

DENGUE (VIRUS DE LA)

DEFINITION

La dengue est l'arbovirose la plus répandue et la plus fréquente dans le monde ; elle touche plus de 100 millions d'individus par an et représente un réel problème de santé publique. Le virus appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus* qui comprend également le virus de la fièvre jaune, le virus de l'encéphalite japonaise, le virus des encéphalites à tiques et d'autres virus moins connus. Il existe 4 sérotypes du virus de la dengue (1, 2, 3, 4).

C'est un virus enveloppé, à ARN monocaténaire de polarité positive, qui mesure entre 40 et 60 nm de diamètre.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

La dengue évolue selon un mode endémique ou endémoépidémique dans les zones intertropicales d'Asie, d'Océanie, d'Amérique et d'Afrique : elle sévit sous forme endémique dans le sud-est Asiatique et sous forme épidémique dans les endroits où se font les déplacements humains : Caraïbes, îles du Pacifique, Océan Indien et Afrique de l'Est.

Les 4 sérotypes sont responsables de formes sévères de la maladie. La dengue est dite « primaire » quand il y a primoinfection par un des 4 sérotypes ou « secondaire » en cas de nouvelle infection par un sérotype différent de celui qui a provoqué la primoinfection. L'infection secondaire accroît le risque de maladie plus grave avec complication hémorragique.

Le réservoir de la dengue est principalement humain et le virus est transmis par un moustique du genre *Aedes*, en particulier *Aedes aegypti*. Les individus s'infectent par piqûre de moustiques infectés.

■ PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

La physiopathologie du virus est mal connue ; on ne connaît pas le récepteur du virus.

Il se répliquerait tout d'abord au point d'inoculation, dans les cellules du système réticulo-endothélial et/ou les fibroblastes pour atteindre les ganglions lymphatiques. De là, il disséminerait plus tardivement vers d'autres organes, comme le foie ou la moelle osseuse. La virémie est rapide, de l'ordre de 3 à 5 jours. Il existe de nombreuses formes asymptomatiques et une grande variété de manifestations cliniques parmi les formes symptomatiques.

- **L'atteinte symptomatique classique ou DF (dengue fever)** est caractérisée par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre élevée d'apparition brutale, frissons, céphalées, arthralgies, adénopathies, myalgies, rash cutanéomuqueux du tronc et des membres et parfois des hémorragies.

L'évolution est en général favorable et spontanément résolutive en une à deux semaines avec une convalescence longue.

- **La dengue hémorragique ou DH** est la forme sévère de la maladie. Elle apparaît vers le 3^e ou 4^e jour suivant l'accès de fièvre et associe un purpura accompagné d'hémorragies muqueuses et digestives dans un contexte biologique de thrombopénie et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Elle va évoluer vers la guérison, ou au contraire vers un choc hypovolémique aboutissant à une anoxie tissulaire avec acidose métabolique et collapsus cardio-vasculaire fatal.

Il existe d'autres formes sévères de la dengue avec des atteintes hépatique, neurologique, pulmonaire et cardiaque.

Les conditions d'apparition de ces signes de gravité ne sont pas élucidées.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Diagnostic d'un syndrome algofébrile accompagné d'un purpura et/ou d'hémorragies chez un sujet qui revient d'une zone d'endémie.

Diagnostic différentiel avec le paludisme ou avec d'autres fièvres tropicales éruptives.

La prise en charge du diagnostic d'une infection par le virus de la dengue et/ou du Chikungunya par RT-PCR jusqu'à 7 jours après le début des signes cliniques ou, au-delà de 7 j, par la recherche des IgM spécifiques, est réservée aux situations cliniques suivantes :

- symptomatologie évocatrice chez un patient revenant d'une zone touchée par le virus de la dengue et/ou du chikungunya ;

- symptomatologie évocatrice chez un patient se trouvant dans une zone d'activité du vecteur* (en phase épidémique, les indications de la confirmation biologique sont limitées notamment aux cas graves, aux cas hospitalisés, aux patients atteints de comorbidités, aux formes atypiques, aux femmes enceintes et aux nouveau-nés).

* zone départements sous surveillance de niveau 1 du 01/05 au 30/11, tels que définis chaque année par le plan antidissémination.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Retour d'un voyage en zone d'endémie ?
Symptômes cliniques ?

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ Culture cellulaire :

Cette méthode permet l'isolement du virus. Elle se fait à partir d'un sérum, mais aussi à partir de leucocytes ou de broyats de tissus provenant de biopsies, sur une lignée de cellules de mammifères (Vero E6) ou sur des cellules de moustique en lignée continue (C6/36, AP61, Tra284), plus sensibles. Le virus peut-être isolé à partir du sang périphérique entre le 1^{er} et le 6^e jour suivant l'apparition de la fièvre.

■ Biologie moléculaire :

La RT-PCR (polymérisation en chaîne précédée d'une transcription inverse) est devenue la méthode de choix pour poser un diagnostic précoce d'infection. Depuis mars 2014, elle est inscrite à la NABM.

■ Détection sérique de l'antigène viral NS1 :

La glycoprotéine NS1 est une glycoprotéine virale exprimée par le virus de la dengue, dont le rôle n'est pas clairement établi. Sa recherche a été inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale (J.O. du 27/08/2010). L'Ag NS1 peut être recherché dans le sérum ou le plasma soit par ELISA classique en format microplaque, soit par immunochromatographie (ICT-type "savonnette"), plus rapide (30 minutes) et qui se prête davantage au diagnostic unitaire. La spécificité de ces deux types de tests avoisine 100 %.

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

Plusieurs méthodes sont disponibles : les réactions d'IHA et de fixation du complément sont plutôt remplacées par des techniques immuno-enzymatiques avec recherche des IgM spécifiques en immunocapture.

Les IgM apparaissent vers le 5^e ou 6^e jour qui suit l'accès brutal de fièvre, augmentent rapidement et persistent généralement entre 3 et 6 mois.

Les IgG apparaissent à la fin de la première semaine dans le cas d'une dengue primaire, augmentent lentement pour atteindre leur pic 2 à 3 semaines après le début de l'infection, tandis qu'elles précèdent les IgM dans le cas d'une infection secondaire. C'est pourquoi, la recherche

couplée des IgG et des IgM est nécessaire pour l'interprétation d'une sérologie.

Parmi les techniques sérologiques, le test de séroneutralisation est le plus sensible et le plus spécifique pour poser un diagnostic de dengue. Il est utilisé pour les investigations séro-épidémiologiques.

■ DIAGNOSTIC NON SPECIFIQUE

La découverte d'une leucopénie avec présence de lymphocytes atypiques, d'une thrombopénie, d'une hémococoncentration ou encore d'une cytolyse hépatique, peuvent aider au diagnostic.

■ APPROCHES INNOVANTES POUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU VIRUS DE LA DENGUE

Les nouvelles approches diagnostiques développées sont la RT-PCR ou la détection de l'antigène viral NS1, le prélèvement de sang capillaire comme alternative au prélèvement veineux, l'avidité des IgG pour discriminer une infection primaire d'une réinfection ou encore l'utilisation de protéines recombinantes issues de la protéine d'enveloppe du virus pour une meilleure sensibilité et spécificité des techniques immuno-enzymatiques.

INTERPRETATION

La culture cellulaire est réservée aux laboratoires de référence spécialisés. La RT-PCR est actuellement la méthode de choix, mais elle ne permet un diagnostic que pendant la phase virémique aiguë (jusqu'à J7 après le début des symptômes). La recherche de l'antigène NS1 circulant constitue une alternative simple et efficace pour le diagnostic précoce, qu'il s'agisse de la forme primaire ou secondaire de la maladie. Bien que l'Ag NS1 soit en théorie détectable jusqu'à 7 jours après le début des symptômes, les études réalisées jusqu'à présent démontrent que la sensibilité du test est optimale entre J0 et J5. Elle serait légèrement meilleure par ELISA. La valeur prédictive positive de l'Ag NS1 est excellente. En revanche, un test négatif n'exclut pas l'infection (prélèvement effectué trop tardivement ou défaut de sensibilité). Il est nécessaire de compléter le bilan par une RT-PCR et/ou une sérologie IgM-IgG.

La sérologie est l'une des méthodes de diagnostic les plus utilisées en routine. Il faut penser à prélever un second sérum 8 jours après le premier et à prendre en compte d'éventuelles réactions croisées avec les anticorps dirigés contre d'autres Flavivirus (en particulier après une vaccination contre la fièvre jaune).

TRAITEMENT

Il n'existe pas de vaccin disponible contre la dengue à ce jour.

Le traitement est entièrement symptomatique et consiste à surveiller efficacement les patients atteints, afin

de les faire hospitaliser au moindre signe d'évolution vers la forme sévère de la maladie.

La prophylaxie de la dengue consiste essentiellement à lutter contre les vecteurs et à surveiller les foyers d'endémie.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Murgue B., *Virus de la Dengue*, Encycl Med Chir 2003.
- Rodhain F., *Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses*, Encycl Med Chir, Maladies infectieuses. 2001 ; 8-062-A-10:1-18.
- Matheus S., Lacoste V., Labeau B., et al. *Techniques de routine et approches innovantes pour le diagnostic biologique de la dengue*, Revue Francophone des laboratoires, déc 2009 ;417 :49-57.
- Société française de microbiologie, *Arboviroses*, In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :753-7.
- Haut conseil de la santé publique, *Avis relatif aux modalités de la transmission obligatoire des données du chikungunya dans une situation épidémique, 13 février 2014 et Décret du 13 mars 2014 (JO du 15 mars)*.
- Arrêté du 5 mars 2014 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale (JO du 9 mars).