Kyasanur Forest HF°
Tick born encephalitis*
West Nile*
Enc. Japonaise.... Asie

Afrique Am. sud
Zones tropicales
Russie, Arabie S.
Inde
Europe
Afrique Eur Am

Bunyaviridae

Bunyavirus

Phlebovirus

Nairovirus

Bunyamwera...
Rift Valley Fever°
Toscana*
Crimean-Congo HF°

Afrique, Arabie S.

Afrique, Eurasie

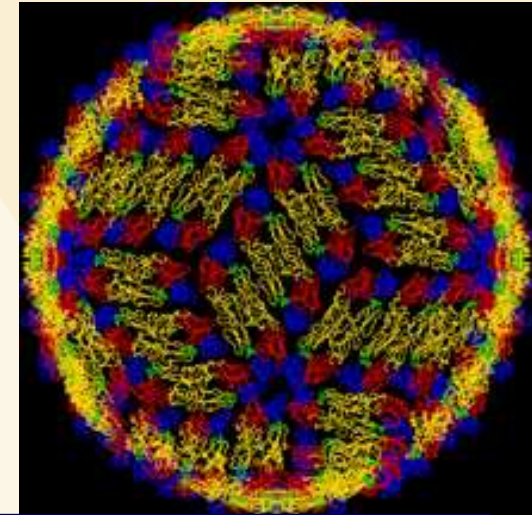


DENGUE:

Le virus

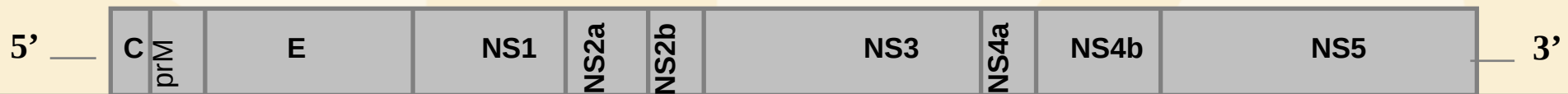


- Famille des *Flaviridae*, genre *Flavivirus* (68 virus dont FJ, EJ, WN,...)
- Virus à ARN
- Enveloppé
- Génome 10 kd à polarité +
- **4 sérotypes** : DEN 1, 2, 3, 4



Après l'infection par l'un d'eux, l'immunité conférée pour ce sérotype est définitive mais il n'y a **pas d'immunité croisée durable** avec les autres sérotypes

• Organisation du génome



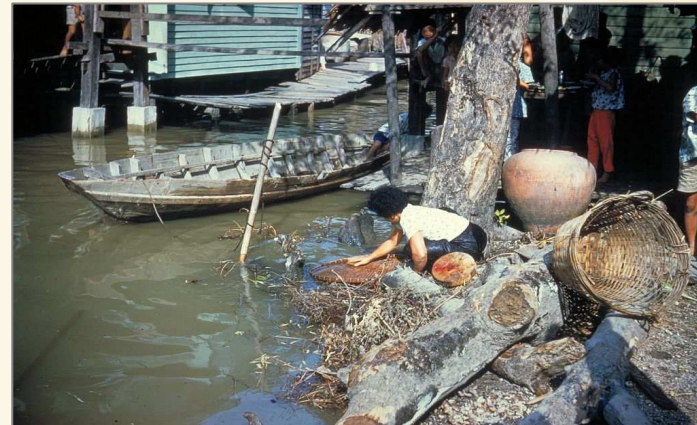


DENGUE:

Le vecteur



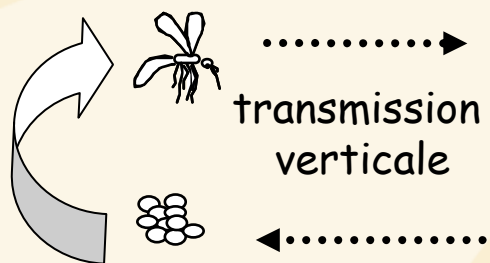
- Vecteur: Moustiques du genre *Aedes*, *Aedes Aegypti*, *Aedes Albopictus*...
- Femelle hématophage
- Moustique domestique, urbain et peri-urbain,
- Pond ses œufs dans les réservoirs artificiels d'eau
- Agressivité maximum en début de matinée et en fin d'après midi
- Capacité de dispersion 100 à 500 m



- Zones tropicales et subtropicales du monde entier
- Isotherme 10°C



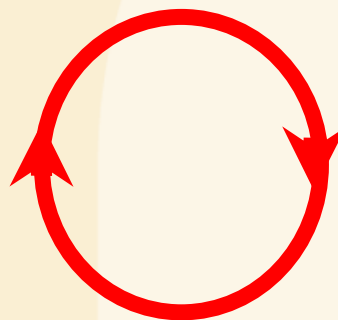
DENGUE: Le cycle de transmission



Aedes aegypti

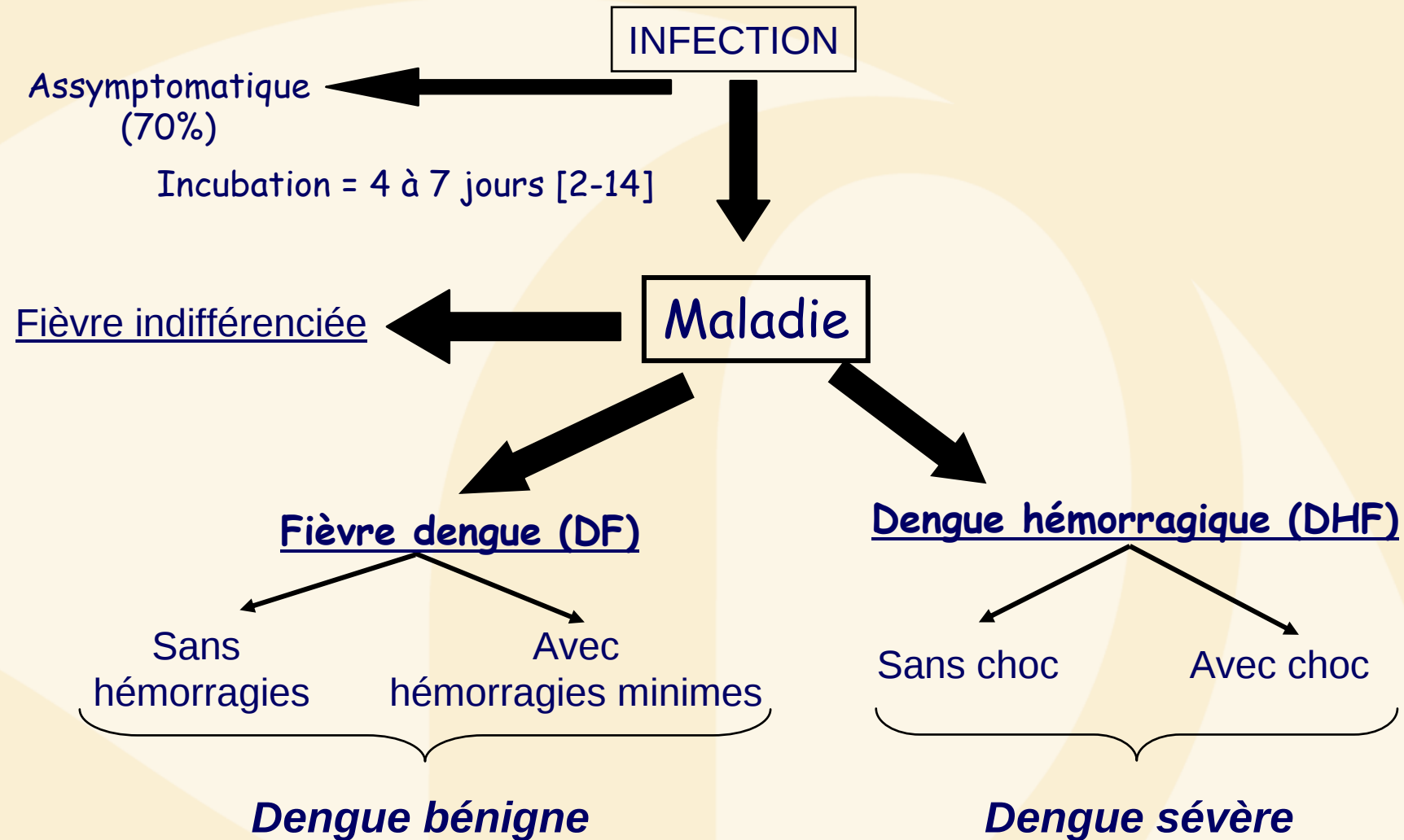
Vecteur secondaire = *Aedes albopictus*

Homme
Hôte amplificateur
et hôte sensible





DENGUE: Différentes formes cliniques (OMS)





DENGUE:

Formes cliniques



- **Dengue bénigne**
 - Fièvre pendant 3 à 5 jours
 - Céphalées intenses
 - Myalgies
 - Douleurs rétro-orbitaires
 - Anorexie, signes digestifs
 - Rash
- **Formes sévères**
 - Létalité: 2,5% (jusqu'à 20% en l'absence de prise en charge adéquate)
 - **DHF**
 - + fréquent chez enfants (mais peut survenir chez adulte)
 - 4-5 jours après le début des signes
 - Thrombopénie, hémorragies
 - Fuite plasmatique (hémococoncentration)
 - **Risque de Dengue avec syndrome de choc**
 - **Autres complications:**
 - Convulsions, coma, encéphalite aigue, hépatite, myocardite, complications respiratoires



DENGUE:

Définition de cas (OMS) - 1 -



- Dengue bénigne (Dengue Fever - DF-)

Probable :

syndrome fébrile aigue avec au moins deux des manifestations suivantes

- Céphalées
- Douleurs rétro-orbitaires
- Myalgies
- Arthralgies
- Éruption cutanée (Rash)
- Manifestations hémorragiques
- Leucopénie
- ET Sérologie positive (IgM) sur un prélèvement
- OU survenue simultanée au même endroit que d'autres cas de DF

Confirmée

- Confirmation au laboratoire: sérologie confirmée sur 2 prélèvements successifs ou isolement du virus ou PCR positive



DENGUE: Définition de cas (OMS) - 2 -



- **Dengue hémorragique (Dengue Haemorrhagique Fever - DHF-)**

Présence de CHACUN des 4 critères suivants

- **Fièvre** ou épisode aigue fébrile récent (datant de 2 à 7 jours), pouvant être biphasique
- **Thrombopénie** inférieure à 100 000 plq/mm³
- Tendance à l'**hémorragie** objectivé par au moins un des signes suivants
 - Test du tourniquet positif *
 - Pétéchies ou ecchymoses ou purpura
 - Saignement muqueux, digestif ou aux points d'injections
 - Hématémèse ou méléna
- **Fuite plasmatique** attestée par au moins un des critères suivants
 - Augmentation de l'hématocrite d'au moins 20% par rapport à la moyenne pour l'âge, le sexe et la population concernée
 - Chute de l'hématocrite après remplissage vasculaire $\geq 20\%$ par rapport à la valeur initiale
 - Signes de fuite plasmatique tels qu'un épanchement séreux (pleural ou abdominal), une hypoprotidémie



DENGUE:

Définition de cas (OMS) – 3 –



- **Dengue avec syndrome de choc (Dengue Shock Syndrome)**

Présence de tous les critères de DHF + mise en évidence d'une défaillance circulatoire

- Pouls rapide et faible ET TA pincée (diff TA < 20 mmHg)
- Ou
- Hypotension pour l'âge ET peau froide et moite et agitation

- **Classification de la gravité des DHF**

- Grade I : test du tourniquet +
- Grade II : hémorragies spontanées
- Grade III : défaillance circulatoire
- Grade IV : état de choc profond (pouls et TA imprenables)



DENGUE:

Physiopathologie de la dengue hémorragique



2 modifications physiopathologiques principales

- **Augmentation de la perméabilité capillaire => fuite plasmatique**
 - Détermine la gravité de la maladie
 - 3^{ème} secteur, choc hypovolémique
 - Pas de lésion vasculaire destructrice
 - Modification transitoire des fonctions capillaires due à des médiateurs d'action brève
- **Troubles de l'hémostase**
 - Augmentation de la fragilité capillaire, atteinte plaquettaire, coagulopathie
 - Thrombopénie (centrale et périphérique) et thrombopathie
 - Diminution du fibrinogène, augmentation des pds de dégradation de la fibrine, parfois CIVD



DENGUE: Pathogénie



- 1 même inoculum => selon les individus
 - infection asymptomatique
 - Fièvre indifférenciée bénigne
 - Dengue classique
 - « cataclysme pédiatrique » létalité 1 à 5%
- 2 axes de recherches et de réponse cohabitent
- Hypothèse immunopathologique
 - 3% des patients avec une dengue secondaire ont une DHF versus 0,2% des patients avec une dengue primaire
 - Sensibilisation antérieure de l'organisme par un ou plusieurs sérotype du virus provoque la cascade d'évènements de la DHF
 - Anticorps facilitateurs lors d'une infection secondaire
- Existence de variants à forte virulence



DENGUE: Facteurs de risque de DHF (Dengue sévère)



Age, sexe
Ethnie
Statut nutritionnel
Infection secondaire
Génétique de sensibilité

**Facteurs de
risque
individuels**

**Facteurs de
risque
épidémio-
logiques**

Nbre d'hôtes sensibles
Densité vectorielle élevée
Circulation virale importante
Hyperendémicité
Adaptation ou
sélection de souches virales

**Facteurs
viraux**

Virulence de la « souche »
Serotype



DENGUE:

Diagnostic différentiel



- **Diagnostics différentiels:**
 - Paludisme
 - Autres arboviroses (Chikungunya...)
 - Viroses éruptives (rougeole, rubéole, scarlatine)
 - Rickettsiose
 - Grippe
 - Leptospirose
 - Méningococcémie



DENGUE:

Traitement [OMS]



- Pas de traitement spécifique
- **DF / phase aigue**
 - Antipyrétiques : paracétamol (AINS et Aspirine contre indiqués)
 - Hydratation orale : jus de fruits ou solution de réhydratation
 - Surveillance : clinique ++, biologique (hématocrite, plaquettes)
- **DHF**
 - Indications d'hospitalisation: signes de déshydratation significative (>10% du poids du corps)
 - Tachycardie, augm temps de recoloration capillaire, peau pale, froide, moite, diminution pouls périphériques, modif de la conscience, oligurie, augmentation de l'hématocrite, pincement de la TA (< 20mmHG), hypotension
 - Réhydratation IV : adapté aux pertes hydriques
- **DSS**
 - **Urgence!**
 - Remplissage vasculaire rapide + correction des troubles hydro-électrolytiques
 - Oxygénothérapie
 - +/- transfusion



DENGUE: Prévention



- Pas de vaccin
- Protection contre les piqures de moustiques
 - En préventif et à appliquer aux malades!
 - Vêtements longs et amples, sprays, tortillons, moustiquaire imprégnée
- Lutte anti-vectorielle
 - Objectif: diminuer la propagation vectorielle et les contacts Humain-Vecteur-Pathogène
 - Adhésion de la population!
 - Destruction des gîtes larvaires
 - Traitements insecticides

