

## DENGUE HÉMORRAGIQUE D'IMPORTATION : A PROPOS D'UN CAS AYANT PRÉSENTÉ DES SIGNES DE CHOLÉCYSTITES AIGUES ALITHIASIQUES

H. VAN TROYS, C. GRAS, T. COTON, X. DEPARIS, H. TOLOU, J-P. DURAND

**RESUME** • L'aire de répartition de la dengue englobe toute la zone intertropicale. Les formes hémorragiques de la maladie, initialement décrites en Asie du sud-est, touchent désormais plusieurs continents. Les voyageurs s'y trouvent exposés et le risque de cas de dengue d'importation augmente avec le volume du trafic aérien. Dans nos pays, la dengue se présente généralement sous sa forme classique, mais une aggravation brutale est toujours à redouter. Les auteurs rapportent une observation de dengue hémorragique d'importation, accompagnée d'un syndrome douloureux abdominal, au retour d'un séjour asiatique. Des signes radiologiques évocateurs de cholécystite aiguë alithiasique complétaient le tableau. Ces signes échographiques ont déjà été décrits par des équipes médicales asiatiques, en pédiatrie, lors d'épidémies de dengue. Il a été montré que cette atteinte vésiculaire était corrélée à la gravité de la maladie et pouvait être annonciatrice d'un état de choc. En aucun cas, une indication chirurgicale ne doit être posée chez ces patients, mais une surveillance accrue, clinique et biologique, s'impose en raison du risque évolutif. La pathogenèse de ces formes sévères, où le pronostic vital est en jeu, est toujours l'objet de controverse. Une virulence accrue associée à un pouvoir pathogène particulier de la souche pourrait en être l'origine. Le diagnostic de dengue doit toujours être évoqué devant une fièvre au retour après que celui de paludisme à *Plasmodium falciparum* ait été éliminé.

**MOTS-CLES** • Dengue hémorragique - France - Cholécystite aiguë alithiasique.

**IMPORTED DENGUE HEMORRHAGIC FEVER : DESCRIPTION OF A CASE ASSOCIATED WITH SIGNS OF ACUTE NON-LITHIASIC CHOLECYSTITIS**

**ABSTRACT** • Dengue is prevalent in all subtropical areas. Hemorrhagic forms of the disease were first described in southeast Asia but have now been observed on several continents. Travelers are at risk for infection and the likelihood of imported dengue has grown in relation to volume of air traffic. In developed countries, dengue usually presents in the benign form, but sudden aggravation is always possible. The purpose of this report is to describe a case of imported dengue hemorrhagic fever associated with abdominal pain in a traveler returning from Asia. Radiological findings were suggestive of non-lithiasic cholecystitis. Similar ultrasound features have been reported by pediatric groups during dengue outbreaks in Asia. Previous findings have shown that bladder involvement is a predictive sign of severe disease and impending shock. Surgery is contraindicated in these patients. Close clinical and laboratory surveillance is necessary due to the high risk of aggravation. The pathogenesis of this severe life-threatening form of the disease is unclear. A possible explanation is involvement of a more virulent strain of virus. Dengue should always be considered after malaria in the differential diagnosis of returning travelers patients presenting fever.

**KEY WORDS** • Hemorrhagic dengue fever - France - Acute nonlithiasic cholecystitis.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 278-280

La dengue est une arbovirose due à un flavivirus dont il existe quatre sérotypes. Elle est transmise à l'homme par des insectes vecteurs du genre *Aedes* lors d'un repas sanguin. Ces moustiques sont présents sur les cinq continents. En zone endémique, ils sont à l'origine de problèmes de santé publique préoccupants. La présentation clinique de la dengue regroupe des formes classiques, volontiers bénignes, et des formes sévères dites hémorragiques, avec ou sans état de choc, dans lesquelles le pronostic vital peut être engagé. Des

formes particulières, selon le tropisme du virus sont également décrites (1). En pathologie d'importation, les cas de dengue diagnostiqués sont généralement bénins mais certaines observations font état de tableaux compliqués. L'augmentation du nombre des voyageurs internationaux entraîne une majoration du risque de cas d'importation sous toutes ces formes (2, 3).

### OBSERVATION

Monsieur B., âgé de 34 ans, a été hospitalisé le 15 août 1998 au service d'accueil des urgences de l'Hôpital Lavean, pour un syndrome fébrile évoluant depuis quatre jours. Il était de retour depuis cinq jours d'un séjour de dix huit mois au Cambodge prolongé par une escale de quatre jours à Bangkok. Lors de l'admission, l'interrogatoire révélait une absence de couverture vaccinale, une chimioprophylaxie antipalustre non suivie et la notion d'une throm-

• Travail du Service de Pathologie Infectieuse et Tropicale (H.V.T. Docteur en Médecine; C.G. Professeur Agrégé du SSA, Chef de service; T.C. Spécialiste du SSA), Hôpital d'Instruction des Armées Lavean, Marseille, du Service de Médecine des Collectivités (X.D., Spécialiste du SSA) et du Service de Virologie (H.T., J-P.D., Spécialistes du SSA) de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Marseille, France.

• Correspondance : H. VAN TROYS, Service Médical, Base aérienne 118, 40490 Mont de Marsan • Fax : 05 58 75 23 72 •

• Article reçu le 12/11/1999, définitivement accepté le 06/10/2000.

bopénie ancienne connue mais jamais explorée, chiffrée à environ 60 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. Le patient avait séjourné précédemment en Amérique centrale et en Chine à des dates indéterminées. L'examen clinique retrouvait une fièvre à 40°C, des douleurs diffuses à type de céphalées et d'arthralgies, un ictère conjonctival discret, une polyadénopathie superficielle. Il n'était pas noté de troubles neurologiques et en particulier pas de syndrome confusionnel. Le bilan biologique mettait en évidence l'absence d'hyperleucocytose et d'anomalie des tests globaux de coagulation. Le syndrome inflammatoire était modéré de même que la cytolysé hépatique, mais la thrombopénie était chiffrée à 41 000 par mm<sup>3</sup> (Tableau I). La radiographie thoracique était normale. Le patient a été hospitalisé dans le service de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Cette observation posait le problème d'un tableau fébrile hyperalgique au retour d'un pays tropical asiatique avec une biologie standard révélant principalement une thrombopénie et une cytolysé hépatique. Un accès palustre a été éliminé en première intention, le frottis sanguin et le test QBC-Malaria® étant négatifs. Des hémocultures, coprocultures et sérologies ont permis d'écartier une fièvre typhoïde, une leptospirose, une amibiase hépatique. Le diagnostic de dengue était posé sur un sérum prélevé deux jours après l'entrée par technique d'immuno-capture des immunoglobulines de classe M spécifiques (méthode MAC-ELISA) puis par culture d'un virus de sérotype 1 sur cellules C6/36 d'*Aedes albopictus*.

Le suivi clinique durant les vingt quatre heures suivantes objectivait la persistance de la fièvre, l'apparition d'une diarrhée aqueuse et d'un tableau douloureux abdominal pseudo-chirurgical de l'épigastre et de l'hypochondre droit, avec conservation d'un état hémodynamique stable. La biologie révélait une majoration de la thrombopénie, l'hématocrite s'élevant de 43 p. 100 à 48 p. 100. Un cliché sans préparation de l'abdomen ne mettait pas en évidence de niveau hydroaérique ou de pneumopéritoine. En revanche, une échographie abdominale montrait un épanchement intrapéritonéal isolé. Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique était débutée. Le lendemain, sixième jour d'évolution, le patient était apyrétique mais se plaignait toujours de douleurs abdominales de l'hypochondre droit. Un purpura pétechial apparaissait au niveau de ses avant-bras. L'état hémodynamique restait stable. Le taux de plaquettes était alors à 16 000 par mm<sup>3</sup> sans signe de coagulation intravasculaire disséminée. On notait une hyperleucocytose à 13 000 leucocytes par mm<sup>3</sup>, avec hyperlymphocytose et présence de nombreux lymphocytes activés. Le bilan hépatique était stable, le taux de prothrombine se maintenant à 86 p. 100. Un examen tomodynamométrique mettait en évidence un épanchement intrapéritonéal, un épanchement pleural bilatéral, des anses intestinales aux parois épaissies, un foie normal, une vésicule biliaire alithiasique, aux parois fines. Devant la persistance de cette symptomatologie douloureuse, le patient bénéficiait en fin de journée, d'une nouvelle échographie qui révélait alors une vésicule biliaire alithiasique contenant du sédiment, dont les parois étaient épaissies et entourées par un épanchement abondant. La même antibiothérapie était maintenue.

Au quatrième jour d'hospitalisation soit septième jour d'évolution, l'examen clinique restait inchangé. Le nombre de plaquettes remontait légèrement à 20 000/mm<sup>3</sup>. Une échographie abdominale complétée par un examen tomodynamométrique révélait alors une vésicule biliaire alithiasique aux parois nettement épaissies et dédoublées, mesurant par endroit 10 mm. Ces aspects étaient compatibles avec une cholécystite aiguë alithiasique. Au huitième jour d'évolution, la symptomatologie douloureuse s'amendait, le purpura disparaissait. La numération plaquettaire remontait à 41 000/mm<sup>3</sup>. Une échographie abdominale retrouvait une vésicule de taille normale, sans épaississement de sa paroi. Au sixième jour d'hospitalisation, soit neuvième jour d'évolution, le patient était asymptomatique. Avec une numération à 67 000/mm<sup>3</sup>, les plaquettes retrouvaient les valeurs antérieurement connues. Une dernière échographie attestait de la disparition des signes de cholécystite. Le patient quittait le service et n'était plus revu.

## DISCUSSION

Depuis la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, les virus de la dengue sont responsables d'épidémies de fièvres virales parfois accompagnées de signes hémorragiques. L'aire d'endémicité de ces virus connaît depuis quelques années une extension aux cinq continents. Les quatre sérotypes connus peuvent provoquer des formes graves et les épidémies de formes hémorragiques ne sont plus l'apanage de l'Asie du sud-est. La dissémination de la maladie est favorisée par les transports internationaux et le risque de dengue d'importation s'accroît pour les voyageurs européens.

La dengue classique est caractérisée par une fièvre d'apparition brutale associée à une altération de l'état général, un syndrome polyalgique, des troubles digestifs, une éruption cutanée. Biologiquement, une leucopénie, une thrombopénie, une élévation des transaminases sont généralement retrouvées. Il n'existe pas d'association de symptômes pathognomonique et l'expression clinique de la maladie, très variable lors des épidémies, reflète probablement les effets de l'interaction d'un virus spécifique, véhiculé par un vecteur spécifique dans un environnement spécifique (4). La fréquence des critères cliniques et biologiques des formes sévères semble tout aussi variable selon les épidémies. On a ainsi décrit une aggravation brutale de l'état général, des manifestations hémorragiques viscérales ou cutanéo-muqueuses, des signes d'hyperperméabilité capillaire, des douleurs abdominales aiguës, des troubles neuro-psychiques. Le laboratoire a pu mettre en évidence une élévation des transaminases, une chute du taux de prothrombine et à l'hémogramme, une thrombopénie profonde, une élévation de l'hématocrite, une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose. La constatation de tels signes doit certes

Tableau I - Observation de dengue avec cholécystite alithiasique : évolution des paramètres biologiques au cours des cinq jours d'hospitalisation.

Date (jour d'évolution)	15 août (J4)	16 août (J5)	17 août (J6)	18 août (J7)	19 août (J8)	20 août (J9)
Plaquettes/mm <sup>3</sup>	41 000	19 000	16 000	20 000	41 000	67 000
Leucocytes/mm <sup>3</sup>	5 000	6 500	12 900	-	9 500	10 100
Lymphocytes/mm <sup>3</sup>	1 360	3 050	6 490	-	4 950	3 790
Hématocrite (p. 100)	43,6	48,2	46,3	-	40,4	47,1
ALAT (UI/L)	146	130	145	-	-	-
ASAT (tUI/L)	61	69	86	-	-	-

entraîner une prise en charge hospitalière, mais aussi une surveillance accrue quotidienne de l'état clinique à la recherche de signes annonciateurs de choc. A l'entrée, le patient présentait un syndrome fébrile et algique banal, sans signe cutané ou digestif. Seuls, sa provenance géographique et les résultats biologiques montrant une thrombopénie et une élévation des ASAT, pouvaient orienter vers une arbovirose. Devant un tableau fébrile, les données épidémiologiques récentes doivent inciter à évoquer un diagnostic de dengue chez un voyageur, après celui du paludisme. L'aggravation clinique du patient permet de retrouver les signes de dengue sévère hémorragique avec un tableau douloureux, pseudo-chirurgical de l'hypochondre droit (Tableau II).

Les données échographiques ont ici révélé des signes très évocateurs de cholécystite aiguë alithiasique tel qu'ils sont définis par Alric et Coll. : absence de calculs intravésiculaires, épaissement de la paroi vésiculaire significatif au-delà de 3,5 mm, présence de liquide périvésiculaire, *sludge* vésiculaire (5). Ces tableaux douloureux abdominaux en relation avec une atteinte vésiculaire ont été étudiés chez des enfants asiatiques. L'épaississement de la paroi vésiculaire lors d'examen échographiques devient significatif au-delà de cinq millimètres et est bien corrélé à la gravité de la dengue. Les auteurs préconisent ce critère échographique comme un des signes d'alerte entraînant une surveillance stricte de ces patients (6, 7). Ce phénomène entre dans le cadre des signes d'hyperperméabilité capillaire, synonymes de formes graves. Il ne faut donc pas porter d'indication chirurgicale chez ces patients suspects de dengue, mais renforcer la surveillance et envisager l'éventualité d'une réanimation en cas de défaillance circulatoire.

La pathogénèse de la dengue fait l'objet de nombreux travaux visant à élucider les mécanismes des formes hémorragiques et avec choc. Une théorie qui doit prendre en compte, à la fois, l'importante variabilité des formes cliniques observées avec un même virus et l'extrême diversité des circonstances épidémiologiques dans lesquelles surviennent les formes graves. Cette théorie doit être en accord avec les données cliniques et les lésions anatomopathologiques observées *in vivo*. Actuellement, deux théories s'affrontent pour expliquer ces formes graves. La théorie de la facilitation immuno-logique ou des infections séquentielles repose sur le fait que les quatre virus de la dengue ne confèrent pas d'immunité protectrice croisée. Elle introduit la notion de dengue secondaire qui suppose que seul un patient porteur d'anticorps circulants spécifiques serait susceptible de développer une forme grave lors d'une infection par un autre sérotype du virus (1, 8). Cette théorie ne rend pas compte de toutes les données épidémiologiques récentes comme l'existence de dengue primaire grave. L'autre théorie, dite de la virulence, introduit la notion de variants de virulence. Cette virulence de l'agent infectieux, étudiée en biologie moléculaire grâce au séquençage des gènes, serait variable d'un sérotype à l'autre, au sein d'un même sérotype et varierait au cours de l'évolution d'une épidémie. Ainsi, les souches les plus viru-

Tableau II : Signes de gravité retrouvés dans l'observation de dengue avec cholécystite alithiasique.

---

Aggravation clinique concomitante de l'apyrexie
Douleurs abdominales aiguës
Purpura péchérial des membres
Thrombopénie majeure
Elévation de l'hématocrite
Epanchements séreux multiples

---

lentes entraîneraient les formes sévères de la maladie. Cependant, ces études sur la virulence sont rendues difficiles par l'absence de modèle animal, de critères et de systèmes de cultures *in vitro* (4). En fait, il est possible que ces deux théories ne soient pas incompatibles et que l'apparition des formes graves résulte alors d'une hyperréplication virale dépendante à la fois d'une amplification due aux anticorps hétérologues et d'une hypervirulence des souches (4, 8).

Les observations cliniques de dengue hémorragique d'importation restent pour le moment assez rares, mais tout médecin, confronté à une fièvre au retour d'un pays tropical, doit évoquer ce diagnostic après celui de paludisme. Devant l'existence de signes de gravité, la surveillance pluriquotidienne, clinique et biologique, justifie l'hospitalisation en service de pathologie infectieuse. La réalisation d'une échographie abdominale peut s'avérer utile pour prédire la sévérité de la maladie. Enfin, devant l'absence actuelle de vaccination, seules des mesures prophylactiques strictes et très exigeantes, visant à éviter les piqûres d'insectes, peuvent être appliquées par le voyageur.

---

## REFERENCES

---

- 1 - RIGAU-PEREZ J.G., CLARK G.G., GUBLER D.J. - Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1998 ; **352** : 971-977.
- 2 - RIGAU-PEREZ J.G., GUBLER D.J., VORNDAM A.V. - Dengue : a literature review and case study of travelers from the United States, 1986-1994. *J. Travel. Med.* 1997 ; **4** : 65-71.
- 3 - SHIRTCLIFFE P., CAMERON E., NICHOLSON K.G. - Don't forget dengue! Clinical features of dengue fever in returning travellers. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1998 ; **32** : 235-237.
- 4 - DEPARIS X., MURGUE B., ROCHE C. - Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/1997 - description and analysis in a prospective study. *Trop. Med. Int. Health* 1998 ; **3** : 859-865.
- 5 - ALRIC L., SUC B., ESCOURROU J., DUFFAUT M. - Cholécystites non lithiasiques. *Encycl. Med. Chir. - Hépatologie*. Elsevier ed., Paris, 1997, 4 p.
- 6 - SETIAWAN M.W., SAMSI T.K., POOL T.N. - Gallbladder wall thickening in dengue haemorrhagic fever : an ultrasonographic study. *J. Clin. Ultrasound* 1995 ; **23** : 357-362.
- 7 - SETIAWAN M.W., SAMSI T.K., WULUR H. - Dengue haemorrhagic fever : ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr. Radiol.* 1998 ; **28** : 1-4.
- 8 - CHASTEL C. - Réflexions sur deux viroses d'actualité : La fièvre jaune et la dengue. *Ann. Biol. Clin.* 1997 ; **55** : 415-424.