

Caractères cliniques et épidémiologiques de la dengue 2 au Sénégal*

E. MONLUN**, H. ZELLER**, M. TRAORE-LAMIZANA***, J.P. HERVY**, F. ADAM***,
M. MONDO** et J.P. DIGOUTTE**

RESUME Les auteurs rappellent les faits historiques, cliniques et épidémiologiques concernant l'infection par les virus de la dengue en Afrique. Ils énumèrent les lieux, les hôtes et les circonstances de l'isolement de différentes souches africaines et rappellent le cycle sauvage du virus dengue 2 au Sénégal. L'isolement de deux souches humaines, pendant l'épizootie de 1990, est en faveur d'un cycle selvatique. Il s'agit en effet des premiers cas humains concomitants d'une épizootie au Sénégal. Les observations cliniques de ces deux cas sont celles d'une arbovirose mineure, sans syndrome de choc ni manifestations hémorragiques, soulignant la pathogénicité atténuée du virus dengue 2 au Sénégal comme dans les autres pays d'Afrique. De récents travaux d'épidémiologie moléculaire ont mis en évidence des caractères génotypiques particuliers de certaines souches africaines par rapport à celles rencontrées dans les régions Pacifique ou Caraïbes.

Mots-clés : Dengue 2 - Isolement - Epidémiologie - Afrique.

La dengue en Afrique est de découverte assez récente : si une étude sérologique rétrospective a permis d'attribuer à ce virus l'épidémie de Durban (Afrique du Sud) en 1926-1927, la première souche de dengue a été isolée chez l'homme au Nigéria en 1964 (1). Les 4 sérotypes du virus dengue (DEN 1, 2, 3, 4) ont été identifiés en Afrique (5) ; les sérotypes 1 et 2 prédominent en Afrique de l'Ouest. Au Sénégal, deux souches humaines DEN 2 ont été isolées, à partir du sang d'une fillette de Bandia (région de Thiès) en 1970 et d'un européen revenant d'un séjour en Casamance en 1983 (13).

La région de Kédougou au Sénégal oriental fait l'objet depuis 1972 d'une surveillance attentive de la circulation des arbovirus, avec enquêtes entomologiques pendant et en dehors des périodes de transmission, et enquêtes séro-épidémiologiques. Une souche de virus DEN 2 a été isolée en 1974 à partir

de moustiques sauvages *Aedes (Stegomyia) luteocephalus*. Une importante poussée épizootique a été observée en 1981 : 213 souches isolées de lots de moustiques et 1 isolée d'un singe (*Erythrocebus patas*), et en 1982 : 2 souches isolées de vecteurs sauvages (2). La poussée épizootique suivante a été observée en 1989 (27 souches isolées) et 1990 (21 souches dont 2 d'origine humaine). La plupart des isollements ont eu lieu en fin de saison des pluies. L'étude des 2 cas cliniques est rapportée. Les particularités cliniques et épidémiologiques de la dengue 2 au Sénégal sont discutées.

CAS CLINIQUES

Le virus DEN 2 a été isolé chez un militaire français ayant séjourné dans la région pendant l'épizootie et chez un jeune sénégalais natif de la région.

Cas n° 1

Au mois de novembre 1990, après avoir passé 8 jours dans la région du Sénégal oriental, P.F., âgé

* Reçu le 26.08.1991. Acceptation définitive le 31.12.1991.

** Institut Pasteur, BP 220, Dakar, Sénégal.

*** Laboratoire ORSTOM de Zoologie médicale (Institut Pasteur), BP 220, Dakar, Sénégal.

de 31 ans, présente deux jours après son retour à Dakar un syndrome pseudo-grippal d'installation brutale associé à des diarrhées profuses. Séjournant en Afrique depuis mai 1989, il est vacciné contre la fièvre jaune, a déjà fait des accès palustres mais n'a jamais présenté d'arbovirose documentée. A l'examen, la température est à 39°7 en plateau, avec des frissons, de violentes céphalalgies frontales en barre, des arthralgies et des myalgies bilatérales et symétriques. Il n'y a pas de syndrome neurologique, ni d'éruption cutanée ou d'hépatosplénomégalie. On ne note aucun stigmate d'hémorragie ni signe de choc. La goutte épaisse faite le premier jour de la fièvre ne montre ni hématozoaires ni *Borrelia*. La numération formule est normale avec leucocytes : 4,9 Giga/l, plaquettes : 156 Giga/l et hémoglobine : 17,6 g/dl. Les coprocultures et les hémocultures restent stériles. Sur le plan virologique, nous avons isolé la souche DEN 2 sur cellules AP-61 (*Aedes pseudoscutellaris*) et l'avons identifiée par immunofluorescence indirecte à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine d'enveloppe du virus. La souche n'a pas été isolée sur souriceau nouveau-né. Sur le plan sérologique, 3 prélèvements de sérum effectués 2 jours, 24 jours et 77 jours après le début de la symptomatologie ont été testés par technique ELISA (14) pour la recherche d'anticorps IgG et IgM vis-à-vis de différents flavivirus : dengue 2 (DEN 2), fièvre jaune (YF), West Nile (WN), Zika (ZIKA) et Wesselsbron (WSL). L'évolution sérologique est rapportée sur le tableau I.

Cas N° 2

M.B., 15 ans, habitant Silling à 10 kms de Kédougou, présente le 21.11.90 une fièvre pseudo-palustre avec céphalées et douleurs articulaires, lors de notre passage au village pour l'enquête sérologique

**Tableau I : Cas clinique n° 1 :
Titration des anticorps anti-flavivirus
par technique ELISA (IgM/IgG).**

Anticorps	Jour	J2	J24	J77
DEN 2	IgM	< 100	400	< 100
	IgG	< 100	800	800
YF	IgM	< 100	< 100	< 100
	IgG	800	800	800
WN	IgM	< 100	< 100	< 100
	IgG	200	800	800
ZIKA	IgM	< 100	< 100	< 100
	IgG	< 100	800	800
WSL	IgM	non testé	non testé	non testé
	IgG	< 100	400	800

annuelle. L'interrogatoire effectué l'année suivante rapporte une rémission très rapide sans autres signes cliniques. L'étude sérologique par ELISA indique la présence d'IgG vis-à-vis des différents flavivirus testés, signant une ou plusieurs atteintes antérieures par flavivirus, et une absence d'IgM DEN 2 lors de l'isolement du virus.

DISCUSSION

Les aspects cliniques de la dengue en Afrique

Peu de publications se sont intéressées aux aspects cliniques particuliers de la dengue en Afrique. Lors de l'épidémie de Ouagadougou de 1982, une enquête clinique a été effectuée à partir des 30 cas diagnostiqués (4). Si les signes cardinaux de la dengue classique sont presque toujours retrouvés, seuls 4 de ces malades (13,3 %) ont présenté un purpura pétéchial. Ces cas ne peuvent être considérés comme des fièvres hémorragiques dengue, car il est bien connu que des pétéchies distales et parfois muqueuses peuvent apparaître à la fin de la phase fébrile dans les cas de dengue classique. Pendant l'épidémie liée au virus DEN 3 survenue au Mozambique en 1985, deux cas de syndromes hémorragiques avec état de choc d'évolution fatale ont été signalés : même dans ce contexte épidémique ces deux observations n'ont pu être retenues car aucun isolement ni séroconversion n'ont pu confirmer la responsabilité du virus dengue (5). Les 4 observations cliniques de dengue avec isolement chez l'homme au Nigéria entre 1972 et 1975 ne mentionnent aucune forme grave (3). Enfin les deux premiers cas humains décrits au Sénégal n'ont donné lieu à aucune forme hémorragique (13). Aucune forme hémorragique, aucun état de choc associés à l'infection par les virus de la dengue en Afrique n'ont été décrits.

Pendant de nombreuses années, l'hypothèse pathogénique de la dengue hémorragique était un renforcement de la réplication virale dépendant des anticorps hétérologues dans les cellules monocytaires (6). Cependant certains cas de dengue avec manifestations hémorragiques graves ou avec état de choc ont été signalés lors d'une primo-infection (10). La tendance actuelle est donc de nuancer cette hypothèse en considérant que certaines souches ont un potentiel hémorragique auquel certaines personnes sont plus ou moins susceptibles. Ainsi l'apparition de formes graves de dengue tient probablement compte de facteurs de risques individuels associés à des facteurs viraux (10). Les données récentes des travaux de biologie moléculaire pourraient expliquer en partie le pouvoir pathogène atténué des souches africaines (7). L'analyse de 40 souches DEN 2 provenant de diverses zones géographiques, en comparant leurs génomes sur un fragment de 240 paires de bases situé dans la région codant pour la protéine non

structurale 1 (NS1), a permis de définir 5 groupes génotypiques distincts, dont l'un comprend toutes les souches sauvages DEN 2 isolées dans des pays d'Afrique de l'ouest (Guinée en 1981, Côte d'Ivoire en 1980, Burkina Faso en 1980 et Sénégal en 1970 et 1974). Ces souches sauvages sont génétiquement distinctes des souches épidémiques rencontrées dans le monde.

A côté de ces facteurs virologiques, plusieurs faits épidémiologiques tentent à prouver que les souches de dengue qui circulent dans des foyers et dans des conditions écologiques différentes n'ont pas le même degré de virulence. C'est ainsi que l'épidémie survenue en 1982 à Ouagadougou est due à une souche DEN 2 très proche des souches endémiques de l'Océan Indien (4). Certaines souches sembleraient donc plus facilement transmissibles que d'autres, et pourraient être responsables d'épidémies. Enfin, les nombreuses autres flaviviroses rencontrées au Sénégal en particulier et en Afrique en général auraient peut-être masqué l'émergence de formes graves de dengue.

Les aspects épidémiologiques de la dengue en Afrique

A côté du cycle urbain de la dengue où l'homme est le seul hôte vertébré, l'hypothèse d'un cycle sauvage du virus a été envisagée. Une circulation selvatique du virus DEN 2 a été mise en évidence en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso en 1980 (9). Au Sénégal oriental, la maintenance du virus se fait entre hôtes vertébrés sauvages (singes) et vecteurs sauvages (*Aedes stegomyia* et *diceromyia*). La circulation se manifeste par des poussées épizootiques entrecoupées de longues phases de circulation à bas bruit (2, 8). Les manifestations cliniques chez l'homme sont bénignes, passant inaperçues ou confondues avec une symptomatologie d'accès palustre. La surveillance séro-épidémiologique et entomologique des arboviroses effectuée ces dernières années a mis en évidence une recrudescence des isolements de souches de

DEN 2. En novembre 1990, l'étude sérologique, chez 400 enfants de moins de 15 ans dans la région de Kédougou, a mis en évidence la présence d'IgM DEN 2 spécifiques dans 4,14 % des cas et d'IgG aspécifiques dans 73,2 % des cas. Lors de la précédente épizootie de 1981, 11 % des enfants de la région avaient été en contact avec le virus (12). L'aire d'extension du virus DEN 2 semblerait limitée à la région orientale du pays, mais elle correspond à la seule région régulièrement étudiée. Il ne faudrait pas a priori exclure la Casamance, la Gambie, la région du Sine Saloum et la Guinée toute proche. Enfin, par analogie avec le cycle de la fièvre jaune, on peut parler du cycle selvatique du virus DEN 2.

Parmi les autres types de virus dengue, le virus DEN 1 s'est manifesté sous forme d'une épidémie dans l'ouest du Sénégal en 1979, sans relation évidente avec un cycle sauvage (Digoutte J.P., non publié). Trois souches humaines de virus DEN 4 ont été isolées au Sénégal (une en 1981 et deux en 1983) de la partie occidentale touristique du pays : elles y ont certainement été introduites par des migrants (12). Le sérotype DEN 3 n'a jamais été identifié au Sénégal.

La persistance d'une circulation virale importante pendant deux années consécutives (1981-1982 et 1989-1990) peut s'expliquer par la possibilité d'une transmission verticale du virus chez les *Aedes* sauvages (cas d'une souche isolée chez un lot de mâles *Aedes (Diceromyia) taylori* en 1990). La transmission verticale du virus de la dengue chez les moustiques n'aurait pas lieu par passage transovarien mais se produirait après que les oeufs complètement développés aient été fertilisés (11). Elle permettrait le maintien du virus en zone de savane pendant la saison sèche, mais ne serait pas nécessaire en zone de forêt de par la présence continue de vecteurs. Le risque d'épidémisation de la dengue au Sénégal mérite donc d'être souligné. L'étude génomique des souches isolées en 1989 et 1990 permettra de préciser si celles-ci sont proches des souches sauvages africaines.

SUMMARY

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES ASSOCIATED WITH DENGUE 2 VIRUS INFECTION IN SENEGAL

The authors present the historical, clinical and epidemiological data associated with dengue virus infection in Africa. They enumerate the locations, hosts and circumstances of the isolation of different african strains, and describe a cycle of dengue 2 virus in the wild. The isolation of two human strains during the 1990 epizootic outbreak suggests a sylvatic cycle. These are the first two reported cases of isolation of dengue virus from humans concomitant with mosquitoes in Senegal. Clinically, these two cases presented with only minor symptoms and without shock or hemorrhage, emphasizing the attenuated pathogenicity of the dengue 2 virus in Senegal as in other african countries. Recent molecular epidemiological works showed genotypic differences between these african strains and those encountered in the Pacific and the Caribbean.

Key-words : Dengue 2 - Virus isolation - Epidemiology - Africa.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAREY D.E., CAUSEY O.R., REDDY S., COOKE A.R. - Dengue viruses from patients in Nigeria 1964-1968. *Lancet*. 1971 ; 1 : 105.
2. CORNET M., SALUZZO J.F., HERVY J.P., DIGOUTTE J.P., GERMAIN M., CHAUVANCY M.F., EYRAUD M., FERRARA L., HEME G., LEGROS F. - Dengue 2 au Sénégal oriental : une poussée épizootique en milieu selvatique ; isolements du virus à partir de moustiques et d'un singe et considérations épidémiologiques. *Cah ORSTOM, sér Ent méd et Parasitol*. 1984 ; 22 : 313-23.
3. FAGBAMI A.H., FABIYI A. - Epidemiology of Dengue infections in Nigeria : virus isolations and clinical observations, 1972 to 1975. *Am J Trop Med Hyg*. 1976 ; 79 : 226-8.
4. GONZALEZ J.P., DU SAUSSAY C., GAUTUN J.C., Mc CORMICK J.B., MOUCHET J. - La dengue au Burkina Faso : épidémies saisonnières en milieu urbain à Ouagadougou. *Bull Soc Path Exot*. 1985 ; 78 : 7-14.
5. GUBLER D.J., SATHER G.E., KUNO G., CABRAL J.R. - Dengue 3 virus transmission in Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1986 ; 80 : 5.
6. HALSTEAD S.B. - *In vivo* enhancement of dengue virus infection in rhesus monkey by passively transferred antibody. *J Infect Dis*. 1979 ; 140 : 527-33.
7. RICO-HESS R. - Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology*. 1990 ; 174 : 1-15.
8. ROBIN Y., CORNET M., HEME G., LE GONIDÈC G. - Isolement du virus de la dengue au Sénégal. *Ann Virol*. 1980 ; 131E : 149-54.
9. ROCHE J.C., CORDELLIER R., HERVY J.P., DIGOUTTE J.P., MONTENY N. - Isolement de 96 souches de virus dengue 2 à partir de moustiques capturés en Côte d'Ivoire et Haute-Volta. *Ann Virol*. 1983 ; 134E : 233-44.
10. ROSEN L. - The pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. A critical appraisal of current hypotheses. *South Afr Med J*. 1986 ; 69 : 40-2.
11. ROSEN L. - Sur le mécanisme de la transmission verticale du virus de la dengue chez les moustiques. *C R Acad Sc Paris*. 1987 ; 304, Série III, n° 13.
12. SALUZZO J.F., CORNET M., ADAM C., EYRAUD M., DIGOUTTE J.P. - Dengue 2 au Sénégal oriental ; enquête sérologique dans les populations humaines et simiennes 1974-1985. *Bull Soc Path Exot*. 1986 ; 79 : 313-22.
13. SALUZZO J.F., CORNET M., CASTAGNET P., REY C., DIGOUTTE J.P. - Isolation of dengue 2 and dengue 4 viruses from patients in Senegal. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1986 ; 80 : 5.
14. SALUZZO J.F., SARTHOU J.L., CORNET M., DIGOUTTE J.P., MONATH T.P. - Intérêt du titrage par ELISA des IgM spécifiques pour le diagnostic et la surveillance de la circulation selvatique des Flavivirus en Afrique. *Ann Virol*. 1986 ; 137E : 155-70.



ANALYSE D'OUVRAGE

Méd Mal Infect. 1992 ; 22 : 721

INFECTION OSSEUSE POST-TRAUMATIQUE

par A. LORTAT-JACOB avec la collaboration de Ph. HARDY et S. COIGNARD

Cet ouvrage reflète l'expérience d'une équipe chirurgicale hautement spécialisée (Hôpital Ambroise Paré de Boulogne-sur-Seine) sur les infections osseuses post-traumatiques depuis 1974.

Les chapitres sont délimités en fonction de situations cliniques : ostéite sur os solide, pseudarthroses diaphysaires infectées, infections des fractures de jambe, infection sur clou centro-médullaire, infections post-opératoires des fractures du col du fémur, réintervention précoce pour infection. La difficulté de ces situations, leur rareté laissent le chirurgien non spécialisé désarmé ; de plus de nouvelles méthodes surgissent suscitant des espoirs souvent déçus.

Le principal intérêt de cet ouvrage est de proposer des principes thérapeutiques clairs et une présentation critique des diverses techniques avec leurs résultats. Le mieux est bien sûr d'éviter ces infections et un chapitre inaugural concerne la prévention médicale et chirurgicale de l'infection dans les fractures ouvertes.

Si ce livre est surtout destiné aux chirurgiens orthopédistes ou généralistes, il doit intéresser tous les professionnels impliqués dans l'infection osseuse : chirurgiens, infectiologues et bactériologistes.

P. CHOUTET

Masson - 120, bld Saint Germain, F-75280 Paris. 1992 - 152 pages - 350 FF.

