

- 10 septembre 2024, 16h

- Vous êtes chef de clinique – assistant dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Martinique. Une épidémie de dengue touche actuellement les Antilles : DENV-2 en Martinique et DENV-3 en Guadeloupe.
- Vous êtes appelé aux urgences pour donner un avis concernant un homme de 36 ans, drépanocytaire SC, suspect de dengue. Il est informaticien et n'a pas voyagé récemment en dehors de la Martinique
  - Les symptômes ont commencé brutalement le 6 septembre au matin
  - Fièvre, céphalées frontales, douleurs rétro-orbitaires, rachialgies, myalgies diffuses, nausées, anorexie
  - Dans la nuit du 9 au 10 septembre, sont apparus des douleurs abdominales diffuses et continues, et des vomissements répétés qui ont justifié la consultation aux urgences
  - A l'examen clinique on observe une polyadénopathie. Il n'y a pas d'éruption cutanée, ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni raideur de nuque, ni troubles de la vigilance ou du comportement. La température est à 39,1°C, la pression artérielle est à 121/72 mmHg, la fréquence cardiaque à 102/mn, la fréquence respiratoire à 20/mn et SaO<sub>2</sub> à 96%
  - Premiers éléments du bilan biologique

|                                |  |                                |
|--------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>Leucocytes : 3,1 G/L</b>    | <b>Polynucléaires neutrophiles : 2,3 G/L</b> | <b>CRP : 42 g/L</b>            |
| <b>Hémoglobine : 13,1 g/dL</b> | <b>Lymphocytes : 0,7 G/L</b>                 | <b>Créatinine : 105 µmol/L</b> |
| <b>Hématocrite : 55%</b>       | <b>ASAT : 61 UI/L</b>                        | <b>Urée : 12 mmol/L</b>        |
| <b>Plaquettes : 65 G/L</b>     | <b>ALAT : 85 UI/L</b>                        | <b>Protidémie : 68 g/L</b>     |

- Vous retenez le diagnostic de dengue

# Dengue grave (OMS 2009)

- Fuite plasmatique (ou déshydratation) avec défaillance hémodynamique
  - Diminution de la TA différentielle ( $< 20$  mm)
  - Augmentation du temps de recoloration ( $> 2$  s)
  - Hypotension orthostatique, lipothymies
  - Vasoconstriction périphérique
  - Diminution de la TA systolique pour l'âge
- Hémorragies graves
- Dysfonction d'organes
  - Détresse respiratoire
  - Insuffisance rénale, hépatique,
  - Dysfonction myocardique, système nerveux
  - CIVD

# Dengue avec signes d'alerte (OMS 2009)

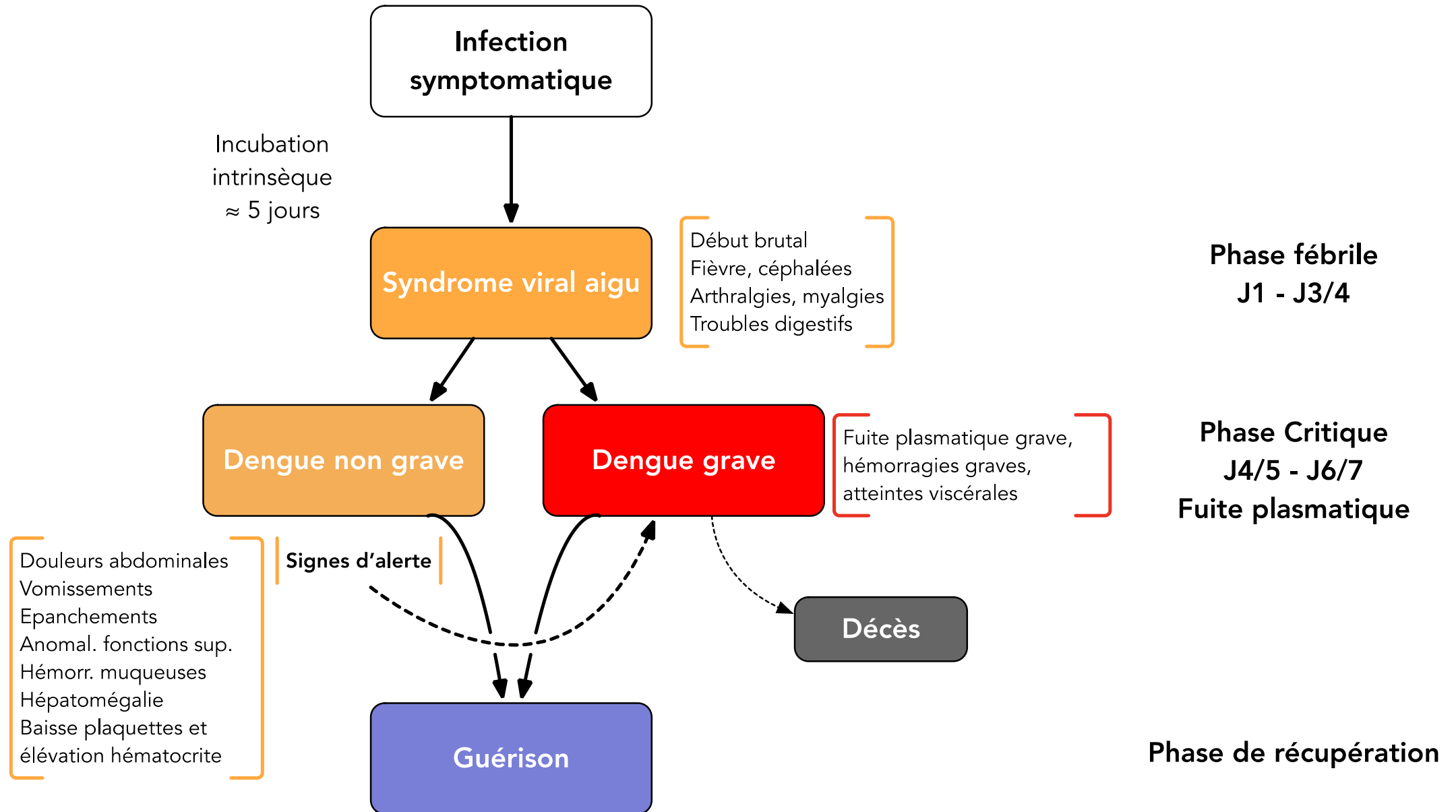
Absence de signe de gravité en particulier de défaillance cardiocirculatoire ou de détresse respiratoire

- Douleur abdominales persistantes
- Vomissements persistants
  - $\geq 3$  fois / heure ou  $\geq 4$  fois en 6 heures
- Épanchement pleural, ascite
- Saignements muqueux
- Somnolence, agitation
  - Glasgow  $> 12$
- Augmentation de la taille du foie  $> 2\text{cm}$
- Élévation de l'hématocrite avec une rapide baisse des plaquettes
  - Hémococoncentration =  $((\text{Hématocrite max} - \text{hématocrite de base}) / \text{hématocrite de base}) \times 100$
  - Hémococoncentration  $> 15\%$

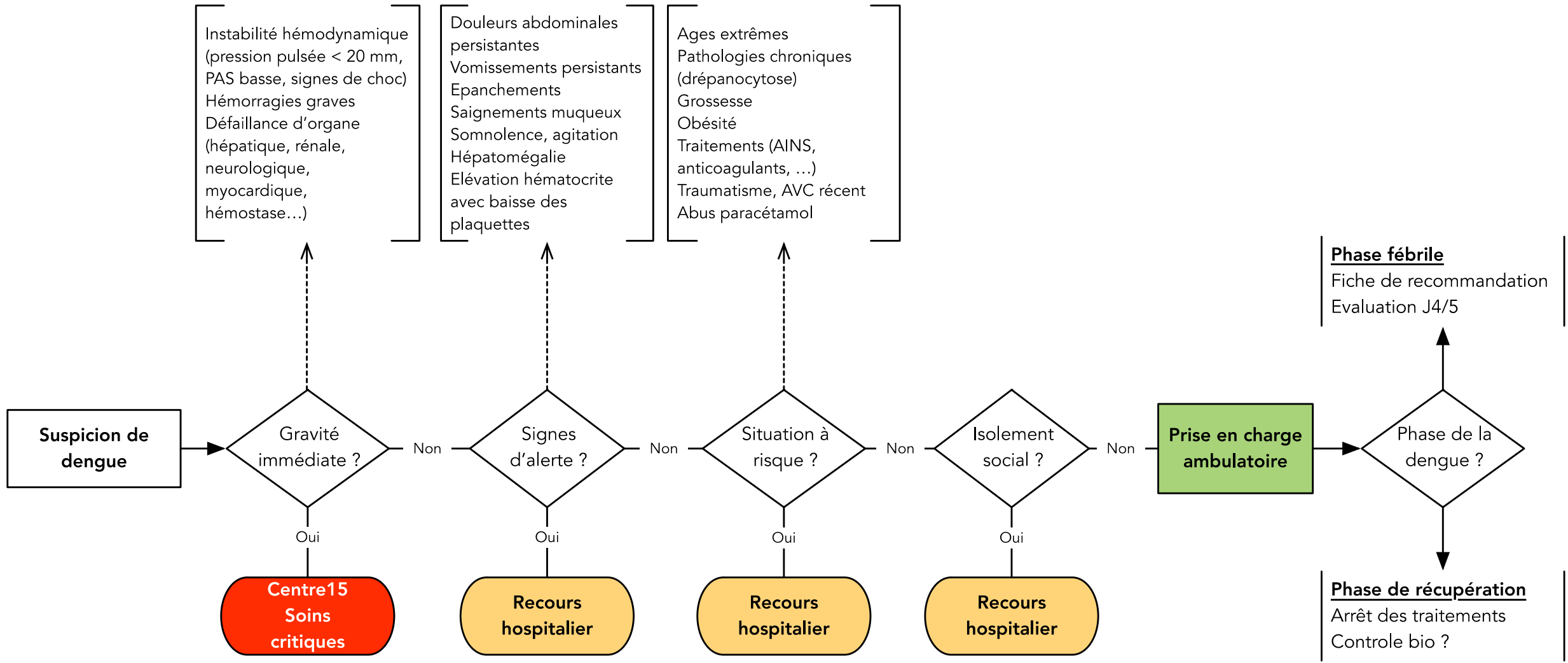
# Situations à risque de dengue grave

- Grossesse (en particulier dernier trimestre, accouchement)
- Ages extrêmes (< 1 an ou > 65 ans)
- Fièvre élevée chez l'enfant avec antécédent de convulsions fébriles
- Maladies chroniques
  - **Drépanocytose**, thalassémie
  - Hémophilie, thrombopénie chronique
  - Diabète, asthme, insuffisance cardiaque, hépatopathie chronique
- Obésité
- Traumatisme, chirurgie ou accidents vasculaires cérébraux récents
- Traitements
  - Anticoagulants
  - Aspirine, anti-inflammatoire
  - Prise excessive de paracétamol

# Dengue : manifestations cliniques



# Prise en charge de la dengue



# Hospitalisation pour dengue avec signes d'alerte ou de fuite plasmatique sans signe de gravité

- Evaluation clinique et biologique initiale
- Hydratation intraveineuse
  - Solution cristalloïde : NaCl 9‰ (calcul sur poids idéal théorique)

| Solution NaCl à 9‰                     | Posologie             | Commentaires                             |
|--|-----------------------|--|
| Dose de charge                         | 10 ml/kg en 1h        | A répéter une ou deux fois si nécessaire |
| Si amélioration et diurèse > 1ml/kg/mn | 5 à 7 ml/kg en 2 à 4h | A adapter aux comorbidités.              |
|  | 3 à 5 ml/kg en 2 à 4h |  |
|  | 2 à 4 ml/kg en 2 à 4h | Attention au risque de surcharge         |

- Surveillance rapprochée
  - Constantes, signes cliniques, diurèse toutes les 4 heures
  - Hématocrite (NFS) : après dose de charge et toutes les 8 à 12h
  - Glycémie, ASAT/ALAT, ionogramme, créatininémie, urée, ferritinémie, TP/TCA tous les 24h

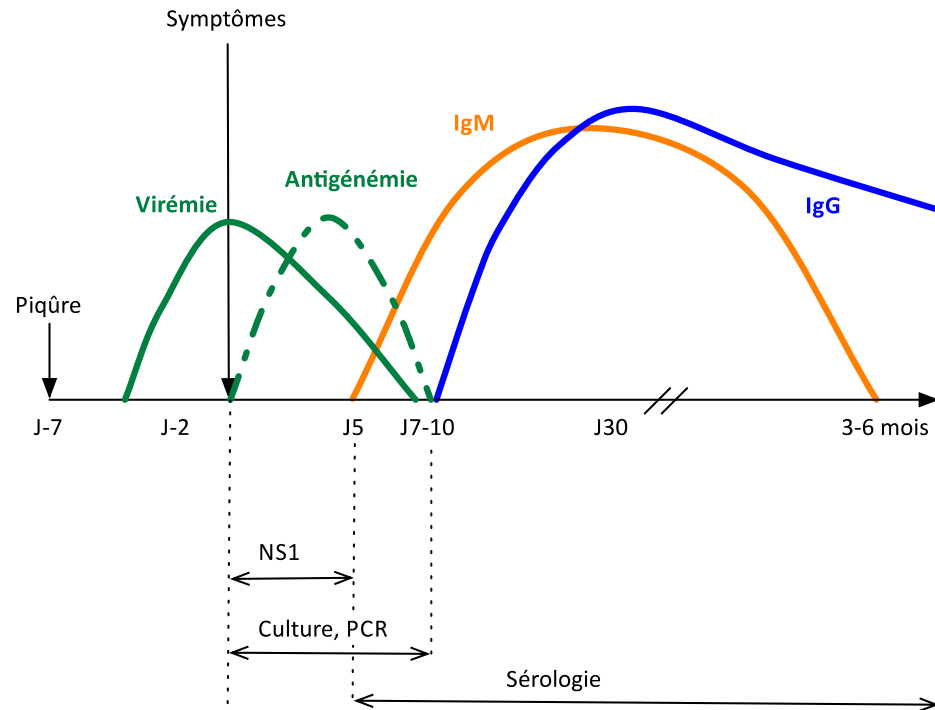
# Hospitalisation pour dengue avec signes d'alerte ou de fuite plasmatique sans signe de gravité

- Contre-indication
  - Aspirine et anti-inflammatoires
  - Injections intramusculaire
- Arrêt du Paracétamol
- Protection individuelle contre les piqûres de moustiques

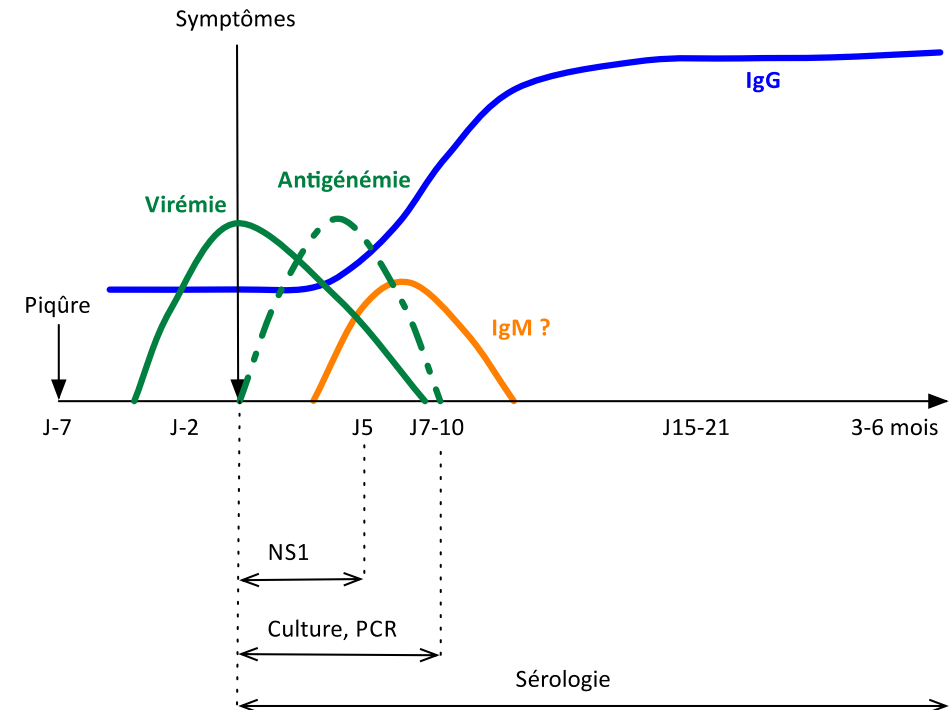


# Diagnostic biologique de la dengue

## Dengue primaire



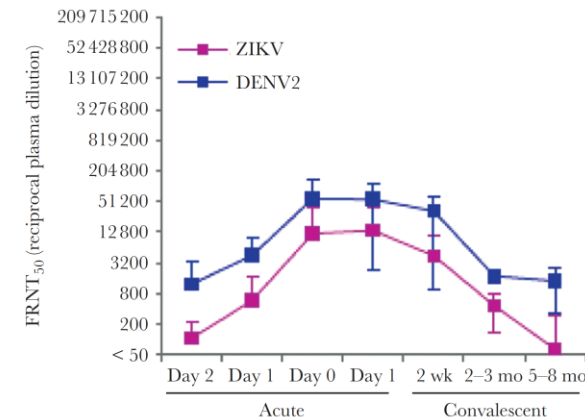
## Dengue secondaire et post-secondaire



### Sensibilité NS1 vs RT-PCR

|                          | NS1 Elisa | NS1 Trod |
|--------------------------|-----------|----------|
| Total, n= 537            | 61,2      | 49,4     |
| Dengue primaire, n=60    | 85,0      | 66,7     |
| Dengue secondaire, n=150 | 48,0      | 40,7     |

Najioullah F et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69:172-8.



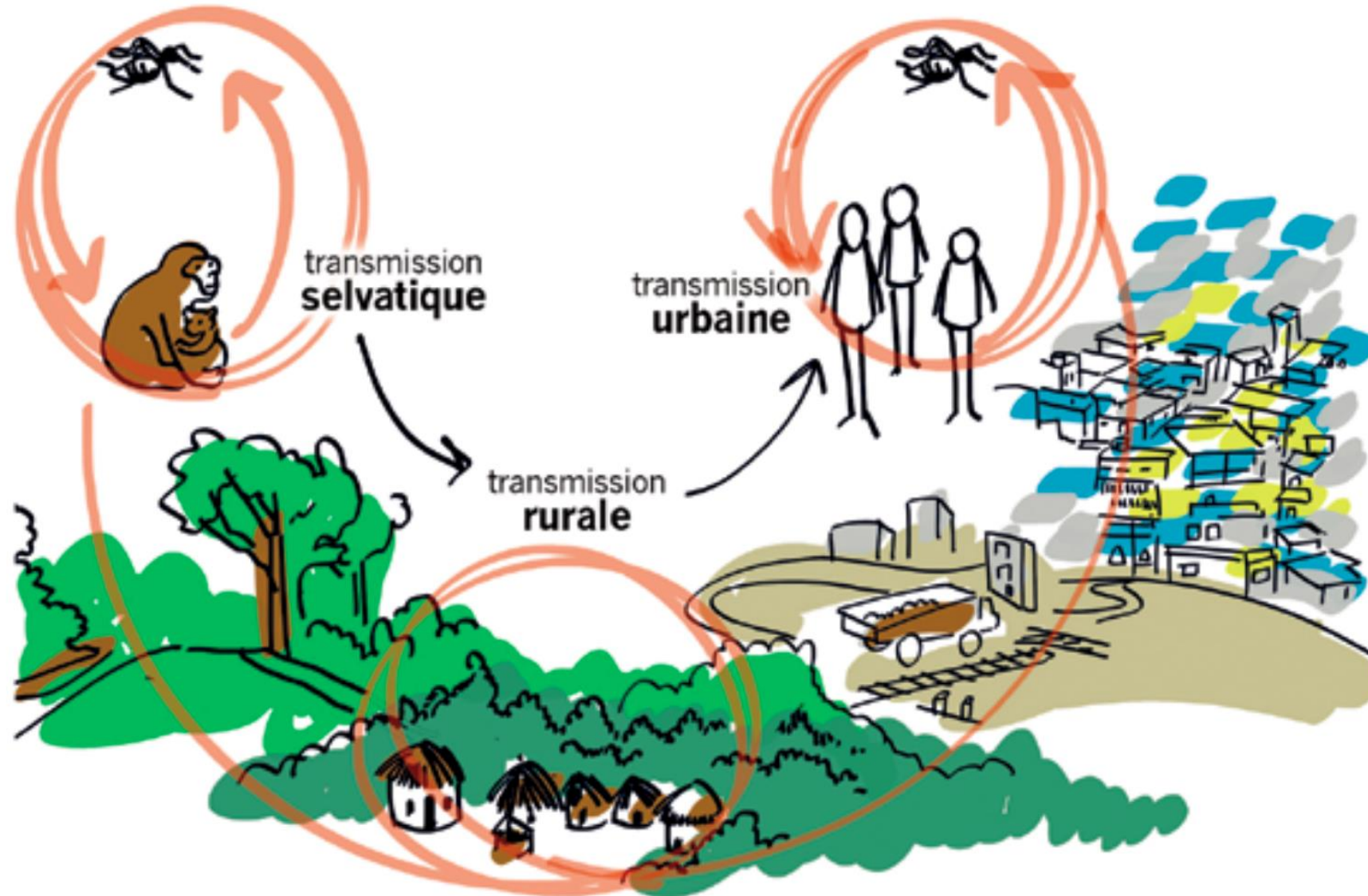
Montoya M et al. J Infect Dis. 2018;218:536-45.

- 12 septembre 2024
  - Aggravation de l'état clinique et biologique
    - Ictère, cytolyse hépatique (1 2N), insuffisance hépatocellulaire
    - Hémorragies cutanéomuqueuse
    - Insuffisance rénale aiguë avec albuminurie
    - Hypotension
    - Confusion
  - Transfert en réanimation
  - Alerte laboratoire de virologie
    - PCR et NS1 prélevés à J4 = négatif
    - Sérologie J4 : IgM = douteux, IgG = fortement positif

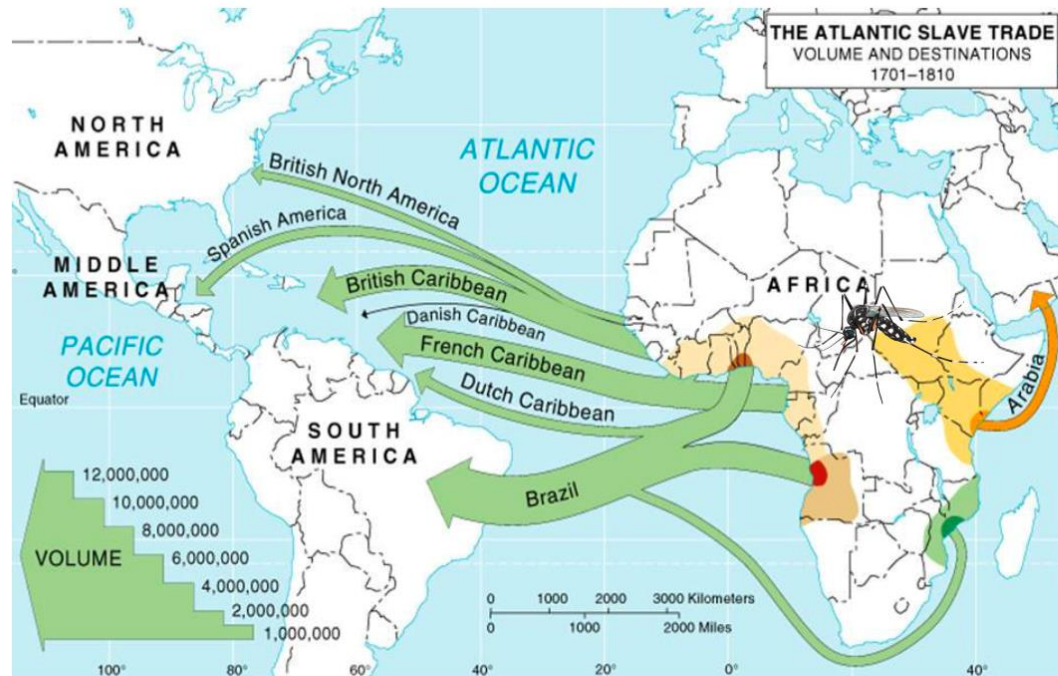
- 13 septembre 2024
  - Alerte laboratoire de virologie
    - 2 autres patients avec évolution clinico-biologique identique et virologique identique
    - Lien entre les 3 patients (fête commune le 30 août 2024)
    - Transmission des prélèvements initiaux et de nouveaux prélèvements aux CNR arboviroses

- 17 septembre 2024
  - CNR : confirmation du diagnostic de fièvre jaune par PCR pour les 3 patients
  - Aucun des trois patients n'a voyagé récemment en dehors de la Martinique. Ils habitent dans deux communes différentes.
    - Transmission autochtone de la fièvre jaune en Martinique
  - Les 3 patients ont été transférés en réanimation avec un syndrome de défaillance multiviscérale

# Cycle de transmission de la fièvre jaune



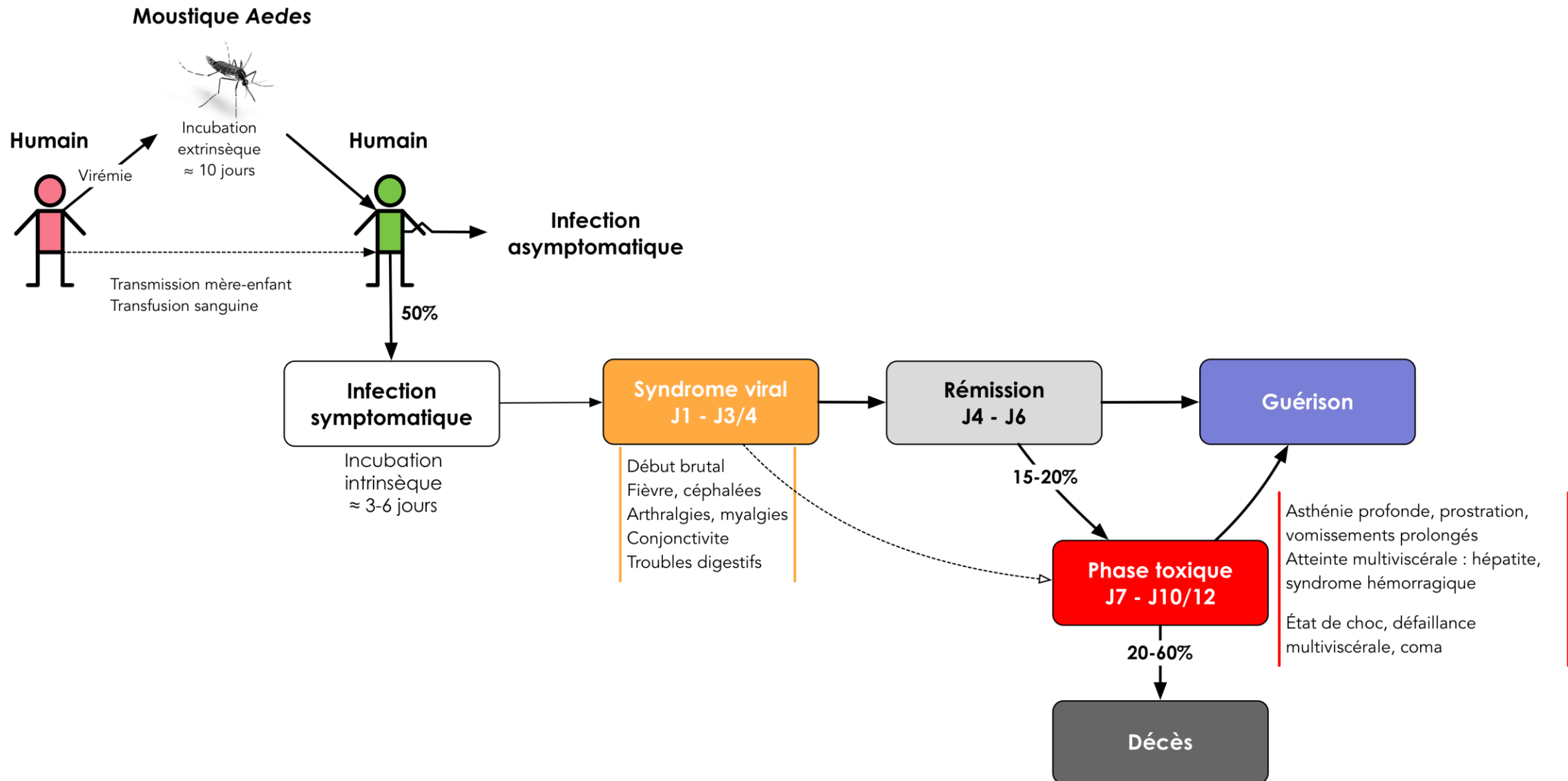
# La fièvre jaune aux Antilles



Cathey et al. (2014)

- From 17<sup>th</sup> to 20<sup>th</sup>: YF was a major threat due to slave trade
- **1640** : first epidemic in Guadeloupe
- **1655** : Jamaica
- **1665** : Saint-Lucia
- **1682** : Martinique
- **1687** : Brazil
- end of 17<sup>th</sup>: Philadelphia, Charleston ...
- **1702** : Spain
- **1733** : Saint-Domingue
- **1881** : Carlos Finlay (Cuba) suggests the transmission of YFV by the mosquito
- **1900** : Walter Reed proved that YFV was transmitted by *Ae. aegypti*
- **1908** : Last epidemic in Martinique
- **1916** : Eradication campaigns of the vector by the Rockefeller Foundation and PAHO (1946)

# Fièvre jaune : histoire naturelle et manifestations cliniques



# Mesures immédiates au CHU

- Dépistage d'autres patients présents au CHU (urgence, médecine, réanimation)
- Protection
  - Personnel
  - Patients potentiellement virémique
  - Répulsifs, moustiquaires imprégnées
  - Démoustication
  - Vaccination professionnel première ligne, laboratoire, morgue ?
- Prise en charge
  - Regroupement des patients atteints de fièvre jaune
  - Capacité réanimation
- Communication interne (en lien ARS et Préfecture)
- Convocation immédiate d'une cellule de crise
  - Information, point épidémiologique
  - Organisation des mesure à prendre
  - Capacité logistique et technique à mettre en œuvre les actions envisagées)



# Mesure à prendre à l'échelle territoriale

- Alerte nationale et internationale
- Investigation médico-entomologique autour des cas
  - 200 m autour des foyers et des trajets suivis par les cas
  - Dépistage de l'entourage des cas et des personnes potentiellement exposés
  - Protection personnelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs)
- Mise en place d'une surveillance
  - Cas symptomatiques, cas hospitalisés, formes graves
- Recensement des capacités
  - Hospitalisation
  - Diagnostic
  - Lutte antivectorielle
  - Vaccin
- Don de sang (dépistage génomique)
- Adaptation de l'application du règlement sanitaire international
- Communication
- Recherche

# Vaccin contre la fièvre jaune

- Vaccin produit à partir d'un virus vivant atténué
- Souche Rockefeller 17D (1937)
  - Atténuation par passage sur embryons de poulet
- Stamaril<sup>®</sup>
  - 1 dose  $\geq$  1000 dl50
  - 0,5 ml
  - Voie sous-cutanée ou intramusculaire
  - Conservation entre +2°C et +8°C
- Centres de vaccinations internationales
  - Sauf en Guyane
- Pénurie mondiale depuis 2016

# Vaccin contre la fièvre jaune : contre-indications

- Réaction d'hypersensibilité aux œufs, aux protéines de poulet, ou à tout composant du vaccin
- Réactions d'hypersensibilité graves (exemple : anaphylaxie) suite à une précédente injection d'un vaccin de la fièvre jaune
- Immunosuppression
- Infections à VIH ( $CD4 < 200/mm^3$ )
- Antécédents de dysfonctionnements du thymus (incluant thymome et thymectomie)
- Enfant de moins de 6 mois
- Grossesse / allaitement: balance bénéfique/risque

# Vaccin contre la fièvre jaune : tolérance

- Réactions au site d'injection (15-20%)
- Syndrome viral aigu modéré (<10%)
- Réactions graves (0,4/100 000 doses)
  - Hypersensibilité
  - Atteintes neurologiques (0,03/100 000 doses)
  - Atteintes multiviscérales (0,02/100 000 doses)
    - 60% de décès
  - Facteurs de risque
    - Primo-vaccination
    - Sexe
    - Age

# Vaccin contre la fièvre jaune: schéma vaccinal

- Une dose de vaccin
  - Protection à vie
  - Efficace à partir du 10<sup>e</sup> jour
- Deuxième dose de vaccin
  - Les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans (seconde dose de vaccin à partir de l'âge de 6 ans et dans un délai maximal de 10 ans).
  - Les femmes primo-vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées vaccinées (seconde dose administrée 10 ans plus tard) ;
  - Les personnes dont la vaccination contre la fièvre jaune date de plus de 10 ans, en cas d'évidence de circulation active du virus dans la population (cette recommandation s'applique également aux personnes issues de la métropole et séjournant au long cours en Guyane).

# Vaccination contre la fièvre jaune (HCSP 2017)

**II. C. 2. Autour d'un cas importé.** Le HCSP ne recommande aucune action de vaccination, même dans les zones où *Ae. aegypti* est présent, pour les raisons exposées plus haut car les possibilités de transmission locale ne sont pas établies dans cette situation.

**II. C. 3. Autour d'un cas autochtone.** Bien qu'il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'efficacité d'une vaccination post exposition et qu'une stratégie de vaccination de type en anneau n'ait jamais été évaluée, une vaccination des personnes non immunes ayant séjourné ou résidant dans un rayon de 200 mètres (distance maximale généralement parcourue par un moustique) du lieu où le cas a résidé (ou a pu se trouver) entre 2 jours et 40 jours suivant l'apparition de la fièvre, pourrait être proposée. Si le patient a été isolé, la durée de « contagiosité » prise en compte sera de 10 jours après le début de son isolement. Si le patient index s'est déplacé alors qu'il était virémique, la zone concernée devrait englober le parcours du déplacement. En métropole, seules seraient concernées les zones où le moustique potentiellement vecteur (*Ae. albopictus*) est présent. Cette vaccination devrait être réalisée le plus rapidement possible

**II. C. 4. Lors de la survenue de plusieurs cas autochtones de fièvre jaune,** une extension de la vaccination pourra être envisagée. Les modalités de cette vaccination, notamment le territoire concerné, seront à définir selon les données épidémiologiques (cas groupés ou distants), la nature et la densité du vecteur.

Dans le cadre d'une campagne de vaccination très limitée, malgré le contexte de pénurie mondiale de vaccins amarils, l'utilisation d'une dose entière individuelle de vaccin serait recommandée, contrairement à la pratique mise en œuvre dans la campagne de vaccination actuelle en Afrique, où des doses vaccinales fractionnées (un cinquième de la dose normale) sont utilisées.

# Réémergence de la fièvre jaune aux Antilles

- Risque réel
  - Présence du vecteur
  - Tourisme
  - Lignes directes avec l'Afrique de l'Ouest
- Préparation indispensable
  - Diagnostic
  - Lutte antivectorielle
  - Surveillance
  - Adaptation des systèmes mis en place pour le Covid
  - Vaccination
  - Formation des professionnels
  - Communication