



HAL
open science

Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère

Ingrid Marois

► **To cite this version:**

Ingrid Marois. Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01878070

HAL Id: dumas-01878070

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01878070>

Submitted on 20 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N° 109

Thèse pour l'obtention du DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le mardi 11 septembre 2018 par :

Ingrid MAROIS, née le 30/01/1990

Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère.

Jury

Président :	Professeur Denis MALVY
Rapporteur :	Professeur Charles CAZANAVE
Membres du Jury :	Professeur Jean-Philippe JOSEPH Docteur Felix DJOSSOU Docteur Carole FORFAIT
Directrice :	Docteur Elodie DESCLOUX

Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Introduction.....	5
I. La dengue.....	6
1. Epidémiologie de la dengue.....	6
2. Les virus de la dengue.....	7
3. Le vecteur - moustique.....	7
4. La transmission à l'Homme.....	10
5. Les manifestations cliniques et biologiques.....	11
6. La classification de l'OMS.....	14
7. Les théories pathogéniques de dengue sévère.....	18
8. Le diagnostic.....	19
9. Le traitement.....	21
10. La prévention.....	22
II. La Nouvelle-Calédonie.....	27
1. Géographie.....	27
2. Climat.....	28
3. Population.....	28
4. Histoire de la dengue en Nouvelle-Calédonie.....	29
5. Organisation des soins en Nouvelle-Calédonie.....	30
6. Réseau de surveillance en Nouvelle-Calédonie.....	31
III. Matériels et méthodes.....	32
1. Description de l'étude.....	32
2. Les critères d'inclusions.....	32
3. La base de données.....	32
4. La classification des patients et les critères de sévérité.....	34
5. L'analyse de données.....	36
6. Aspects éthiques et réglementaires.....	37

IV. Résultats.....	38
A Données descriptives.....	38
1. Les données générales de l'épidémie.....	38
2. Les données générales de l'étude.....	40
3. Caractéristiques de la population étudiée.....	41
a) Classification des cas hospitalisés.....	41
b) Lieu et durée d'hospitalisation.....	42
c) Description des patients.....	43
d) Les manifestations cliniques.....	44
e) Les résultats biologiques.....	45
f) Description des cas sévères et des patients décédés.....	50
g) Prise en charge thérapeutique.....	52
B Données analytiques.....	54
1. Analyse univariée.....	54
2. Analyse multivariée : présentation du modèle prédictif.....	68
V. Discussion.....	71
1. Les points clés de notre étude.....	71
2. Les difficultés rencontrées.....	71
3. Comparaison aux épidémies précédentes en Nouvelle-Calédonie.....	73
4. Les atteintes hépatiques.....	75
5. Comparaison par rapport aux autres études sur les facteurs de risque de dengue sévère dans le monde.....	78
a) Les caractéristiques des patients.....	78
b) Les antécédents des patients.....	79
c) Les signes clinico-biologiques prédictifs de dengue sévère.....	80
6. Les outils développés dans le cadre de ce travail.....	83
a) Le modèle prédictif.....	83
b) Le bilan d'entrée et la prise en charge en hospitalisation.....	84
c) Fiche d'informations pour les patients atteints ou suspects de dengue et non hospitalisés.....	85
d) Fiche d'information pour les médecins et professionnels de santé (carte mentale).....	86
e) Proposition d'une nouvelle fiche de déclaration obligatoire.....	87
f) Notre participation à d'autres études en cours.....	88
Conclusion.....	89
Bibliographie.....	90
Annexes.....	97
Serment d'Hippocrate.....	111

Listes des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ALAT : Alanine Aminotransférase
APP : Anti-Agrégant Plaquettaire
ASAT : Aspartate Aminotransférase
ARN : Acide Ribonucléique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AUC : Area Under Curve
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CE : Commission Européenne
CHT : Centre Hospitalier Territorial
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
CPK : Créatine Phosphokinase
CPK-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CRP : Protéine C Réactive
DASS : Direction des Affaires Sanitaires et Sociales
DEN-V : Virus de la Dengue
DF : Dengue Fever, dengue classique
DHF : Dengue Hemorrhagic Fever, dengue hémorragique
DSS : Dengue Shock Syndrom, syndrome de choc de la dengue
ELISA : Enzyme-Link ImmunoSorbent Assay, dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
ECG : Electrocardiogramme

FP : Faux positifs
FN : Faux négatifs
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intervalle de Confiance
Ig G : Immunoglobuline G
Ig M : Immunoglobuline M
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRA : Insuffisance rénale aiguë
IPNC : Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
J : Jour
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
M : Mois
NC : Nouvelle-Calédonie
NFS : Numération Formule Sanguine
NS-1 : Non Structurale protéine 1
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PCT : Procalcitonine
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
ROC : (receiving operating characteristic)
RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction, transcription inverse de la réaction en chaîne par polymérase.
TAS : Tension Artérielle Systolique
TAD : Tension Artérielle Diastolique
TP : Taux de Prothrombine
VHB : Virus de l'Hépatite B
VP : Vrais positifs
VN : Vrais négatifs

Introduction :

La Dengue, arbovirose humaine la plus répandue dans le monde, représente une cause majeure de morbi-mortalité dans les pays tropicaux et subtropicaux où les moustiques vecteurs du genre *Aedes* ont largement diffusé au cours des dernières décennies. La Nouvelle-Calédonie, territoire français de l'océan Pacifique, a connu de nombreuses épidémies de dengue liées aux quatre sérotypes du virus.

L'année 2017, la Nouvelle-Calédonie a connu une épidémie particulièrement sévère, du mois de janvier au mois de septembre. Cette épidémie était caractérisée par la co-circulation inhabituelle de trois sérotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3) et une forte proportion d'atteintes hépatiques sévères.

Cette infection, en général sans conséquence, évolue chez certains patients vers des formes graves, parfois mortelles. Fin 2016, les cliniciens ont été interpellés par une présentation inhabituellement grave de la dengue laissant pressentir une épidémie plus sévère et la mise en difficulté des professionnels de santé.

Notre travail avait pour objectif de décrire les caractéristiques de patients hospitalisés pour dengue au cours de l'épidémie de 2017 au CHT de Nouméa, d'identifier des facteurs de risque de sévérité et de développer un modèle prédictif de dengue sévère.



Photographie 1 : Affiche de la campagne d'information de la mairie de Nouméa lors de l'épidémie de dengue en 2017

I. La dengue

1. Epidémiologie de la dengue

La dengue est l'arbovirose la plus répandue dans le monde et une maladie infectieuse émergente. Son incidence a augmenté de manière spectaculaire au cours des dernières décennies (1). Avant 1970, seulement neuf pays avaient connu des épidémies de dengue sévère en Asie du Sud-Est. Le virus a ensuite diffusé dans de nombreux pays de la zone tropicale et subtropicale (Figure 1). En 2012, une étude sur la prévalence de la dengue estime que 3,9 milliards de personnes sont exposées à l'infection par les virus de la dengue dans 128 pays (2).

Si dans la majorité des cas la dengue est sans gravité, elle peut évoluer vers des formes sévères. Selon l'OMS, sur les 50 millions de cas annuels estimés, 500 000 personnes sont atteintes de dengue sévère nécessitant une hospitalisation et conduisant au décès dans 2,5 % des cas. Néanmoins, les conséquences des épidémies de dengue sont avant tout socioéconomiques.

La diffusion du virus est favorisée par celle de ses vecteurs moustiques (principalement *Aedes aegypti*), influencée par l'urbanisation, le changement climatique et les nombreux mouvements de population. Hypothétiquement, le sud de l'Europe pourrait un jour devenir une zone endémique de dengue. En France, du 1^{er} mai au 24 novembre 2017, 137 cas de dengue ont été importés (3).

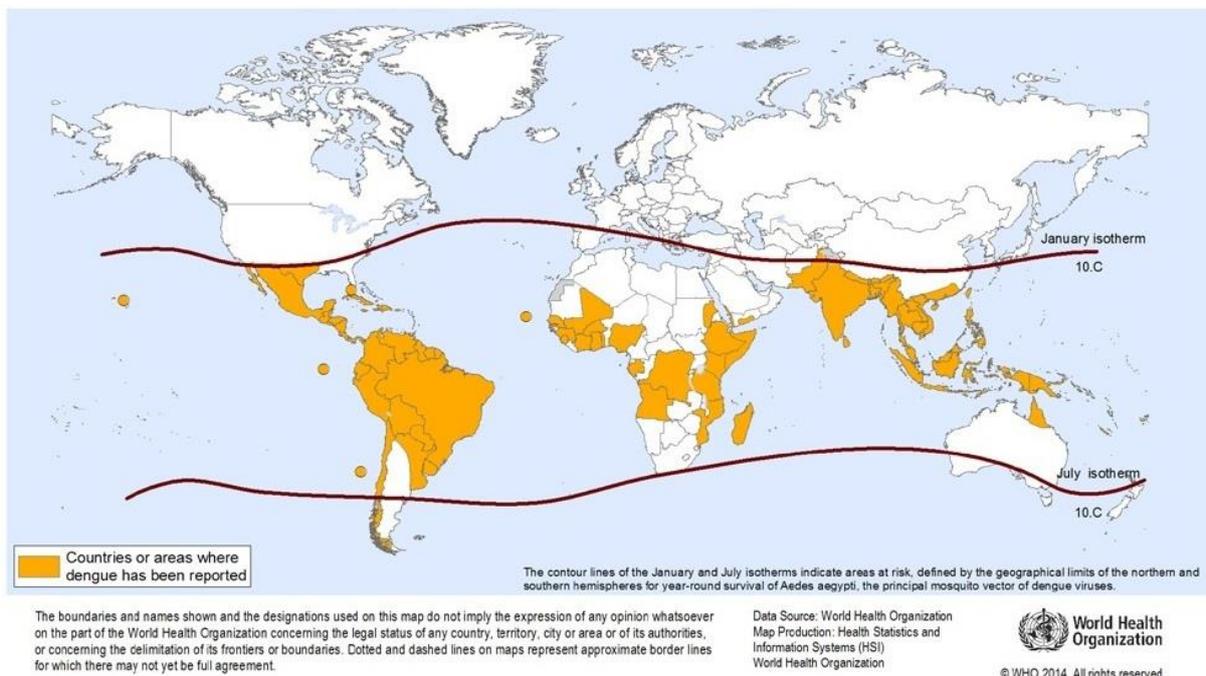


Figure 1 : Zone à risque de dengue (OMS 2014)

2. Les virus de la dengue

La dengue est une arbovirose. Comme l'indique sa terminologie : « ARthropod » « BOrn » « VIRUS », l'infection est transmise par des arthropodes hématophages (4).

Le virus de la dengue appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*.

Son génome est composé d'un ARN simple brin. Après traduction et clivages successifs, plusieurs protéines structurales et non structurales sont formées. Parmi celles-ci, la protéine NS1 a un rôle dans le diagnostic biologique. Le virus présente une capside et une enveloppe (Figure 2).

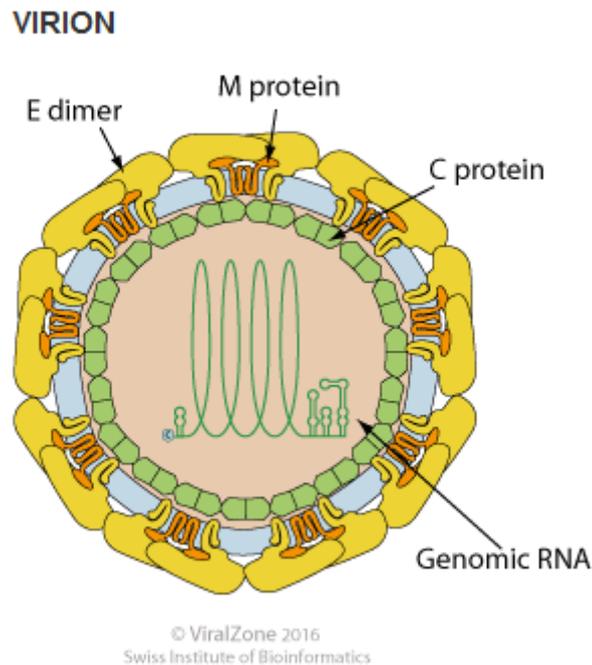


Figure 2 : Représentation du virus de la dengue (genre *Flavivirus*, Viralzone 2016)

Quatre sérotypes de la dengue existent : DENV 1, 2, 3 et 4 tous distincts antigéniquement. L'infection par un sérotype induit une immunité prolongée contre ce sérotype mais pas contre les autres, on peut donc être infecté quatre fois par des sérotypes différents de la dengue.

3. Le vecteur-moustique

La transmission du virus fait suite à une piqûre du moustique de genre *Aedes*. Le genre *Aedes* regroupe 263 espèces dont les principaux sont *Aedes aegypti* (prédominant dans les pays tropicaux) et *Aedes albopictus* (présent essentiellement en Asie du Sud Est et dans des zones au climat plus tempéré). *Aedes polynesiensis* est également un vecteur de dengue important et spécifique de la région Pacifique (1,5).

Aedes aegypti est le seul vecteur de la dengue en Nouvelle-Calédonie (Photographie 2).

Son corps est noir, parsemé de taches blanches. Il a une activité diurne et est plus agressif au lever ainsi qu'au coucher du soleil. C'est un moustique très casanier qui ne s'éloigne guère de plus de 100 m de son gîte d'origine (6).



Photographie 2 : femelle *Aedes aegypti* (Institut Pasteur)

Aedes aegypti vit en milieu urbain. Les gîtes de ponte habituels peuvent être naturels comme les trous dans les arbres ou les tiges creuses des bambous. Ils peuvent être aussi de petites réserves d'eau artificielles rencontrées autour des habitations : dessous de pots de fleurs, boîtes vides, pneus, citernes, vases, gouttières, récipients pour boutures etc... Le moustique y trouve le nécessaire pour son développement et sa multiplication, laquelle s'effectue essentiellement lors de la saison chaude et humide.

La femelle *Aedes* dépose ses œufs à la surface de l'eau. Quatre stades d'évolution se succèdent : œuf, larve, nymphe et adulte. Dans des conditions climatiques tropicales, le développement complet de l'œuf jusqu'au stade adulte est de dix jours en moyenne. D'une phase aquatique, le moustique passe alors à une phase aérienne. Peu de temps après l'émergence, mâles et femelles vont s'accoupler. Les femelles ne s'accouplent généralement qu'une seule fois dans leur vie. Une fois fécondée, la femelle va partir en quête d'un hôte (homme, mammifère, oiseau...) à piquer. Le sang prélevé permet de fournir à la femelle les protéines nécessaires au développement de ses œufs. Après trois ou quatre jours, les œufs arrivent à maturation. La femelle recherche alors un gîte larvaire pour pondre ses œufs. Ce cycle piqûre-ponte (appelé cycle gonotrophique, Figure 3) se répète jusqu'à la mort de l'insecte.

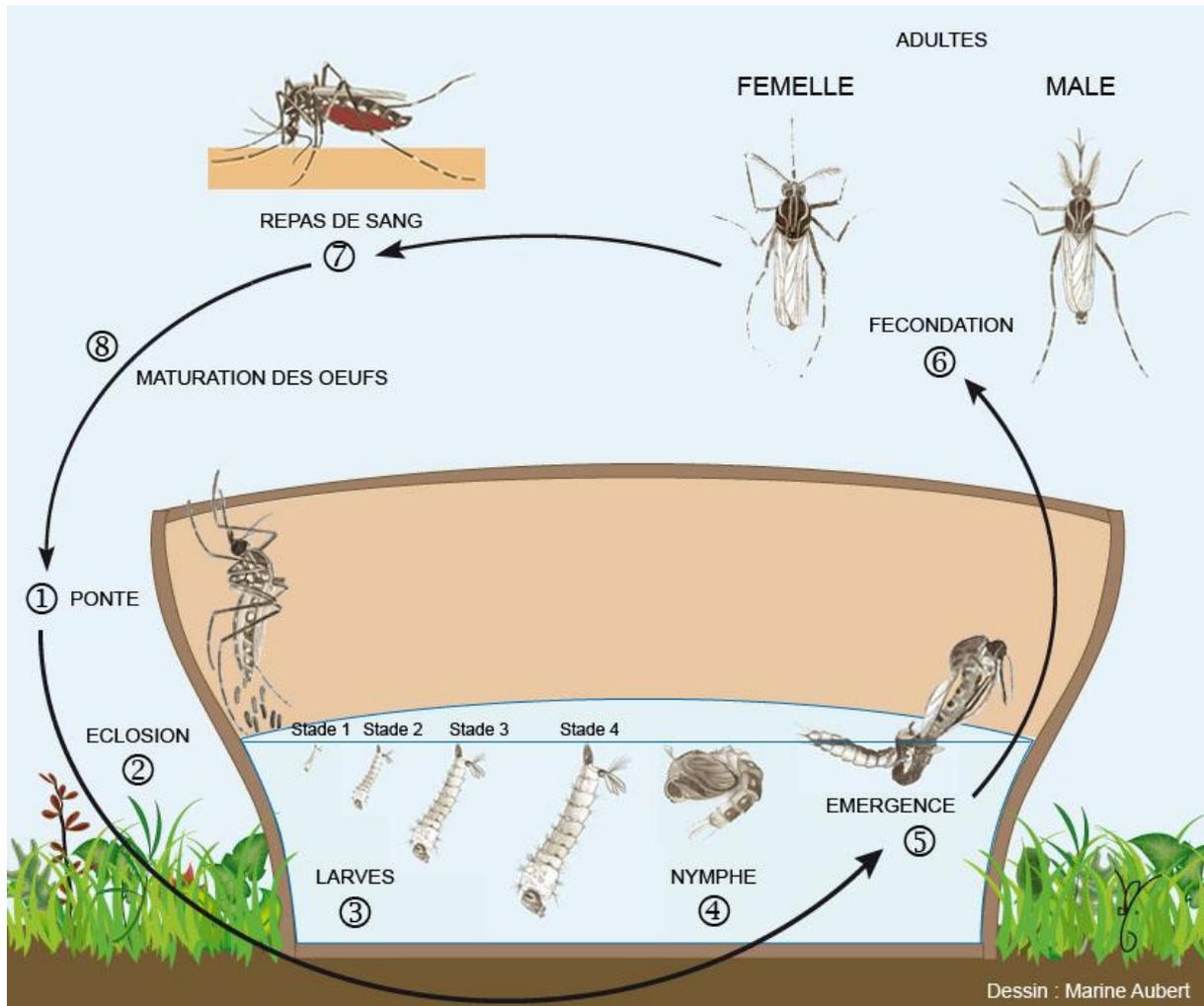


Figure 3 : le cycle gonotrophique du moustique (Institut Pasteur)

Seule la femelle est hématophage contrairement au mâle qui se nourrit exclusivement de suc végétaux (nectar, sève). Elle s'envole facilement quand elle est dérangée au cours d'un repas de sang et peut donc piquer plusieurs personnes à la suite. Ce comportement a une grande importance épidémiologique. En effet, une femelle infectée, en piquant trois ou quatre personnes pour un seul repas sanguin, peut propager la maladie trois ou quatre fois plus efficacement. C'est seulement une fois que le virus s'est répliqué suffisamment dans l'organisme du moustique et qu'il a atteint ses glandes salivaires que ce dernier devient infectant. Cette période d'incubation extrinsèque dure 10 à 14 jours puis le moustique restera infectant tout le restant de sa vie. Sa durée de vie varie de quelques jours à environ un mois selon les conditions climatiques.

Il peut arriver qu'une femelle infectée transmette le virus à ses œufs et donc à sa descendance. L'importance de la transmission transovarienne est mal connue mais semble variable suivant les espèces de moustiques, les virus en cause et les conditions environnementales et climatiques (6).

4. La transmission à l'Homme

L'Homme est contaminé le plus souvent suite à une piqûre de femelle moustique. Dans un premier temps, le virus gagne les organes cibles : le foie, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques afin de se répliquer, c'est la phase d'incubation intrinsèque. Elle dure en moyenne 3 à 7 jours. Dans un second temps survient la phase virémique, période où l'Homme est contagieux (Figure 4 et Figure 5). La personne infectée par le virus de la dengue peut transmettre l'infection pendant 4 à 5 jours en moyenne et au maximum 12 jours par l'intermédiaire des moustiques (1).

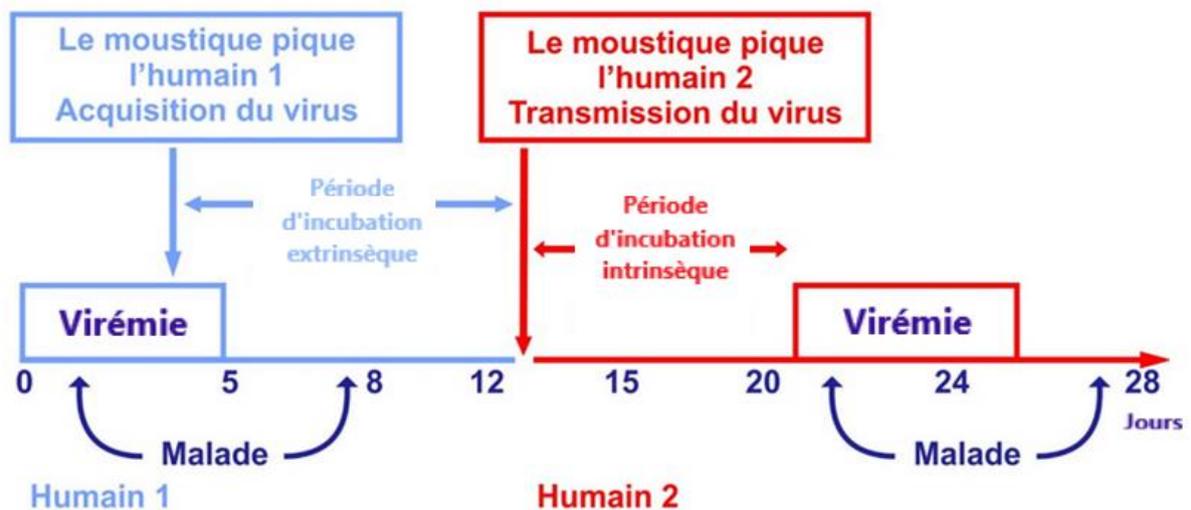


Figure 4 : Transmission du virus entre 2 humains par le biais d'un vecteur-moustique.

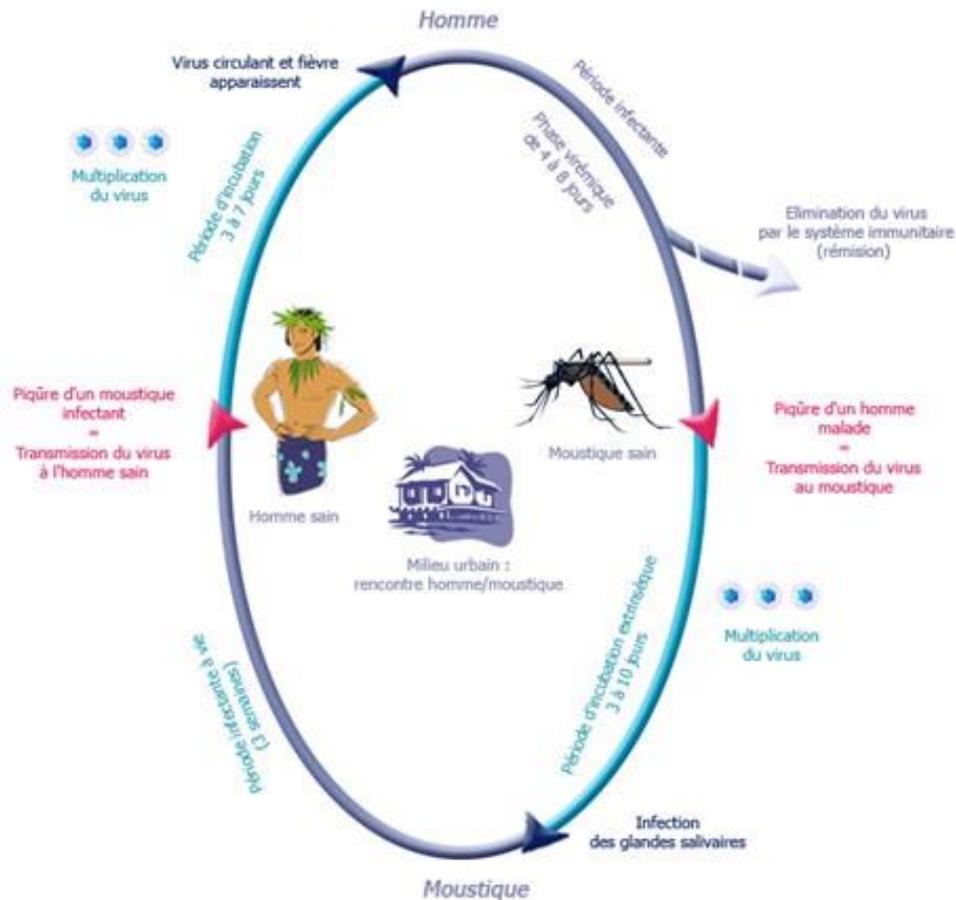


Figure 5 : Le cycle de transmission de la dengue (7)

D'autres modes de contamination beaucoup plus rares ont été décrits comme la transmission materno-fœtale, la transmission suite à une transfusion, une transplantation d'organe ou un accident d'exposition au sang (8–10). Une étude réalisée en Nouvelle-Calédonie évoque également la possibilité de la transmission materno-fœtale par le biais de l'allaitement (11).

5. Les manifestations cliniques et biologiques

Dans la majorité des cas, la dengue est sans gravité. L'infection est souvent asymptomatique, entraînant uniquement une séroconversion biologique, pouvant atteindre 60-70 % des cas dans certaines études (10,12–14).

Celle-ci se présente par un large spectre de manifestations cliniques avec un degré de sévérité variable. À l'issue de la période d'incubation, la maladie débute de façon brutale et évolue ensuite en trois phases : la phase fébrile, la phase critique qui coïncide avec la défervescence thermique et la phase de convalescence (Figure 6).

La phase fébrile dure habituellement entre 2 et 7 jours et se manifeste initialement par l'apparition d'une forte fièvre. Celle-ci peut s'accompagner de céphalées, douleurs retro-orbitaires (très évocatrices de la dengue), courbatures, myalgies, arthralgies, hyperhémie conjonctivale, photophobie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, dysgueusie, asthénie, prostration, exanthème diffus.

Après la décroissance fébrile, on entre dans la deuxième phase, dite « afébrile ». Cette phase est critique car c'est à ce moment que la maladie risque d'évoluer vers une forme grave. Celle-ci survient le plus souvent entre J4 et J6 des symptômes (dans une fourchette de J3 à J8) (15). On retrouve fréquemment des signes hémorragiques bénins concomitants avec la chute des plaquettes : gingivorragies, épistaxis, hématomes, purpura, pétéchies, hématurie...

La dengue peut devenir sévère avec l'apparition de saignements majeurs (digestifs, gynécologiques, cutanéomuqueux...), d'un choc hypovolémique, d'atteinte d'organe sévère (rénale, hépatique, neurologique, cardiaque...). Le syndrome de choc peut être secondaire aux saignements mais surtout à l'augmentation de la perméabilité capillaire qui conduit à une fuite plasmatique. L'OMS a déterminé des signes d'alerte qui traduisent, entre autres, cette fuite plasmatique (Figure 7).

Sur le plan biologique : on retrouve habituellement une leucopénie, une neutropénie, une lymphopénie avec présence de lymphocytes activés, et une thrombopénie. On peut observer des signes biologiques de sévérité comme une augmentation de l'hématocrite et une hypoalbuminémie, reflets de la fuite plasmatique. On constate fréquemment une cytolyse hépatique modérée et une rhabdomyolyse.

La phase de convalescence peut durer de quelques jours à quelques semaines et se manifeste par une asthénie intense, une persistance des myalgies et arthralgies. Certains malades présentent une éruption cutanée érythémateuse avec des zones de peau saine, décrite comme « des îlots de blanc dans une mer rouge » (Photographie 3).

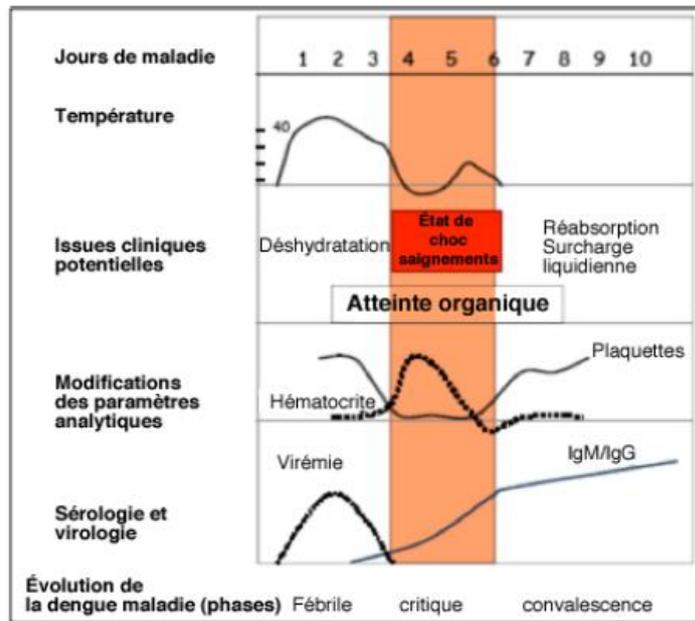


Figure 6 : Evolution de la dengue maladie (15)



Photographie 3 : « Ilots blancs dans une mer rouge » lors de la phase de convalescence chez un patient hospitalisé dans le service de médecine interne et maladie infectieuse pour une dengue sévère compliquée d'une méningite

6. La classification de l'OMS

En 1997, l'OMS a défini une classification des cas de dengue (16). On distinguait quatre formes de dengue : la dengue asymptomatique, la dengue classique (DF), et les formes graves : la dengue hémorragique (DHF) et la dengue avec syndrome de choc (DSS).

- Un cas de dengue classique (DF) présumé est défini par la présence d'un état fébrile aigu (datant de 2 à 7 jours) associé à deux ou plus des manifestations suivantes : céphalée, douleur retro-orbitaire, myalgie, arthralgie, rash cutané, signes hémorragiques (pétéchies ou signe du tourniquet), une leucopénie, un cas de dengue confirmé au même lieu et au même moment.
- Un cas de dengue confirmé est un cas de dengue cliniquement probable, confirmé par un test biologique.
- La définition OMS 1997 d'un cas de dengue hémorragique (DHF) nécessite la présence de tous les éléments suivants :
 - Fièvre aiguë de 2 à 7 jours
 - Manifestations hémorragiques objectivées par au moins un des signes suivants : signe du tourniquet (après la prise de la tension artérielle, avec un brassard gonflé 5 min entre TA systolique et TA diastolique constatation de plus de 20 pétéchies/2,5cm² Photographie 4); hémorragies cutanéomuqueuses (pétéchies, purpura ou hématomes, hémorragies au point d'injection) ou viscérales (hématémèse, méléna).
 - Thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm³)
 - Signe de fuite plasmatique, caractérisé par au moins 1 des signes suivants : hématokrite augmenté d'au moins 20 % par rapport à la valeur de récupération (après remplissage vasculaire), épanchement séreux (pleural ou abdominal), hypoalbuminémie, hypoprotidémie.



Photographie 4 : Signe du tourniquet

- Un cas de dengue avec syndrome de choc (DSS) est défini selon les critères de l'OMS 1997 comme une dengue hémorragique avec des signes de défaillance circulatoire tels qu'une tachycardie disproportionnée par rapport au niveau de l'hyperthermie, une tension artérielle (TA) différentielle pincée (< 20mmHg) ou une hypotension (TA systolique < 80 mmHg si moins de 5 ans ou TA systolique < 90 mmHg si plus de 5 ans).

En 2009, suite à l'observation d'autres modes de présentation de dengue sévère, l'OMS a modifié la classification de la dengue, en distinguant « dengue classique » et « dengue sévère » (15).

Un cas de dengue sévère est défini comme un cas présumé de dengue (cf supra) présentant une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- Une fuite plasmatique sévère conduisant à un état de choc et/ou une accumulation liquidienne accompagnée d'une détresse respiratoire
- Une hémorragie sévère selon l'évaluation du clinicien
- Une défaillance d'organe : système nerveux central, cœur, foie (taux ASAT et/ou ALAT > 1000 UI/L), rein.

L'OMS distingue la dengue avec ou sans signe d'alerte. Ces signes d'alerte précèdent généralement l'état de choc et apparaissent à la fin de la phase fébrile. Ils sont des indicateurs de la fuite plasmatique et ont pour objectif d'aider le clinicien à détecter de façon précoce les patients risquant d'évoluer vers une dengue sévère :

- Des vomissements persistants
- Des douleurs abdominales à la palpation
- Une léthargie, anxiété
- Une accumulation liquidienne clinique
- Un saignement des muqueuses
- Une hépatomégalie supérieure à 2 cm
- Une élévation de l'hématocrite concomitante avec une diminution rapide des plaquettes

On distingue donc la dengue sans signe d'alerte et la dengue avec signe d'alerte, ces deux entités pouvant évoluer vers une dengue sévère, mais l'évolution reste imprévisible (Figure 7).



Figure 7 : Classification OMS 2009 des cas de dengue par gravité (15)

Il existe également une classification OMS 2011, proposée par le comité OMS régional de l'Asie du Sud-Est (17). Celle-ci reprend les termes de Dengue Fever (DF) et de Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). Ce dernier groupe est séparé en quatre grades, les grades III et IV correspondant au syndrome de choc (DSS). Elle est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Classification OMS des infections de la dengue

DF/ DHF	Grade	Signs and Symptoms	Laboratory
DF		Fever with two of the following: <ul style="list-style-type: none"> • Headache. • Retro-orbital pain. • Myalgia. • Arthralgia/bone pain. • Rash. • Haemorrhagic manifestations. • No evidence of plasma leakage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia (wbc \leq 5000 cells/mm³). • Thrombocytopenia (Platelet count < 150 000 cells/mm³). • Rising haematocrit (5% – 10%). • No evidence of plasma loss.
DHF	I	Fever and haemorrhagic manifestation (positive tourniquet test) and evidence of plasma leakage	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%
DHF	II	As in Grade I plus spontaneous bleeding.	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.
DHF [#]	III	As in Grade I or II plus circulatory failure (weak pulse, narrow pulse pressure (\leq 20 mmHg), hypotension, restlessness).	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.
DHF [#]	IV	As in Grade III plus profound shock with undetectable BP and pulse	Thrombocytopenia < 100 000 cells/mm ³ ; HCT rise \geq 20%.

Source: <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>

: DHF III and IV are DSS

Les signes d'alerte sont modifiés et plus nombreux dans cette nouvelle classification :

- Aucune amélioration clinique ou aggravation de la situation au moment de la transition à la phase afebrile, ou à mesure que la maladie progresse.
- Vomissements persistants ou déshydratation
- Douleurs abdominales sévères
- Léthargie, anxiété ou changement de comportement soudain
- Saignement : épistaxis, méléna, hématomèse, ménorragie, hémoglobinurie, hématurie
- Vertiges
- Extrémités froides, pâles et moites
- Oligurie ou anurie pendant 4 à 6 h

7. Les théories pathogéniques de dengue sévère

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer la survenue des formes sévères :

- L'hypothèse immunitaire : c'est la théorie de « l'Antibody Dependant Enhanced » développée par Halstead (18,19). Lors d'une primo-infection, l'homme infecté va sécréter des anticorps protecteurs qui lui permettront d'acquérir une immunité durable (à vie) contre le sérotype responsable de l'infection. Il va également sécréter des "anticorps facilitateurs", non neutralisants qui lors d'une infection secondaire par un sérotype hétérologue vont favoriser le risque de dengue sévère. Ces anticorps faciliteraient l'entrée du virus dans les cellules et leur réplication. Ils entraîneraient une sécrétion de cytokines et de substances vasoactives responsables d'une hyperperméabilité vasculaire conduisant à une fuite plasmatique et une hypotension.

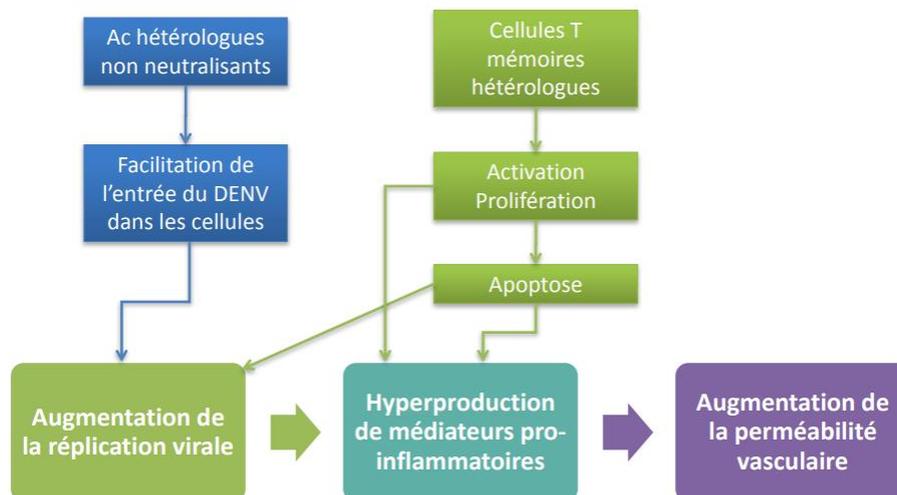


Figure 8 : modèle de la facilitation immunologique (20)

Cette théorie prouvée in vitro est également appuyée par des études épidémiologiques (21–24).

- L'hypothèse virale : c'est la théorie de l'augmentation de la virulence de Léon Rosen (25). L'augmentation progressive de l'incidence des formes sévères de la dengue au fur et à mesure de la progression de ces épidémies pourrait s'expliquer par une exacerbation de la virulence de la souche virale par des passages rapides chez l'homme. Par exemple, le génotype de Dengue-2 « Southeast Asia » associé à l'apparition de dengue hémorragique en Amérique dans les années 1980 est caractérisé par une plus grande virulence et un plus grand potentiel épidémique que le génotype « America » (26).

Au sein de la communauté scientifique, les deux hypothèses font toujours débat et les mécanismes conduisant à une dengue sévère ne sont pas encore tous connus (27). C'est le cas également des facteurs de risque individuels, liés à l'hôte infecté qui peuvent être mis en cause. Ces facteurs peuvent être différents d'une étude à l'autre et en fonction des critères de sévérité utilisés. L'OMS considère les patients suivants à haut risque (17) :

- Enfants et personnes âgées
- Obèses
- Femmes enceintes
- Antécédent d'ulcère gastro-duodéal
- Femmes en cours de règles ou présentant des métrorragies
- Les maladies hémolytiques, comme le déficit en G-6PD (glucose-6-phosphatase déshydrogénase), les thalassémies et autres hémoglobinopathies
- Les maladies cardiaques congénitales
- Les maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension, l'asthme, les maladies cardiaques ischémiques, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose hépatique
- Les patients sous AINS ou stéroïdes, sous anticoagulant ou anti-agrégants.

8. Le diagnostic

Le diagnostic biologique a pour intérêt de confirmer un cas de dengue clinique probable et de fournir des informations pour la surveillance épidémiologique (15).

Plusieurs examens de laboratoire sont disponibles pour diagnostiquer la dengue :

- Diagnostic direct : mise en évidence de l'ARN du virus par RT-PCR, de l'antigène NS1 (marqueurs précoces)
- Diagnostic indirect : mise en évidence d'anticorps de type IgM puis IgG dirigés contre le virus (marqueurs tardifs).

Il est primordial d'identifier avec précision la date de début des signes (DDS = J0) afin de guider les examens (Figure 9) (4).

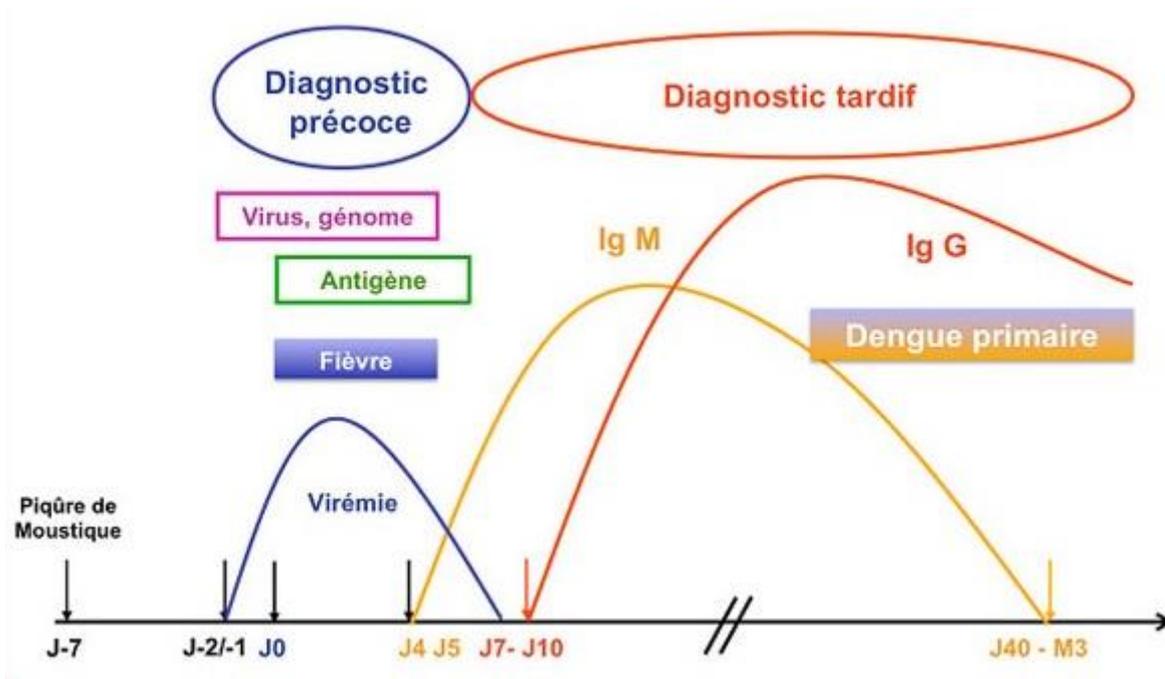


Figure 9: Cinétique du virus et des anticorps, cas d'une infection primaire.
(Institut de veille sanitaire)

- La RT-PCR : détection de l'ARN viral

Il s'agit de mettre en évidence le virus et son sérotype par détection et amplification de son génome. Comme pour la technique suivante, elle ne peut être utilisée que lors de la phase de virémie. C'est un test diagnostique coûteux mais rapide et certain. Cette technique réalisée habituellement sur le sang veineux peut aussi être utilisée sur sang capillaire, dans le LCR, la salive, les urines, et le lait maternel. C'est l'examen de choix en Nouvelle-Calédonie.

- La recherche de l'antigène NS1

L'antigène NS1 est une protéine du virus produite en grande quantité lors de la réplication virale. Il peut donc être détectable lorsque le virus circule en masse dans le sang. Il peut être positif jusqu'au neuvième jour des symptômes ce qui a un intérêt lorsque la RT-PCR devient négative (après J5 le plus souvent) et la sérologie n'est pas encore positive. Pour détecter cet antigène, on dispose de tests immuno-enzymatiques (type ELISA) et de tests rapides immuno-chromatographiques. Les avantages de ces tests sont leur rapidité et leur faible coût ; en revanche la sensibilité n'est pas la même en fonction du sérotype (moins bonne sensibilité pour le sérotype 2 par rapport aux sérotypes 1 et 3) et du caractère primaire ou secondaire de la dengue (28). En Nouvelle-Calédonie on utilise encore la recherche de l'antigène NS1 au Centre Hospitalier de Koumac en province Nord.

- Les sérologies

A partir du cinquième jour après les premiers symptômes, des IgM spécifiques apparaissent. Elles atteignent une quantité maximale en trois à quatre semaines puis s'éliminent en deux à trois mois. Les IgG apparaissent un peu plus tard, souvent à partir du dixième jour. Elles restent cependant présentes à vie et peuvent être détectables indéfiniment. C'est une méthode immuno-enzymatique (ELISA) utilisée à partir du cinquième jour. Son inconvénient est le risque de faux positif.

L'étude de deux sérums (échantillons prélevés le premier en phase aiguë, le second en phase de convalescence, 15 à 21 jours après le premier) permet une confirmation sérologique de l'infection par un virus de la dengue (séroconversion).

Les infections primaires sont caractérisées par des titres élevés d'IgM et faibles d'IgG alors que les infections secondaires présentent des titres faibles en IgM et élevés en IgG. Les IgG conservent une quantité maximale identique mais elle est atteinte en 8 à 10 jours pour les infections secondaires contre 6 à 8 semaines pour les infections primaires.

9. Le traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique du virus de la dengue, celui-ci reste purement symptomatique. Les recommandations sur la prise en charge de la dengue sont bien décrites dans le guide de l'OMS (15).

- Le traitement de la dengue symptomatique non sévère repose sur :
 - La lutte contre la fièvre avec des antipyrétiques tels que le paracétamol. La posologie maximale de 4 g par jour doit être respectée pour éviter d'accentuer les atteintes hépatiques. Son utilisation doit être évitée au maximum en cas de cytolyse hépatique importante.
 - La lutte contre la déshydratation par réhydratation orale simple, ou si nécessaire avec des Solutés de Réhydratation Orale ou par perfusion Intra-Veineuse (sérum salé).
 - L'arrêt de tout traitement à risque (diurétiques, antiHTA, anti-agrégants, anticoagulants, metformine, selon les constantes et la biologie).
 - L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'acide salicylé est fortement contre indiquée car ils augmentent le risque hémorragique et les complications hépatorénales.
 - L'éducation du patient et de son entourage aux signes d'alerte qui doivent le faire consulter. Le médecin traitant a pour rôle la surveillance clinique et biologique de ses patients.

- Le traitement de la dengue sévère :

Un patient présentant une forme sévère doit être hospitalisé, si besoin, en service de soins intensifs avec une surveillance régulière des constantes vitales et des paramètres biologiques. En cas de choc hypovolémique, le patient bénéficiera d'un remplissage vasculaire avec surveillance de la diurèse et de l'hématocrite (Annexe 1). En cas de choc hémorragique, le patient sera transfusé avec des culots globulaires ; des plaquettes s'il y a une thrombopénie profonde ; des plasmas frais congelés s'il y a une coagulation intravasculaire disséminée (Annexe 2). En fonction de l'atteinte organique on sera amené à intuber le patient, utiliser des amines vasoactives, le dialyser...

10. La prévention

Elle est essentielle dans la lutte contre la dengue. Elle repose sur la prévention individuelle et la lutte antivectorielle collective. Grâce à la recherche, de nouvelles pistes sont en cours d'évaluation comme l'utilisation de moustiques transgéniques ou infectés ainsi que la vaccination.

- La prévention individuelle

Elle s'adresse aux populations vivant en zone endémique ou épidémique et aux voyageurs. Son objectif est de limiter les piqûres de moustiques en portant des vêtements longs et des chaussures fermées, en utilisant des répulsifs (cutanés, « tortillons » ou diffuseurs électriques) ou des moustiquaires et en mettant la climatisation.

- La prévention collective

Son objectif est de réduire la densité vectorielle en luttant contre les gîtes larvaires et en diminuant la longévité moyenne des moustiques adultes (6).

- La lutte contre les gîtes larvaires

Des actions simples sont à réaliser à l'aide de la population locale pour éliminer les réservoirs de larves : ramassage des pneus et des plastiques usagés, changement fréquent des réservoirs des bacs à fleurs, nettoyage des gouttières (Figure 10). C'est le moyen le plus efficace et le moins coûteux mais le plus difficile !

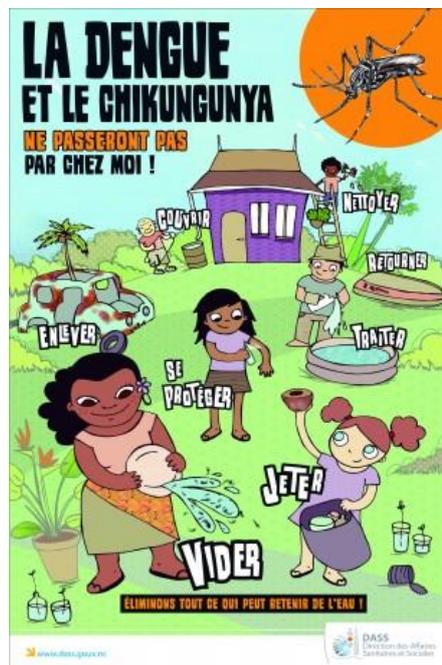


Figure 10 : Affiche destinée à la population (DASS NC)

Pour lutter contre les larves certaines études sont en cours pour évaluer l'efficacité de l'introduction de prédateurs naturels à proximité des gîtes (comme des poissons, des crustacés ou même d'autres espèces de moustiques carnivores non hématophages). Il est toutefois nécessaire de s'assurer au préalable qu'ils ne représentent aucun danger pour les espèces endémiques locales.

De nombreux larvicides chimiques peuvent également être utilisés.

- La lutte adulticide

Il s'agit principalement de l'épandage d'insecticides (soit des pyréthrinoïdes, soit des organophosphorés). En raison des possibles effets secondaires sur l'homme et l'environnement et des risques d'apparition de résistance, leur utilisation doit être parcimonieuse et réservée aux situations de risque d'épidémie (29).

Il existe également sur le marché des bactéries toxiques pour le moustique, comme *Bacillus thuringiensis var. israelensis*. Les bactéries sont pulvérisées sur les gîtes larvaires. Ingérée par le moustique, la bactérie relargue alors ses toxines qui le détruisent. Ces bactéries sont inoffensives pour l'homme ce qui permet leur utilisation dans les eaux destinées à la boisson.

- Les moustiques génétiquement modifiés

Au Brésil des essais sont en cours d'évaluation sur l'efficacité des moustiques transgéniques.

La souche modifiée par l'introduction d'un nouveau gène diffère de la souche « sauvage » par sa dépendance à un antibiotique, la tétracycline. Sans cette molécule, le moustique ne peut pas achever sa maturation, il meurt. Seuls les mâles sont commercialisés. Ils ont l'avantage de ne pas piquer à la différence des femelles, ils ne seront donc jamais porteurs de la dengue. En s'accouplant avec des femelles « sauvages », leur descendance n'est pas viable car privée de l'antibiotique. L'objectif est donc de diminuer la population d'*Aedes aegypti* (30). Mais cette méthode présente des risques environnementaux et les essais doivent-êtré contrôlés (31).

- Les moustiques infectés par *Wolbachia* :

La bactérie *Wolbachia* empêche les virus des arboviroses de se répliquer à l'intérieur des moustiques vecteurs. Elle est inoculée à une population de moustiques qui sont ensuite lâchés dans l'environnement. Lorsque les moustiques infectés par *Wolbachia* s'accouplent avec des moustiques sauvages, ils transmettent cette bactérie à la génération suivante. Ainsi, on essaie de remplacer la population de moustique par une population de moustiques incapables de répliquer les virus de la dengue (32). L'efficacité de cette technique a été démontrée dans certains pays et doit être testée prochainement à Nouméa (33).

- La vaccination

Depuis fin 2015, un vaccin a été homologué pour prévenir de la dengue (34). Il s'agit de Dengvaxia® (CYD-TDV), un vaccin vivant tétravalent mis au point par Sanofi Pasteur. Son schéma vaccinal consiste en trois injections à M0, M6 et M12.

Ce vaccin a été évalué dans deux essais cliniques de phase III (CDY14 dans cinq pays asiatiques et CYD15 dans cinq pays d'Amérique latine). Ces essais ont porté sur plus de 35 000 participants de 2 à 16 ans. Globalement, l'efficacité vaccinale contre la dengue confirmée atteignait 59 % dans l'année suivant l'administration du schéma vaccinal. L'efficacité variait en fonction du sérotype (sérotype 4 : 77 %, sérotype 3 : 72 %, sérotype 1 : 55 % et sérotype 2 : 43 %), en fonction de l'âge lors de la vaccination et du statut sérologique de départ (34).

Si une efficacité vaccinale était rapportée contre la dengue au cours des deux premières années suivant la première dose, un excès d'hospitalisations chez les personnes ayant reçu le vaccin a été observé au cours de la troisième année dans certains sous-groupes. Cet excès a été principalement relevé chez les sujets vaccinés âgés de 2 à 5 ans dans l'essai CYD14 en Asie.

Le Groupe consultatif stratégique d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination a examiné le CYD-TDV en avril 2016 et a recommandé aux pays de n'envisager l'introduction de ce vaccin que dans les contextes géographiques de forte endémicité et avec un taux de séroprévalence dans les populations cibles ≥ 70 %. Il est recommandé de surveiller le risque de dengue sévère chez les personnes séronégatives avant la vaccination, chez les sujets immunodéprimés ou appartenant à une tranche d'âge plus avancée (>45 ans) (35). Le groupe SAGE estime que la vaccination ne devrait pas être envisagée comme mesure de réponse à une épidémie.

Ainsi en avril 2016, les Philippines ont été les premiers à se lancer dans une campagne de vaccination menée en milieu scolaire chez les enfants âgés de 9-10 ans dans trois régions fortement endémiques. Fin décembre 2017, cette campagne a été suspendue suite à l'annonce du groupe français Sanofi que ce vaccin, déjà administré à des milliers de philippins pourrait aggraver la maladie dans certains cas (36). L'OMS recommande que « Dengvaxia soit administré seulement aux personnes ayant déjà été infectées par la dengue ».

Le Haut Conseil de la Santé Publique considère que les recommandations de vaccination contre la dengue en population générale dans les territoires français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe...) ne pourront être faites qu'après la décision de la CE vis-à-vis de l'AMM du vaccin (37). Il ne recommande pas le vaccin à la Réunion ni à Mayotte. Les autorités de Santé de Nouvelle Calédonie n'ont pas opté pour la mise sur le marché de ce vaccin par crainte des effets secondaires à long terme.

Environ cinq autres vaccins sont en cours de développement clinique, dont deux (mis au point par Butantan et Takeda) sont entrés dans les essais de phase III au début de l'année 2016.

II. La dengue en Nouvelle-Calédonie

1. Géographie

La Nouvelle-Calédonie est un archipel d'Océanie situé à quelques degrés au nord du Tropique du Capricorne, à 1 500 km à l'est de l'Australie et à 2 000 km au nord de la Nouvelle-Zélande. Distante de la métropole de près de 17 000 kilomètres, elle présente une superficie de 18 575,5 km² (Figure 11).

La Nouvelle-Calédonie est centrée autour d'une île principale, la Grande Terre. Elle comprend également plusieurs ensembles d'îles plus petites, les îles Belep au nord de la Grande Terre, l'île des Pins au sud, les îles Loyauté à l'est (Ouvéa, Lifou, Tige et Maré) et plus éloignés à l'ouest l'archipel des îles Chesterfield et les récifs de Bellone (38).

Elle est découpée en trois collectivités, appelées « provinces » : la province sud, la province nord et la province des îles Loyauté. Son chef-lieu administratif est Nouméa.



Figure 11 : Carte de Nouvelle-Calédonie

2. Climat

Le territoire jouit d'un climat tropical, avec des températures relativement chaudes et une humidité assez forte (la moyenne annuelle du taux d'humidité de l'air oscille entre 73 et 81 %). L'année est divisée en deux saisons séparées par deux inter-saisons (38) :

- La saison chaude et humide ou la « saison des cyclones » de mi-novembre à mi-avril. Les températures oscillent entre 28°C et 32°C. Cette période est propice au développement et à la multiplication des moustiques et donc à l'apparition des épidémies de dengue.
- La saison sèche ou hiver austral, de mi-mai à mi-septembre. Les températures sont plus fraîches de 15°C à 25°C.

La dynamique épidémique de la dengue est fortement influencée par le climat en Nouvelle-Calédonie. Un modèle basé sur des seuils précis de températures et humidité relative maximales permet d'anticiper le risque d'épidémie (39).

Les autorités sanitaires de Nouvelle-Calédonie ont maintenant intégré ce modèle dans leur nouveau processus décisionnel afin d'améliorer leur prise en charge de la dengue, en combinaison avec des données de surveillance épidémiologique et entomologique.

3. Population

L'île a subi plusieurs vagues d'immigration ayant conduit à un melting-pot ethnique.

Selon un recensement de l'INSEE en 2014 les groupes ethniques principaux vivant en Nouvelle-Calédonie sont (40) :

- Les kanaks qui représentent 39,1 % de la population.
- Les « calédoniens » issus des diverses vagues de colonisation française (militaires, bagnards ou missionnaires) représentent 7,4 %
- Les européens représentent 27,1 %
- Les polynésiens (Wallis et Futuna) qui ont immigré dans les années 70 à la recherche de travail représentent 8,2 %

Communauté d'appartenance	2009		2014	
	Effectif	%	Effectif	%
Européenne	71 721	29,2	73 199	27,1
Indonésienne	3 985	1,6	3 859	1,4
Kanak	99 078	40,3	104 958	39,1
Ni-Vanuatu	2 327	0,9	2 568	1,0
Tahitienne	4 985	2,0	5 608	2,1
Vietnamienne	2 357	1,0	2 506	0,9
Wallisienne et Futunienne	21 262	8,7	21 926	8,2
Autre : asiatique	1 857	0,8	1 177	0,4
Autre	2 566	1,0	3 428	1,3
Plusieurs communautés	20 398	8,3	23 007	8,6
"Calédonienne"	12 177	5,0	19 927	7,4
Non déclarée	2 867	1,2	6 604	2,5
Ensemble	245 580	100,0	268 767	100,0

Figure 12: Population des différentes communautés d'appartenance de Nouvelle-Calédonie en 2009 et 2014 (40)

Dans la province des îles Loyauté, 94 % des habitants appartiennent à la communauté Kanak contre 2 % d'Européens.

En province Nord, la communauté Kanak regroupe 70 % de la population, celle des Européens 12 % et 6 % des habitants déclarent appartenir à plusieurs communautés.

En province Sud, les Européens sont les plus nombreux (33 %), suivis des Kanaks (26 %) et des Wallisiens et Futuniens (11 %). C'est aussi la province où la diversité des communautés est la plus importante, particulièrement dans le Grand Nouméa, qui regroupe les deux tiers de la population calédonienne totale, mais où résident 84 % des communautés autres que Kanak (40).

4. Histoire de la dengue en Nouvelle-Calédonie

Aedes aegypti a été introduit en Nouvelle-Calédonie à la fin du 19^{ème} siècle en provenance d'Asie du sud-est et des Amériques. Le premier cas de dengue sur le territoire est décrit en 1883. En septembre 1884 survient la première épidémie, avec 662 cas hospitalisés. Cette épidémie a été décrite dans la thèse de Jean-Baptiste-Henri Comte Lagauterie (41).

Par la suite plusieurs épidémies ont eu lieu, avec une circulation alternée des quatre sérotypes (Figure 13). En 2017, pour la première fois, trois sérotypes de dengue différents circulent de manière concomitante et soutenue.

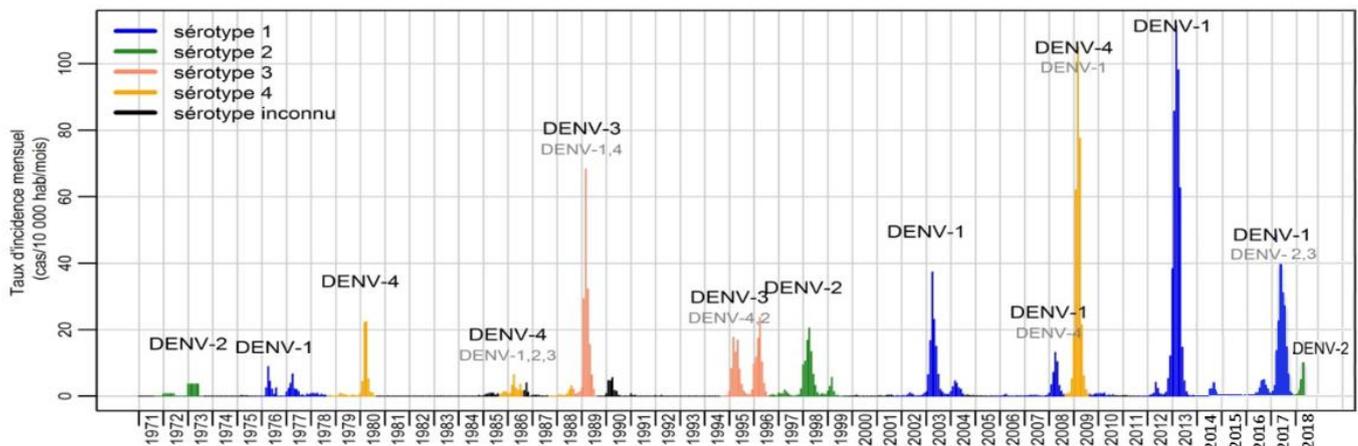


Figure 13: Evolution du nombre de cas confirmés de dengue de 1971 à 2018 en Nouvelle-Calédonie (DASS).

5. Organisation des soins en Nouvelle-Calédonie

Il existe sur l'ensemble du territoire, trois hôpitaux publics :

- Le Centre Hospitalier Territorial (CHT) Gaston-Bourret aussi appelé le Médipôle situé au Nord de Nouméa
- Le Centre hospitalier de Thavoavianon : situé à Koumac au Nord de la Grande Terre
- Le Centre hospitalier Nabayes : situé sur la côte est, à Poindimié

Le secteur privé est composé de trois cliniques au cœur de Nouméa.

Sur le reste du territoire il existe des Centres Médico-Sociaux (CMS) : cinq dans la province des îles Loyauté, dix dans la province Sud et quinze dans la province Nord. Ces structures assurent les consultations, les soins infirmiers, les campagnes de prévention, les surveillances des grossesses, le planning familial, le suivi et la vaccination des enfants et les soins primaires d'urgence. Quelques-unes possèdent des lits d'hospitalisation.

Il existe également un réseau de médecins généralistes sur l'ensemble du territoire. Ceux-ci sont beaucoup plus nombreux dans la région du grand Nouméa qui concentre 75 % de la population.

6. Réseau de surveillance en Nouvelle-Calédonie

Afin de surveiller au mieux ces épidémies, la dengue est une maladie à déclaration obligatoire (Annexe 3). C'est la DASS (Direction des affaires sanitaires et sociales) qui a pour mission de recueillir les déclarations obligatoires, de recenser les cas de dengue et de guider les mesures de prévention collective effectuées par les mairies lorsqu'une épidémie est déclarée. Le CHT de Nouméa assure le diagnostic depuis début 2016. L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie assure la surveillance entomologique.

Il existe en Nouvelle-Calédonie, un réseau sentinelle constitué d'une vingtaine de médecins généralistes répartis sur le territoire. Ils déclarent à la DASS toute l'année, de manière hebdomadaire, le nombre de cas avec symptômes d'arboviroses vus par jour. Ce réseau est également utilisé pour la grippe et les gastro-entérites. Il est très important, notamment en cas de changement de stratégie de dépistage.

En effet, il existe deux stratégies de dépistage : la première stratégie est appliquée hors période d'épidémie ou en début d'épidémie déclarée. Les tests diagnostiques (PCR arboviroses dengue/chikungunya/zika ou PCR ciblée dengue) de l'ensemble des cas suspects d'arboviroses sont pris en charge (remboursement) afin de pouvoir dépister précocement l'arrivée d'une épidémie de dengue de manière sûre et de connaître sa répartition géographique.

La deuxième stratégie est mise en place lorsqu'il y a une augmentation importante de demandes quotidiennes de dépistage de dengue. Cette stratégie consiste en un arrêt du dépistage biologique systématique par PCR compte tenu de leur coût et de la saturation du laboratoire du CHT. Le remboursement des tests diagnostiques est maintenu dans les situations suivantes :

- les voyageurs de retour d'un pays à risque (Vanuatu, Asie du Sud-Est, ...). Cette information doit être inscrite sur la fiche de déclaration,
- les femmes enceintes,
- les enfants <2 ans,
- les cas hospitalisés,
- les cas présentant des signes de gravité (chocs, hémorragie, ...),
- les patients pris en charge par les médecins du réseau sentinelle. Le fait de maintenir le dépistage de ces patients permet de surveiller l'éventuelle arrivée d'une autre épidémie.

III. Matériel et Méthodes

1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale, à la fois descriptive et analytique. L'étude a été initiée par le CHT et menée en collaboration avec la DASS de Nouvelle-Calédonie et l'IPNC (Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie).

2. Les critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient tous les patients hospitalisés au CHT de Nouméa lors de l'épidémie de dengue du 1^{er} janvier 2017 au 31 juillet 2017.

Un algorithme d'aide à la décision d'hospitalisation a été développé et diffusé en janvier 2017 (Annexe 4). Ce logigramme a été élaboré en se basant sur les résultats des études réalisées lors des épidémies antérieures en Nouvelle-Calédonie (2009 et 2012-2013) et sur les données de la littérature et les recommandations OMS 2009 et 2011.

L'identification des patients infectés était basée sur un croisement hebdomadaire de la liste des patients hospitalisés, la liste des patients détectés positifs en RT-PCR dengue au laboratoire du CHT (laboratoire de référence de la Nouvelle-Calédonie) et la liste des fiches de déclaration obligatoire adressées à la DASS.

Seuls les cas de dengue confirmés positifs par RT-PCR ont été inclus dans l'étude (diagnostic de certitude). En ce qui concerne les patients hospitalisés avec un résultat positif confirmé de dengue, il a été vérifié que la cause d'hospitalisation était bien liée à l'infection par le virus de la dengue, les patients hospitalisés pour une autre cause ont été exclus de l'étude (exemple : traumatisme sans rapport avec l'infection).

3. La base de données

Pour chaque patient un questionnaire standardisé a été complété. Trois médecins investigateurs ont participé au recueil de données.

Dans un premier temps, les dossiers d'hospitalisation informatisés ont été consultés sur le logiciel DxCare et nous avons récupéré les fiches de déclaration obligatoires adressées à la DASS pour compléter la base de données sur Epi Info 7 (Annexe 5).

Dans un deuxième temps, des infirmières de la DASS ont appelé par téléphone tous les patients pour recueillir leur consentement oral de participation à l'étude et pour compléter les informations manquantes de la catégorie « caractéristiques générales du patient », en particulier les données de la section « consommation à risque » et leur poids souvent non mentionnés dans les dossiers informatiques (Annexe 6).

Dans un troisième temps, 80 dossiers ont été tirés au sort pour validation de la base de données (vérification par un seul investigateur des informations sur le logiciel DxCare et de la classification des patients en dengue sévère ou non). De nombreuses vérifications ont également été réalisées par croisement de variables pour s'assurer de la bonne qualité de la base de données.

Les variables étaient composées en 3 parties :

- Les caractéristiques générales du patient : âge, sexe, origine ethnique, ville de résidence, mode de vie, retour de voyage, antécédents (grossesse en cours, obésité avec recueil du poids et calcul de l'IMC, diabète, cardiopathie, hypertension artérielle, insuffisance rénale, BPCO/insuffisance respiratoire, immunodépression, hépatite B, autres), traitements (paracétamol, AINS, corticoïdes, anticoagulants, anti-agrégant plaquettaire, antibiothérapie, plantes traditionnelles, autres), consommation à risque (tabac, alcool, cannabis, kava).
- Les symptômes et les résultats biologiques recueillis :
 - o A la première consultation : celle-ci correspondait à la première consultation chez le médecin généraliste ou aux urgences ou à la prise en charge en hospitalisation directe. Nous avons recueilli les symptômes et les résultats de la première prise de sang. Ces informations ont été complétées grâce aux données de la déclaration obligatoire et du dossier médical informatisé (logiciel DxCare).

Les signes cliniques recueillis étaient : fièvre, courbatures/myalgies, arthralgies, céphalées, douleurs retro-orbitaires, douleurs abdominales, diarrhées, nausées/vomissements, éruption cutanée, hyperhémie conjonctivale, œdèmes, gingivorragie, purpura/pétéchie, épistaxis, hématurie/sang dans les selles, autres symptômes.

Les données biologiques étaient : hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), polynucléaires neutrophiles (PNN), lymphocytes, plaquettes, TP, albuminémie, protidémie, urée, créatinémie, ASAT, ALAT, lipase, CRP.

- Lors de l'hospitalisation, les données recueillies étaient : les signes cliniques, les résultats biologiques basés sur une prise de sang réalisée entre J3 et J7, la prise en charge hospitalière (service de prise en charge et durée d'hospitalisation) et thérapeutique (remplissage par soluté hypertonique, utilisation d'amines vasopressives, ventilation mécanique, hémodialyse, transfusion de produits sanguins : plaquettes, CGR).

Les signes cliniques recueillis étaient les mêmes que ceux recueillis à la première consultation. Les constantes étaient également recueillies (TA, FC, Température).

Pour chaque patient, la présence de signes d'alerte et la présence de signes de sévérité selon les critères OMS 2009 a été renseignée.

Les données biologiques étaient les mêmes que celles recueillies à la première consultation (en dehors de la CRP).

- Les données biologiques : hémoglobine (min), hématoците (min et max), polynucléaire neutrophiles (min et max), lymphocytes (min et max), plaquettes (min), TP (min), albuminémie (min), protidémie (min), urée (max), créatinémie (max), ASAT (max), ALAT (max), lipase (max), CRP (max), calcémie (max), PCT (max), lactates veineux (max), CPK (max). Les normes du laboratoire utilisées sont en annexe (Annexe 7).

4. La classification des patients et les critères de sévérité

Nous avons choisi d'utiliser les critères de sévérité et les signes d'alerte de la classification OMS 2009. Il s'agit de la classification la plus utilisée dans les études qui s'intéressent aux facteurs de risque de sévérité de la dengue. Certaines études considèrent qu'elle est plus performante que la classification de l'OMS 2011 de l'Asie du Sud Est (42).

Cette classification nous semblait également plus pertinente dans une étude rétrospective. En effet, il est difficile en pratique de retrouver dans les dossiers des signes comme « extrémités froides, pâles et moites » ou comme « l'oligurie » qui sont très rarement notifiés. De même, le signe du tourniquet qui définit le grade I de la Dengue Hemorrhagic Fever est rarement utilisé en pratique et mal notifié dans les dossiers et sa sensibilité reste débattue (43–46).

Au cours de ce recueil, les patients ont été classés en deux catégories :

- Les patients présentant une dengue non sévère
- Les patients présentant une dengue sévère :
 - selon les critères de l’OMS 2009 : signes de fuite plasmatique sévère conduisant à un état de choc et/ou une accumulation liquidienne accompagnée d’une détresse respiratoire ; une hémorragie sévère ; une défaillance d’organe (système nerveux central, cœur, foie, rein)
 - tous les patients ayant développé une thrombopénie < 10 G/L avec saignements mineurs ayant le plus souvent conduit à la transfusion de concentrés plaquettaires à visée préventive.

Les précisions que nous avons choisies pour mieux définir les atteintes d’organe selon les critères OMS 2009 étaient les suivantes :

Insuffisance rénale aiguë : définie par une estimation du débit de filtration glomérulaire < 60mL/min/1,73m² (calculée par la formule de CPK-EPI). Pour les patients déjà connus comme insuffisants rénaux chroniques, si leur créatinine de base était doublée, on considérait qu’ils avaient une insuffisance rénale aiguë sévère secondaire à l’infection par la dengue.

Cytolyse hépatique aiguë : ASAT et/ou ALAT supérieures à 1000 UI/L au cours de l’infection par la dengue (identique à la définition OMS 2009)

Hépatite aiguë fulminante : présence d’une cytolysse aiguë, associée à une diminution du TP (< 50 %) et des signes d’encéphalite hépatique chez un patient sans cirrhose connue. Diagnostic confirmé par les réanimateurs.

Atteinte du système nerveux central : méningite définie par la présence d’un syndrome méningé lors de l’infection par la dengue, éventuellement confirmée par une ponction lombaire (méningite lymphocytaire) et/ou encéphalite définie par une inflammation de l’encéphale caractérisée par la présence de troubles de la conscience ou de troubles du comportement survenant de façon brutale et inhabituelle lors de l’infection par la dengue, sans autres causes (toxique, métabolique...) pouvant l’expliquer.

Atteinte cardiaque aiguë : myocardite définie par la survenue de signes cliniques (douleur thoracique gauche, insuffisance cardiaque voire choc cardiogénique) associés à des anomalies à l'ECG, une élévation de la troponine et des troubles échographiques de la fonction myocardique, confirmés par les cardiologues ; et/ou une péricardite : douleur thoracique gauche associée à des troubles de repolarisation évocateurs à l' ECG et parfois un épanchement péricardique à l'échographie cardiaque, confirmé par les cardiologues.

Signes hémorragiques majeurs : présence d'un saignement abondant (en général digestif, gynécologique, et/ou cutanéomuqueux) nécessitant une transfusion de culots glomérulaires ou se traduisant par une chute rapide de plus de 2g/dL de l'hémoglobine.

Signe de choc : hypotension artérielle avec TAS < 80mmHg chez un enfant de moins de 5 ans ou TAS < 90mmHg chez un patient de plus de 5ans nécessitant un remplissage vasculaire, et dans certains cas l'administration d'amines vasopressives (choc d'origine hémorragique, septique, hypovolémique ou cardiogénique).

Les patients décédés ont tous été inclus dans le groupe des patients sévères.

5. L'analyse des données

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Epi Info 7. Les graphiques ont été réalisés avec les logiciels Excel et R.

Nous avons recueilli pour chaque variable quantitative les valeurs minimum, maximum, la médiane et la moyenne.

Le groupe des patients non sévères a été comparé au groupe des patients sévères en analyse univariée et multivariée à l'aide du logiciel « R » (47,48).

Pour l'analyse univariée, les variables ont été comparées en utilisant le test de Fisher (significativité si $p < 0,05$). La mesure d'association entre les variables étudiées et la sévérité de la dengue a été obtenue en calculant les Odds Ratio et leurs intervalles de confiance.

Pour l'analyse multivariée, les variables pour lesquelles la valeur de p observée était inférieure à 0,20 en analyse univariée (test de Fisher) ont été prises en compte et utilisées pour construire un modèle prédictif de dengue sévère. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique et une méthode pas à pas descendant.

Un tirage au sort a été effectué pour séparer le jeu de données en une partie (80 %) destinée à construire le modèle et une autre partie (20 %) destinée à valider le modèle.

Les prédictions du modèle ont été calculées sur le jeu de données composé de 20 % des observations qui n'ont pas servi à construire le modèle. Cette étape a été répétée avec dix tirages au sort différents.

La performance du modèle a été évaluée grâce à différents indicateurs :

- sensibilité, spécificité,
- valeur prédictive positive, valeur prédictive négative,
- indice de Youden : (sensibilité + spécificité - 1)
- coefficient Q de Yule : $Q = (VPxVN - FPxFN) / (VPxVN + FPxFN)$ mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables. Cette intensité est nulle si $Q = 0$; négligeable pour Q appartient à $[0,01 ; 0,09]$; légère pour Q appartient à $[0,10 ; 0,29]$; modérée pour Q appartient à $[0,30 ; 0,49]$; forte pour Q appartient à $[0,50 ; 0,69]$; très forte pour Q appartient à $[0,70 ; 1]$.
- AUC (area under curve) de la courbe ROC (receiving operating characteristic) (49).

6. Aspects éthiques et réglementaires

Le consentement des patients a été demandé oralement lors des appels téléphoniques. Deux patients ont refusé de participer et ont donc été exclus de l'étude.

Le comité d'éthique du CHT et la CNIL ont donné leur accord pour réaliser cette étude.

IV. Résultats

A Données descriptives

1. Les données générales de l'épidémie

Durant l'épidémie de dengue 2017, du 1^{er} janvier au 28 août 2017, 4486 cas cliniques suspects ont été rapportés dont 2 358 confirmés par RT-PCR. Afin de désengorger les laboratoires de microbiologie du CHT et de réduire le coût de l'épidémie, il a été décidé le 30 janvier (semaine 5 à partir du début de l'épidémie) de ne plus rembourser la confirmation biologique des cas présumés, comme le prévoit la 2^{ème} stratégie de dépistage (cf supra). Le chiffre de 4486 cas regroupe les 2358 cas confirmés biologiquement et les cas notifiés à la DASS (déclaration obligatoire). Le nombre de cas est donc probablement sous-estimé du fait d'une déclaration obligatoire non exhaustive et d'un pourcentage probablement important de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques n'ayant pas conduit à une consultation.

Sur les figures 15 et 16, on remarque qu'il y a un 1^{er} pic de l'épidémie en mars (semaines 11 et 12) puis un 2^{ème} pic en avril (semaine 16) et un 3^{ème} au mois de mai (semaine 20). Ces deux rebonds de l'épidémie font suite aux deux cyclones survenus en Nouvelle-Calédonie : Cook (semaine 15) et Donna (semaine 19).

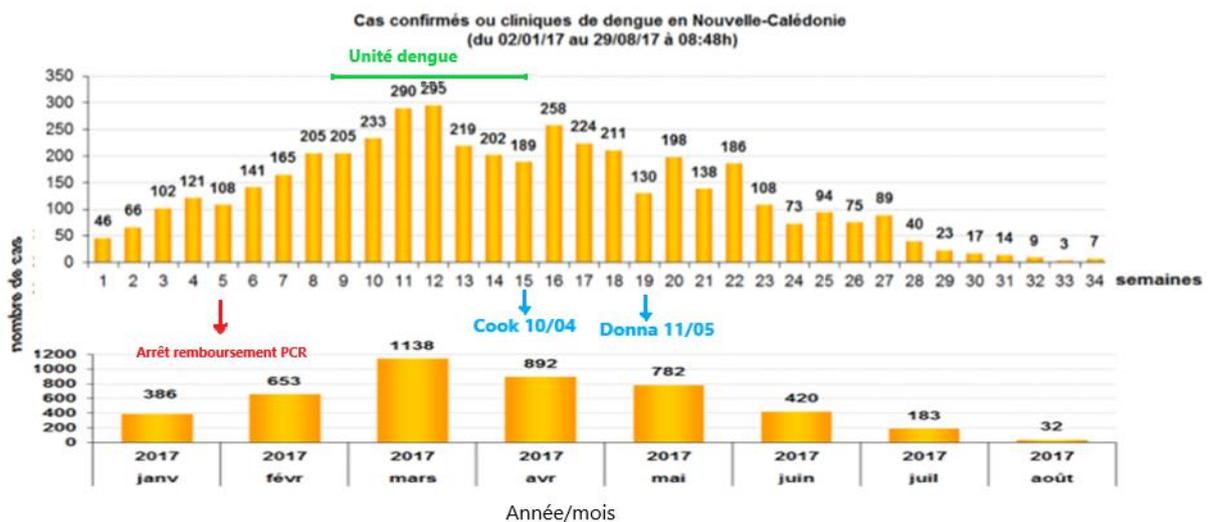


Figure 14 : Répartition hebdomadaire et mensuelle des cas de dengue lors de l'épidémie 2017 (DASS)

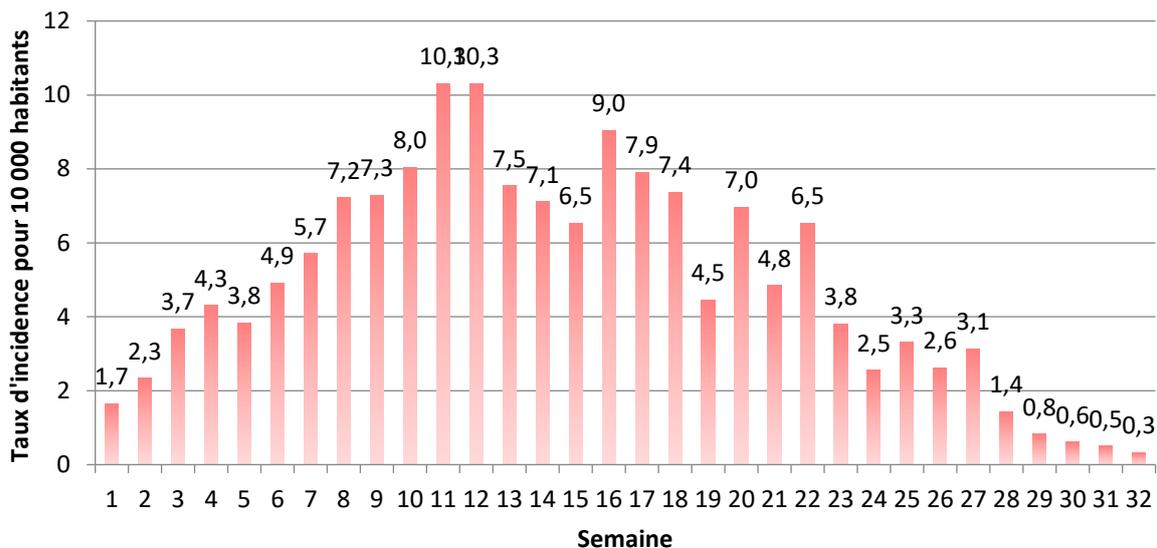


Figure 15 : Taux d'incidence hebdomadaire pour 10 000 habitants lors de l'épidémie de dengue de janvier à août 2017 (DASS).

La majorité des cas de dengue ont été recensés dans le grand Nouméa (Nouméa-Dumbea-Mont Dore) mais les 33 communes ont été touchées. Sur la Figure 16, on remarque également un plus grand nombre de cas à Lifou, Maré et sur les communes de Canala, Voh, Poindimié et Koumac.

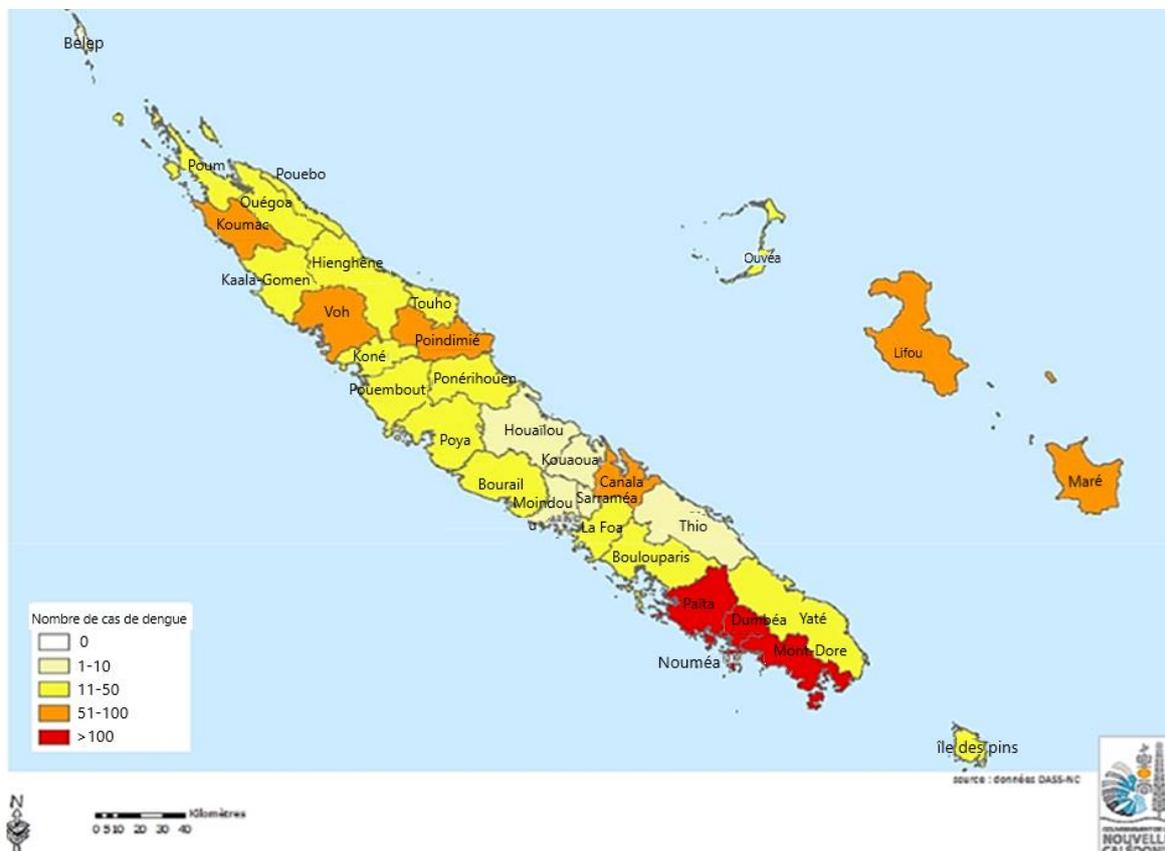


Figure 16: Répartition des cas en Nouvelle-Calédonie pendant l'épidémie de dengue 2017

2. Les données générales de l'étude

Sur les 4486 cas, 516 (11,5 %) ont été hospitalisés dans les hôpitaux, cliniques et dispensaires de la Nouvelle-Calédonie, 15 (0,33 %) sont décédés.

Sur les 416 patients hospitalisés au CHT de Nouméa, 385 avaient une RT-PCR dengue positive, 11 sont décédés lors de leur hospitalisation. Pour des raisons éthiques, leurs familles n'ont pas été contactées, nous n'avons donc pas pu compléter les informations manquantes de la première partie de notre recueil.

Deux patients sont décédés à domicile et n'ont pas été inclus dans l'étude du fait d'un manque d'information clinico-biologique.

Enfin, deux décès ont été déclarés à domicile dans les semaines qui ont suivi leur retour d'hospitalisation.

Vingt et un patients n'ont pas pu être contactés par téléphone. Deux ont refusé de participer à l'étude.

Au total 383 patients ont été inclus dans notre étude (Figure 17).

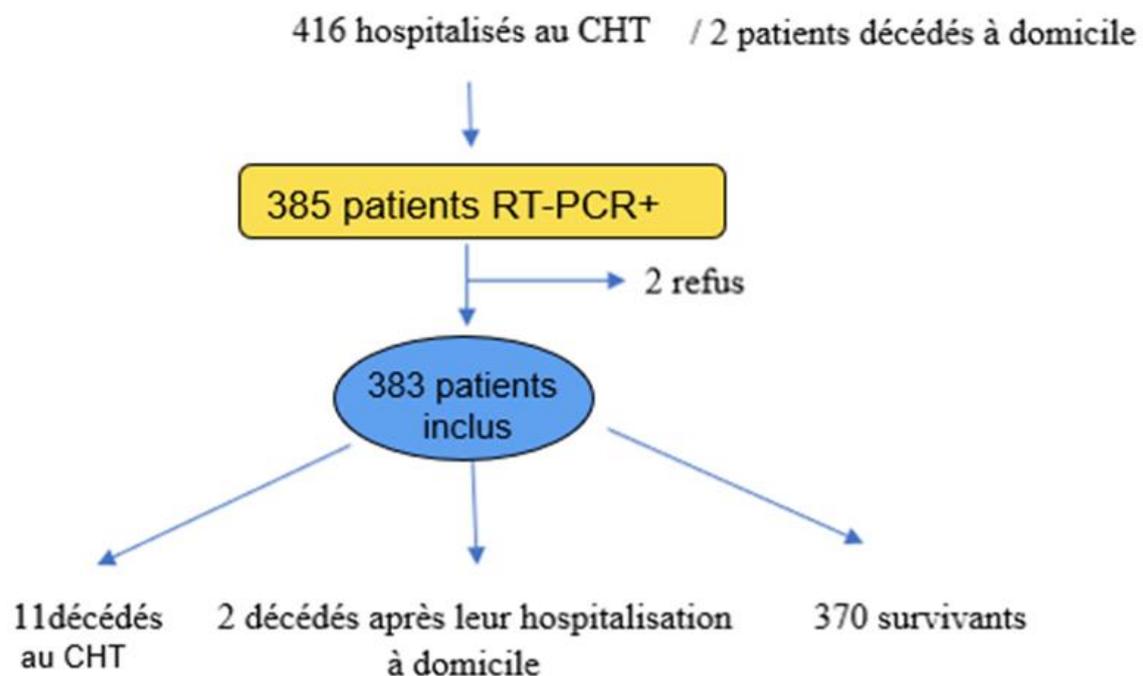


Figure 17 : Design de la population de l'étude

b) Lieu et durée d'hospitalisation

Au premier jour de leur hospitalisation 27,5 % des patients ont été hospitalisés en médecine interne et maladies infectieuses, 26,8 % à l'UHCD (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée), 18,2 % en pédiatrie, 8,6 % en unité de soins intensifs, 6,5 % en gynécologie-obstétrique, 4,9 % en médecine post-urgence (Figure 20). Les autres patients ont été hébergés dans des services par manque de place.

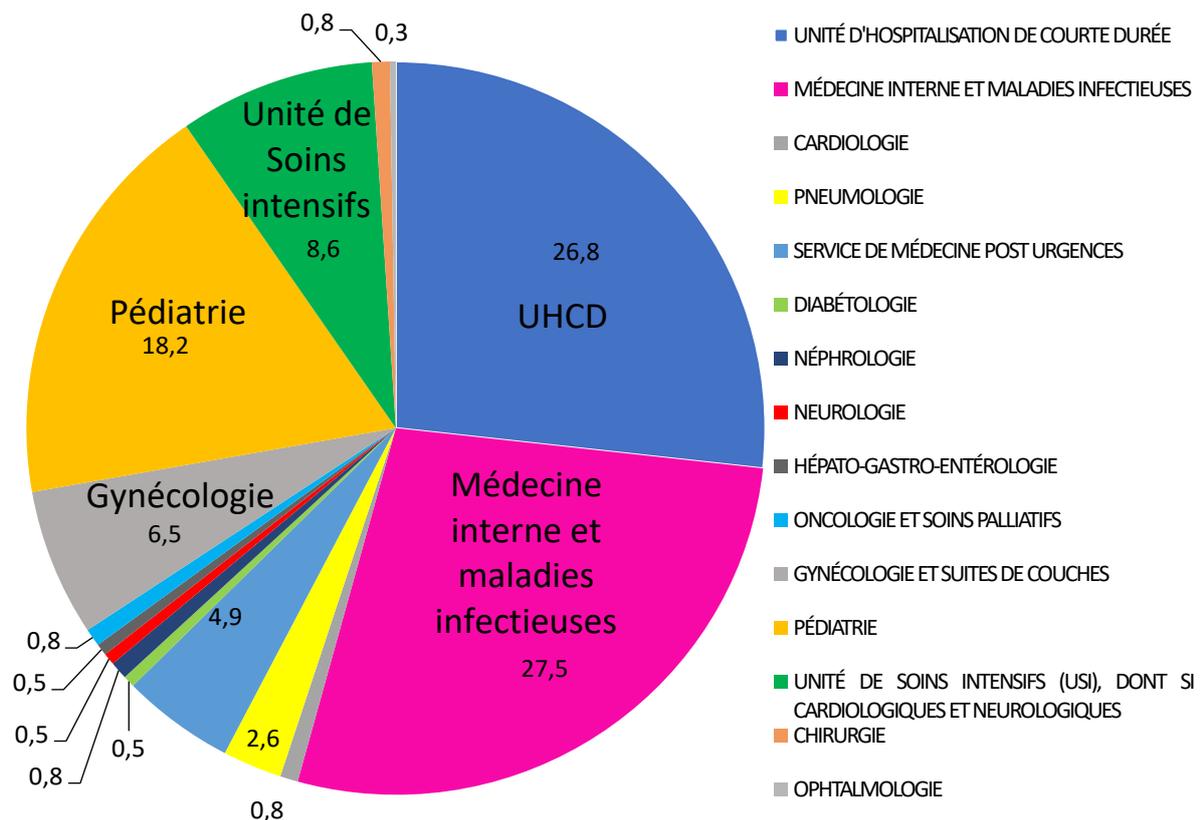


Figure 20 : Répartition des patients dans les services le 1^{er} jour de leur hospitalisation au CHT de Nouméa.

La médiane du nombre de jours d'hospitalisation était de 4 jours (au minimum 1 jour, au maximum 168 jours). Les patients ont été hospitalisés en moyenne au 5^{ème} jour après l'apparition des symptômes.

Au moment du pic de l'épidémie, une unité d'hospitalisation consacrée aux patients hospitalisés pour dengue a été ouverte au sein du service de médecine interne et maladie infectieuse du 1^{er} mars au 12 avril 2017, Cette unité « dengue » comportait 7 lits d'hospitalisation. Un médecin et un binôme infirmier/aide-soignante ont été dédiés spécifiquement à cette unité.

Sur les 383 patients, 57 (15 %) ont été hospitalisés du fait de leur terrain fragile (une grossesse, des antécédents particuliers nécessitant une surveillance rapprochée, des âges extrêmes...n = 38), d'un doute sur le diagnostic (notamment un doute sur une possible leptospirose, n = 15), ou en raison d'un isolement social (n=4).

c) Description des patients

Dans notre étude, 209 (54,6 %) femmes, 174 (45,4 %) hommes ont été hospitalisés. Le sexe ratio Hommes/Femmes était de 0,83.

La moyenne d'âge était de 35,8 ans, la médiane de 32 ans allant de la naissance à 96 ans (Figure 21).

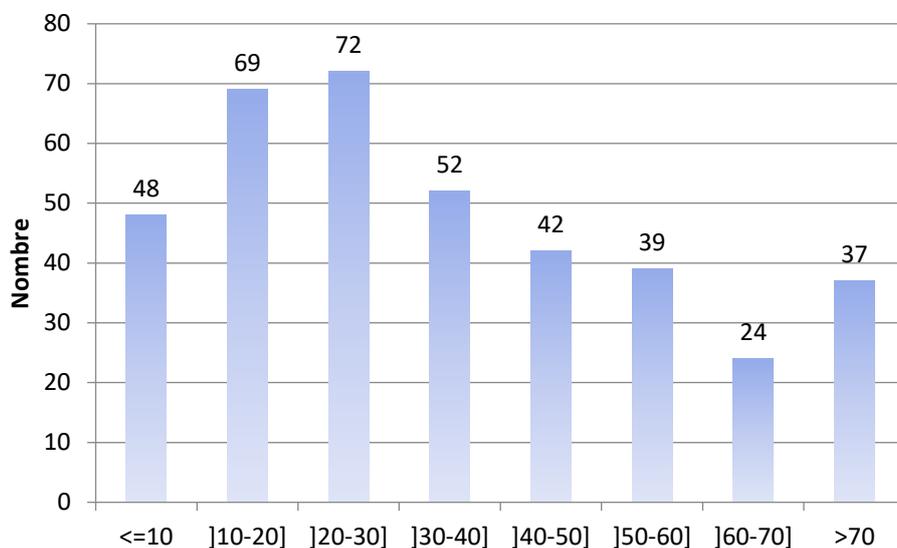


Figure 21: Répartition des cas par tranche d'âge.

Les mélanésiens (Kanak et Vanuatais) représentaient 36,8 % (n = 141), les européens 22,5 % (n = 86), les polynésiens (Wallisiens-Futuniens et Tahitiens) 17,8 % (n = 68), les métis 13,1 % (n = 50) et les autres (Indonésiens, Vietnamiens...) et non renseignés (les patients injoignables et les patients décédés non contactés) 9,9 % (n = 38).

Il y a eu 24 (6,2 %) femmes enceintes hospitalisées, 1 cas de transmission materno-foetale et 75 (19,6 %) enfants jusqu'à 15ans et 5 mois.

Sur les 383 patients, 201 (52,5 %) étaient sans antécédent.

Pour ceux qui présentaient des antécédents, les antécédents les plus fréquents étaient l'obésité (n = 95, 24,8 %), l'HTA (n = 66, 17,2 %), le diabète (n = 34, 8,8 %), les maladies pulmonaires (n = 31, 8 %), la dyslipidémie (n = 27, 7 %), les cardiopathies (n = 21, 5,5 %).

Les patients tabagiques étaient 105 (27,4 %). Dans les autres consommations à risque rapportées par les patients, on retrouvait : le cannabis (n = 19, 4,9 %), le kava (n = 15, 3,9 %) et une consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres par jour) (n = 9, 2,3 %).

Trois cents patients (78,3 %) avaient pris du paracétamol avant de venir en hospitalisation. Soixante et onze (18,5 %) avaient utilisé la médecine traditionnelle (le plus souvent feuille de papayers, ou de corossoliers). Trente-huit (9,9 %) étaient sous anti-agrégant plaquettaire, 9 (2,3 %) sous anti-coagulant, 6 (1,5 %) sous AINS (Anti Inflammatoire Non Stéroïdien), et 2 (0,5 %) sous corticoïdes.

d) Les manifestations cliniques

A la première consultation les signes les plus fréquents étaient : la fièvre (89,3 %), les céphalées (63,7 %), les courbatures/myalgies (60,3 %), les nausées/vomissements (45,2 %), les arthralgies (41,8 %).

Pendant l'hospitalisation, les symptômes les plus fréquents étaient : les nausées/vomissements (31,1 %), les éruptions cutanées (29 %), la fièvre (28,2 %), les courbatures/myalgies (27,7 %), les céphalées (24,5 %).

Tableau 2 : Symptomatologie des patients à la première consultation et en cours d'hospitalisation.

	A la première consultation		Lors de l'hospitalisation	
	Nombre	%	Nombre	%
Fièvre	342	89,3 >	108	28,2
Courbatures myalgies	231	60,3 >	106	27,7
Arthralgies	160	41,8 >	55	14,4
Céphalées	244	63,7 >	94	24,5
Douleurs retro-orbitaires	85	22,2 >	25	6,5
Diarrhée	75	19,6 <	89	23,2
Nausées vomissements	173	45,2 >	119	31,1
Eruption cutanée	56	14,6 <	111	29,0
Hyperhémie conjonctivale	29	7,6 >	16	4,2
Œdèmes	5	1,3 <	16	4,2
Gingivorragie	20	5,2 <	52	13,6
Purpura	17	4,4 <	74	19,3
Epistaxis	19	5,0 <	51	13,3
Hématurie / sang dans les selles	6	1,6 <	18	4,7

Parmi les signes d'alerte OMS, le saignement des muqueuses était le plus fréquent (n=170, 44,4 %) puis les douleurs abdominales à la palpation (n= 147, 38,4 %), la léthargie/anxiété (n = 72, 18,8 %), une augmentation de l'hématocrite concomitante à une diminution des plaquettes (n =68, 17,8 %), des vomissements persistants (n = 42, 11 %), une accumulation liquidienne clinique (n = 28, 7,3 %) et enfin une hépatomégalie (n = 17, 4,4 %).

Cinquante-cinq (14,4 %) patients ont présenté une surinfection bactérienne, 30 de ces patients avaient une dengue sévère. Sept (1,8 %) ont présenté une complication ophtalmologique conduisant parfois à une baisse d'acuité visuelle séquellaire (par exemple : maculopathie, choriocapillarite aiguë, kérato-conjonctivite, décollement séreux rétinien, hémorragie rétinienne).

e) Les résultats biologiques

Les résultats du 1^{er} bilan biologique ont été difficiles à retrouver car ils étaient dans 41,7 % (n = 160) des cas prescrits en ville. Parfois, ils étaient scannés dans le dossier, parfois ils étaient retranscrits dans l'observation. Dans 57,7 % (n = 221) des cas ils étaient prescrits aux urgences ou pendant l'hospitalisation.

Dès le 1^{er} bilan, on retrouve le plus souvent une perturbation de la NFS avec une thrombopénie, une leucopénie (parfois sévère minimum = 330/mm³) une lymphopénie avec présence de lymphocytes activés et une perturbation du bilan hépatique (cytolyse le plus souvent modérée prédominant sur les ASAT).

Le bilan lors de l'hospitalisation a été fait en moyenne au 6^{ème} jour des symptômes, c'est-à-dire au moment de la phase critique. La thrombopénie est plus importante que lors du 1^{er} bilan (moyenne 72G/L) et le bilan hépatique plus perturbé (ASAT en moyenne à 525 UI/L et ALAT en moyenne 293UI/L). Les résultats du 1^{er} bilan et du bilan au cours de l'hospitalisation sont présentés dans les tableaux ci-dessous (Tableau 3).

Tous les patients n'ont pas bénéficié d'une surveillance biologique systématique. Par exemple, en pédiatrie, les enfants avaient un premier bilan aux urgences mais pas toujours de surveillance biologique par la suite.

Tableau 3: Tableaux des valeurs biologiques, à la première consultation puis lors de l'hospitalisation avec les valeurs minimum, maximum, moyenne, médiane et nombres de résultats disponibles. (Normes du laboratoire du CHT Annexe 7)

	A la première consultation				
	Min	Max	Moyenne	Médiane	Nombre de données disponibles (%)
Plaquettes (G/L)	3	466	123	118	266 (69,4 %)
Hémoglobine (g/dL)	5	21	14	14	239 (62,4 %)
Hématocrite (%)	18	63	41,7	42	230 (60 %)
PNN (/mm³)	330	19690	4151	3136	226 (59 %)
Lymphocytes (/mm³)	160	5820	1116	730	226 (59 %)
TP (%)	25	121	84	84	123 (32 %)
Albuminémie (g/L)	27	47	38	38	24 (6,2 %)
Protidémie (g/L)	54	81	65	61	7 (1,8 %)
Urée (mmol/L)	1	39	6	4,3	177 (46,2 %)
Créatinine (μmol/L)	24	1220	108	80	194 (50,6 %)
ASAT (UI/L)	18	4189	309	99	199 (52 %)
ALAT (UI/L)	9	4816	199	67	198 (51,7 %)
Lipase (UI/L)	9	538	69	42	84 (22 %)
CRP	0	327	30	14	217 (56,6 %)

	Au cours de l'hospitalisation				
	Min	Max	Moyenne	Médiane	Nombre des résultats disponibles (%)
Plaquettes (G/L)	3	360	73	48	359 (93,7 %)
Hémoglobine (g/dL)	6	22	14	14	362 (94,5 %)
Hématocrite (%)	19	61	41	41	360 (94 %)
PNN (/mm³)	320	19020	2745	1895	352 (92 %)
Lymphocytes (/mm³)	140	8940	1899	1535	348 (90,8 %)
TP (%)	16	121	90	93	198 (51,7 %)
Albuminémie (g/L)	19	46	36	36	53 (13,8 %)
Protidémie (g/L)	24	91	58	58	40 (10,4 %)
Urée (mmol/L)	0	41	5	4	291 (76 %)
Créatinine (μmol/L)	18	927	86	71	300 (78,3 %)
ASAT (UI/L)	17	10 336	535	184	326 (85 %)
ALAT (UI/L)	9	8 040	293	116	326 (85 %)
Lipase (UI/L)	9	2 707	112	53	128 (33,4 %)

Nous avons également calculé pour certains paramètres biologiques les valeurs minimum, maximum, moyenne et médiane à partir de l'ensemble des données biologiques disponibles. Les résultats sont décrits dans le tableau suivant (Tableau 4).

Tableau 4: Tableaux des valeurs biologiques minimum et maximum au cours de l'hospitalisation.
(Normes du laboratoire du CHT Annexe 7)

	Min	Max	Moyenne	Médiane	Nombre de résultats disponibles (%)
Plaquette min (G/L)	2	(360)	57	34	383 (100 %)
Hb min (g/dL)	4	(19)	12	13	382 (99,7 %)
Ht min (%)	11,5	(54,5)	37	37,4	378 (98,7 %)
Ht max (%)	(15,4)	61,3	43,7	44	378 (98,7 %)
PNN min (/mm ³)	270	(12300)	1850	1370	382 (99,7 %)
PNN max (/mm ³)	(520)	51820	4756	3125	380 (99,2 %)
Lympho min (/mm ³)	130	(8940)	1134	855	382 (99,7 %)
Lympho max(/mm ³)	(230)	9890	2925	2520	380 (99,2 %)
TP min (%)	1	(121)	84	87	314 (82 %)
Albumine min (g/L)	12	(51)	34	35	131 (34,2 %)
Protides min (g/L)	24	(91)	58	57	84 (22 %)
Urée max (mmol/ L)	(1)	43	6	4	365 (95,3 %)
Creat max (µmol/L)	(6)	1220	101	76	365 (95,3 %)
ASAT max (UI/L)	(17)	32319	806	230	373 (97,4 %)
ALAT max (UI/L)	(11)	8040	358	134	373 (97,4 %)
Lipase max (UI/L)	(10)	2707	124	56	227 (59,3 %)
CRP max (mg/L)	(0)	480	35	16	356 (93 %)
Calcémie max (mmol /L)	(1,12)	2,66	2,1	2,1	122 (31,8 %)
CPK max (UI/L)	(3)	74063	1665	305	108 (28,2 %)
Lactatémie veineuse max (mmol/L)	(0,65)	25	3,5	1,83	55 (14,3 %)
PCT max (µg/L)	(0,06)	27	3,7	0,5	18 (4,7 %)

Pour 135 patients (35,2 %) le nombre minimal de plaquettes se situait entre 10G/L et 30G/L et pour 43 patients (11,2 %), il était en dessous de 10G/L (Figure 22).

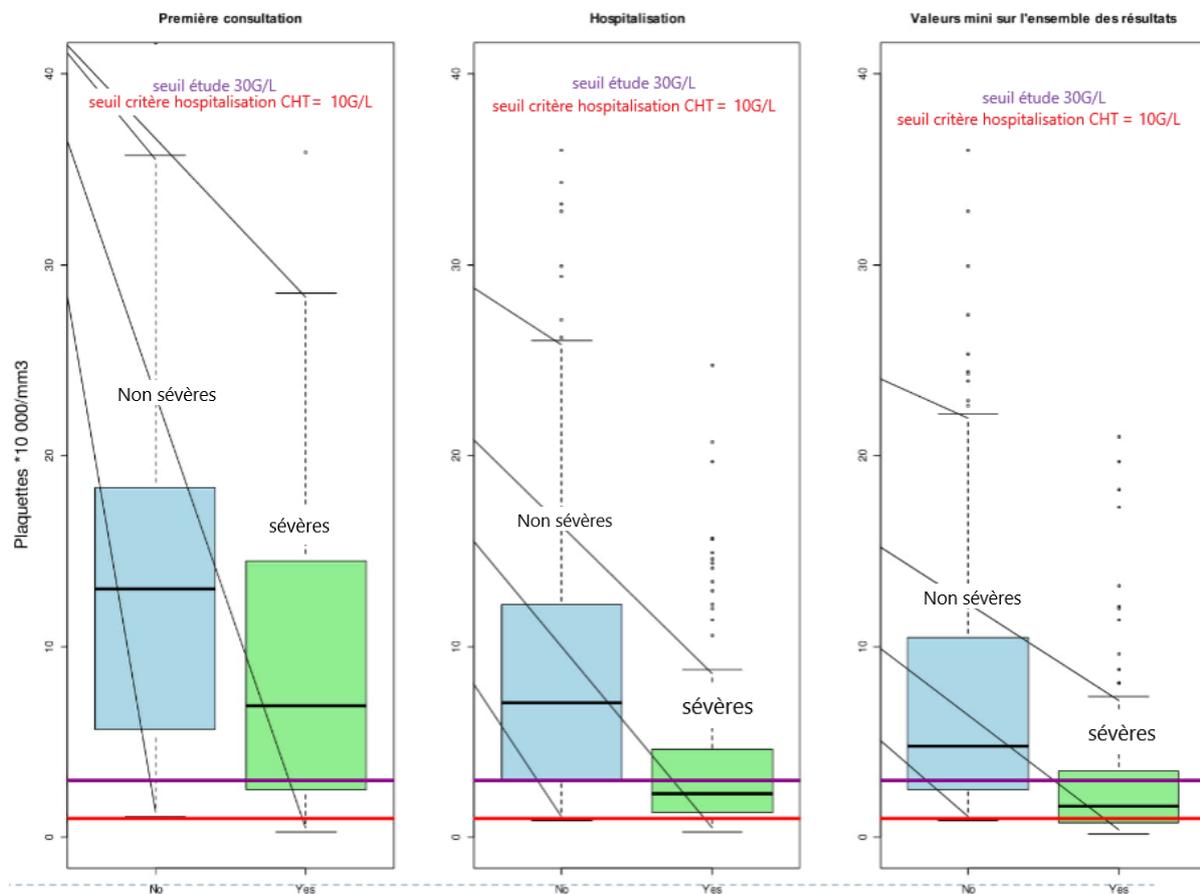


Figure 22: Profondeur de la thrombopénie liée à la dengue à la première consultation, en cours d'hospitalisation et sur les valeurs minimums

Une rhabdomyolyse révélée par une augmentation des CPK a été détectée dans 71/108 cas pour lesquels les données étaient disponibles.

Le sérotype majoritaire était le DENV-1 (n= 277, 72,3 %) puis le DENV-2 (n= 67, 17,5 %) et 20 cas de DENV-3 (5,2 %). Dans le reste des cas (n= 19, 5 %) le sérotype n'était pas renseigné.

Plus de la moitié des patients avaient une cytololyse hépatique entre une et dix fois la normale (1N-10N) (n= 207, 53,8 %), et 54 patients (14 %) avaient des ASAT ou des ALAT > 1000 UI/L.

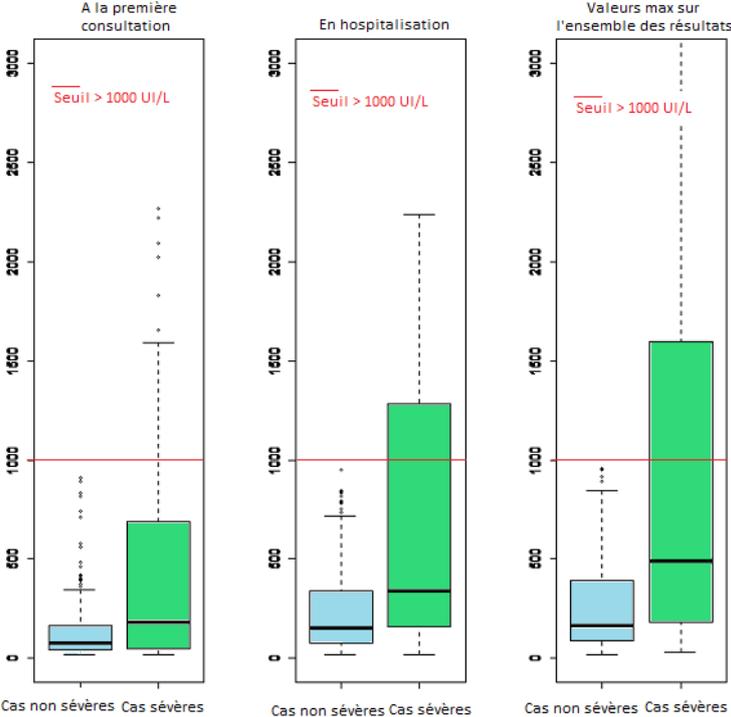


Figure 23 : Box plot décrivant les variations des ASAT en fonction de la sévérité au moment de la première consultation, au cours de l’hospitalisation et sur les valeurs maximums

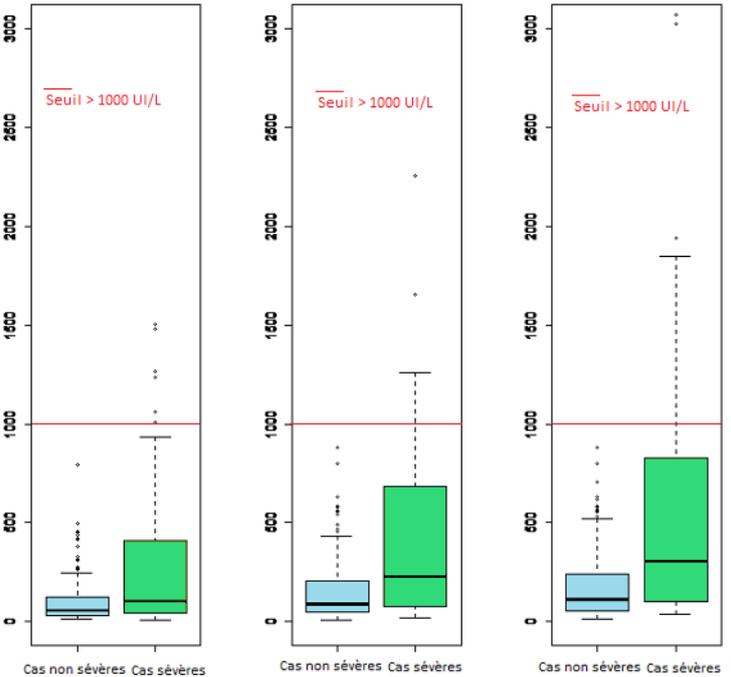


Figure 24 : Box plot décrivant les variations des ALAT en fonction de la sévérité au moment de la première consultation, au cours de l’hospitalisation et sur les valeurs maximums

f) Description des cas sévères et des décédés

Cent trente patients sur 383 (34 %) ont présenté une dengue sévère selon les critères adaptés de l'OMS 2009.

La Figure 25 décrit la présentation des formes sévères. Le critère de sévérité le plus fréquent était la présence d'une cytolyse hépatique majeure avec des ASAT et/ou des ALAT > 1000 UI/L (14,1 % des patients, 41,5 % des sévères), puis par ordre de fréquence décroissant, la thrombopénie < 10 G/L associée à des saignements même mineurs, l'insuffisance rénale aiguë, les chocs, les signes hémorragiques majeurs, les myocardites, les hépatites fulminantes ; les atteintes du système nerveux central étaient rares.

Parmi les 26 patients ayant présenté un choc : 11 ont développé un choc hémorragique, 9 un choc hypovolémique, 4 un choc septique, et 2 un choc cardiogénique.

Les signes hémorragiques majeurs étaient en grande partie des saignements d'origine digestive, gynécologique ou cutanéomuqueuse. Une hémorragie rétinienne et un hématome sous-dural sont survenus.

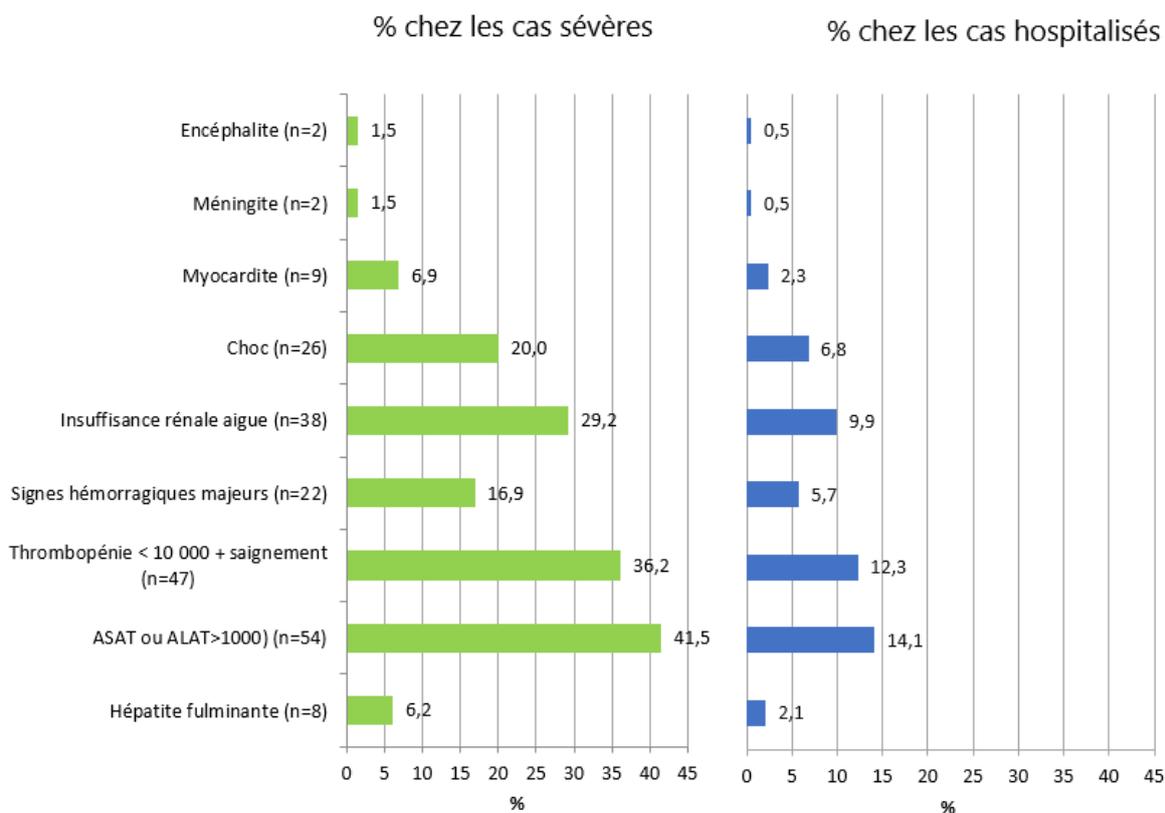


Figure 25: Fréquence des différents critères de sévérité parmi les cas sévères (n = 130) et les cas hospitalisés (n = 383).

Au cours de l'épidémie, 15 décès liés à la dengue ont été recensés :

- 10 sont survenus dans les suites immédiates de l'infection par la dengue. Deux sont décédés avant la prise en charge hospitalière et n'ont pas été inclus dans notre étude (Tableau 5).
- 2 sont survenus plusieurs jours après le début de leur dengue, secondairement à une surinfection bactérienne (Tableau 6).
- 3 personnes âgées sont décédées dans les deux mois qui ont suivi leur hospitalisation, dans un contexte de syndrome de glissement (1 au CHT, 2 à domicile). Ces patients étaient autonomes avant leur hospitalisation (Tableau 6).

Tableau 5: Description des patients décédés dans les suites immédiates de l'infection par la dengue pendant leur hospitalisation ou en préhospitalier

Sexe	Age	Antécédents	Traitements	J décès (début des symptômes)	J décès (début de l'hospit)	Sérotype	Antériorité arbovirose Dengue	Zika
F	6 M	0	0	4	A domicile	2	Primaire	Négatif
M	21	Obésité	0	5	1	2	Secondaire	Positif
F	25	0	0	6	A domicile	1	Primaire	Négatif
F	30	Diabète gestationnel, obésité	0	5	3	3	Secondaire	Négatif
M	39	0	0	6	2	1	Secondaire	Négatif
F	40	0	0	12	6	1	Primaire	Négatif
M	54	HTA	anti HTA	7	2	3	Secondaire	Négatif
F	57	Hypertension, diabète, obésité	AAP	8	7	1	Secondaire	Positif
M	71	Cancer ORL	Stéroïdes	7	2	1	Secondaire	Négatif
F	74	Cardiopathie, obésité, HTA, insuffisance rénale, AVC, cancer rectal	Double AAP	8	5	3	Secondaire	Négatif

Il s'agit de patients jeunes (moyenne d'âge 41 ans), pour la plupart sans antécédent. Ils sont décédés au moment de la phase critique de l'infection (moyenne J du décès après le début des symptômes = 6,8). Pour ceux qui sont décédés au CHT, leur décès est survenu précocement (moyenne J du décès après l'entrée à l'hôpital J = 3,5). Dans la plupart des cas, il s'agissait de dengues secondaires (70 %). Seulement 2 des patients décédés avaient été infectés auparavant par le virus Zika.

Tableau 6: Description des patients décédés secondairement à l'infection par la dengue.

Sexe	Age	Antécédents	Traitements	J décès (début des symptômes)	J décès (début de l'hospit)	Sérotype	Antériorité arbovirose	
							Dengue	Zika
M	64	HTA, Cholangio- carcinome	Anticoagulants	17	13	1 +2 faible	Primaire	Négatif
M	79	HTA, OH, épilepsie	AAP	20	12	1	Primaire	Négatif
F	82	AVC et IDM	AAP	45	45	1	Primaire	Négatif
M	85	HTA, démence Alzheimer	AAP	104	102	2	Primaire	Négatif
F	94	AVC, troubles cognitifs	AAP	32	32	1	Primaire	Négatif

Pour ces 5 patients (2 décédés d'une surinfection bactérienne, 3 décédés des suites d'une perte d'autonomie), le jour de décès était éloigné du premier jour des symptômes et du jour d'hospitalisation. Ils avaient tous des antécédents, étaient en moyenne âgés de 80 ans. Il s'agissait pour tous d'infection primaire, aucun n'avait eu d'infection à Zika antérieure.

Parmi ces 15 décès, 2 patients n'avaient pas de signe d'alerte.

Les 3 sérotypes ont été responsables des décès, un patient avait une co-infection DENV1-DENV2,

f) Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique consistait en une hydratation intra-veineuse, des traitements symptomatiques (anti-pyrétique, anti-émétique), une prise en charge de décompensation de diabète ou d'organe, une surveillance clinico-biologique rapprochée et un arrêt de tout traitement à risque (cf supra).

Quarante-neuf (12,8 %) patients ont été hospitalisés en unité de soins intensifs au cours de leur séjour.

La durée de séjour minimum était d'un jour, la durée maximale de 66 jours, la médiane de 3 jours.

Sur les 383 patients hospitalisés, 50 (13,1 %) ont bénéficié d'un remplissage vasculaire, 49 (12,8 %) ont été transfusés (soit des concentrés plaquettaires et/ou des culots globulaires), 13 (3,4 %) ont nécessité une ventilation mécanique, 12 (3,1 %) l'utilisation d'amines vasopressives et enfin 9 (2,3 %) ont été hémodialysés.

Du fait de l'importance et de la sévérité apparente des manifestations hépatiques au cours de cette épidémie, un protocole de traitement par N-Acetyl-Cysteine (NAC) a été mis en place en milieu d'épidémie pour les patients présentant une cytolysse majeure (ASAT ou ALAT > 1000 UI/L), a fortiori si leur TP était < 50 %, s'ils présentaient des signes d'encéphalopathie hépatique ou s'il existait une suspicion de surdosage en paracétamol. Ainsi 42 patients (11 %) ont bénéficié de ce traitement dans le but de protéger leur fonction hépatique et leur survie (étude cas/témoin en cours au CHT).

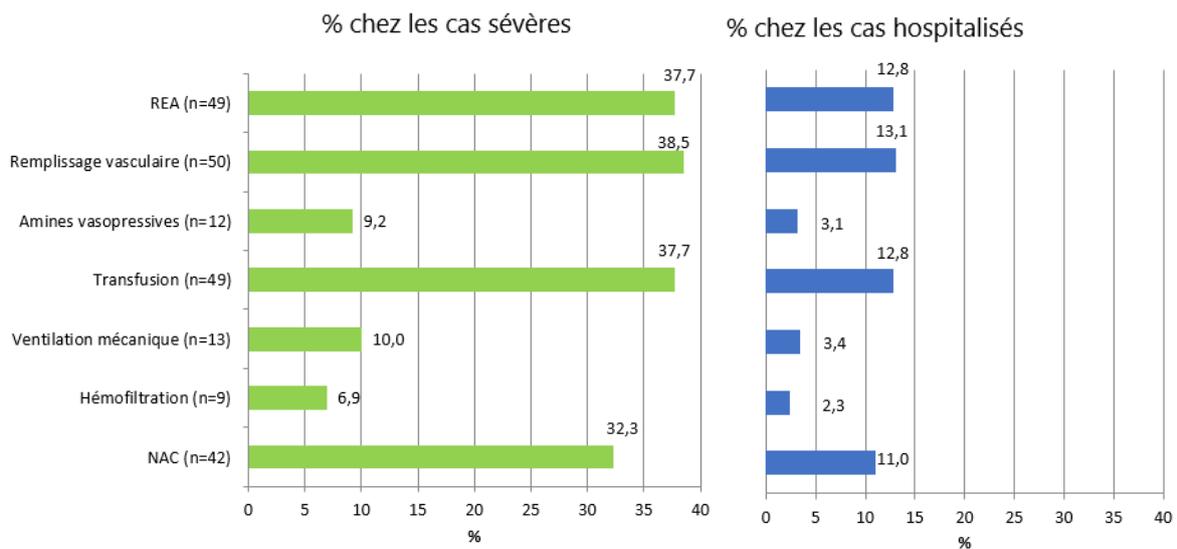


Figure 26 : les mesures de la prise en charge, pourcentage parmi les cas sévères et les cas hospitalisés.

B Données analytiques

1. Analyse univariée

Nous avons comparé le groupe des patients sévères (n = 130) versus le groupe des patients non sévères (n = 253) dans le but de retrouver des facteurs de risque de sévérité (Odds Ratio >1 avec intervalle de confiance à 95 % ne comprenant pas 1).

Les facteurs significativement associés à la sévérité étaient :

- La classe d'âge de 20 à 30 ans et les plus de 60 ans
- Les antécédents : HTA, obésité, dyslipidémie et le fait d'avoir au moins 2 antécédents
- La présence d'une hématurie et/ou de sang dans les selles
- La présence d'au moins un signe d'alerte. Les signes d'alerte suivants : les saignements des muqueuses, l'accumulation liquidienne clinique, l'augmentation de l'hématocrite concomitante avec la diminution des plaquettes et les douleurs abdominales à la palpation.
- L'infection antérieure par la dengue
- Les critères biologiques : une hémoglobine augmentée, un hématocrite anormal, une diminution des plaquettes, une augmentation des PNN, une augmentation des ASAT et/ou des ALAT, un TP < 60, une altération du débit de filtration glomérulaire, une augmentation de l'urée, une augmentation de la lipase, une CRP augmentée

Les facteurs non liés à la sévérité étaient :

- Le sexe
- L'ethnie
- Les consommations à risque (tabac, kava, cannabis, alcool)
- Le sérotype de dengue
- Une infection Zika antérieure

- Il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes en terme de sévérité globale.

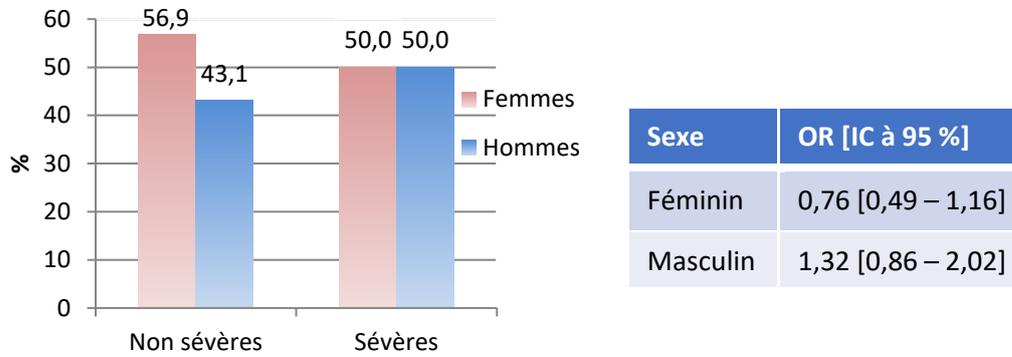


Figure 27 : Comparaison de la sévérité en fonction du sexe et OR correspondants.

- Certaines classes d'âge étaient plus exposées au risque de dengue sévère : la tranche d'âge des 20 à 30 ans et celle des plus de 60 ans.

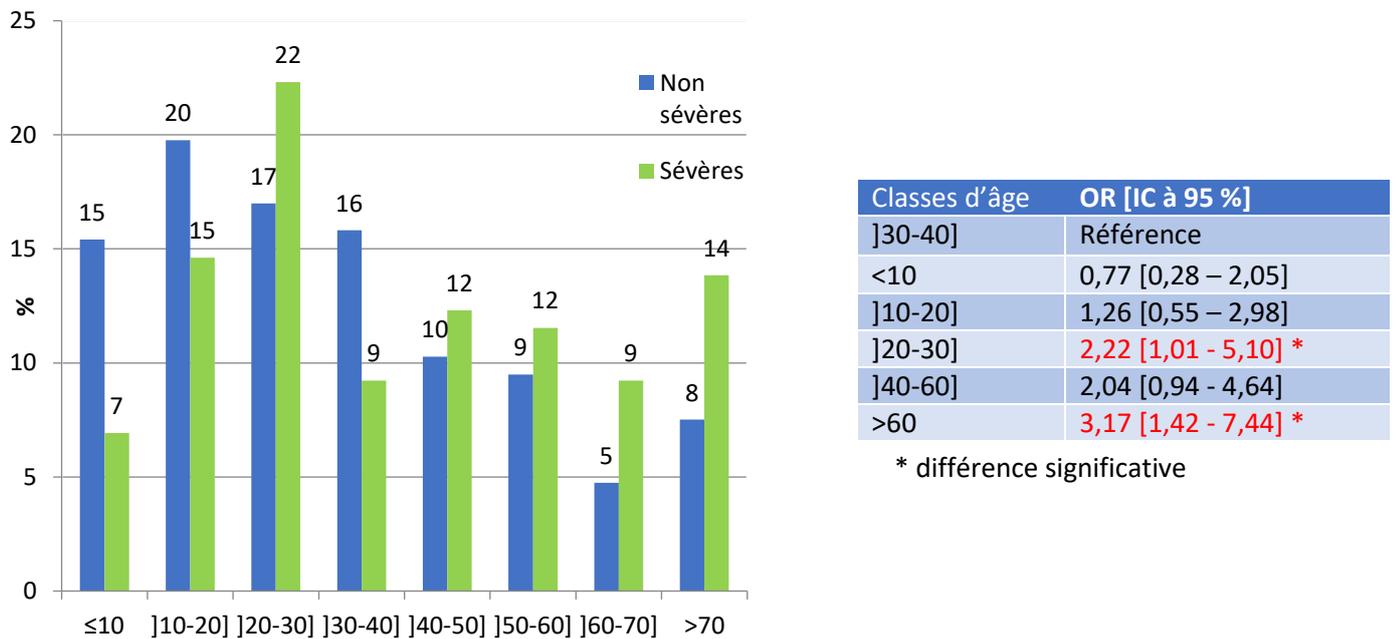


Figure 28 : Comparaison de la sévérité en fonction de la classe d'âge et OR correspondants.

- Nous avons constaté qu'il y avait une interaction entre les classes d'âge et le sexe. Ce sont les femmes de 20 à 30 ans et les hommes de plus de 60 ans qui présentent un risque d'évolution vers une dengue sévère.

Tableau 7 : Ajustement des classes d'âge en fonction du sexe.

Classes d'âge	OR femmes [IC à 95 %]	OR hommes [IC à 95 %]	OR global [IC à 95 %]
]30-40]	Référence	Référence	Référence
<20	1,76 [0,53 - 7,13]	0,58 [0,20 - 1,70]	1,04 [4,48 - 2,34]
]20-30]	4,02 [1,29 - 25,79] *	1,27 [0,38 - 4,31]	2,22 [1,01 - 5,10] *
]40-60]	4,31 [1,37 - 16,99] *	0,92 [0,30 - 2,90]	2,04 [0,94 - 4,64]
>60	4,51 [1,36 - 18,47] *	2,31 [0,72 - 7,83]	3,17 [1,42 - 7,44] *

- Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes ethnies.

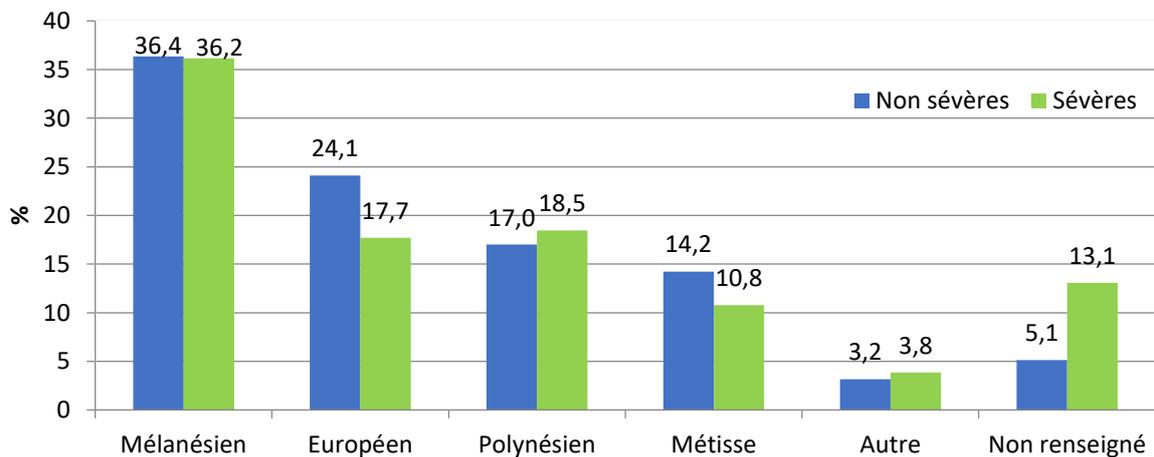


Figure 29: Comparaison de la sévérité en fonction de l'ethnie

- Certains antécédents semblaient être significativement liés à la sévérité, c'est le cas de l'HTA, de l'obésité et de la dyslipidémie.

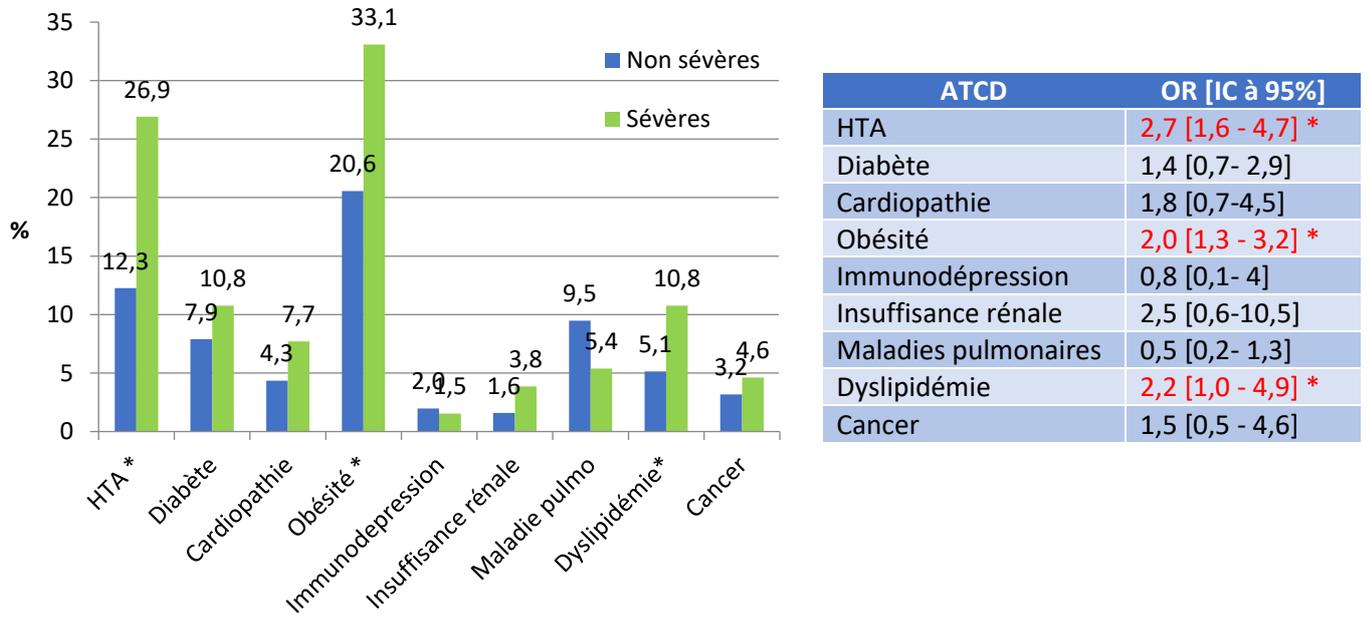


Figure 30 : Comparaison de la sévérité en fonction des antécédents et OR correspondants.

- Le fait d'avoir au moins 2 antécédents connus était significativement lié à la sévérité de la dengue.

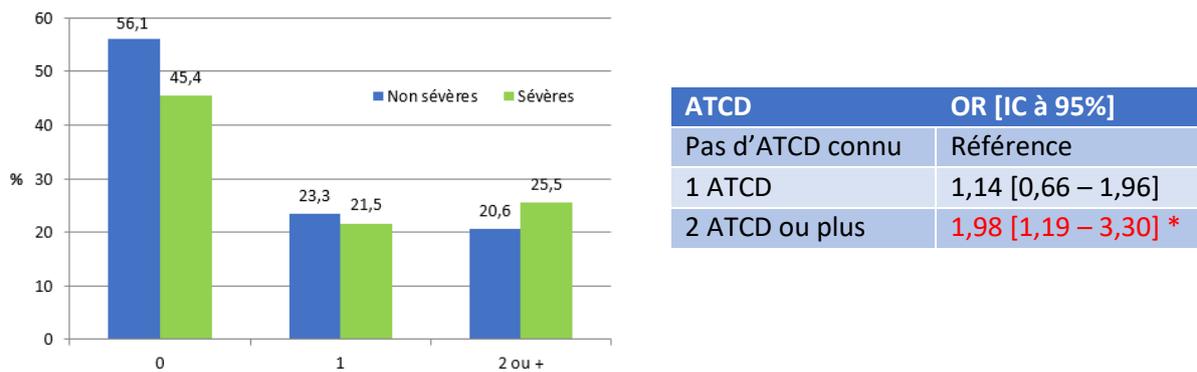


Figure 31 : Comparaison de la sévérité en fonction du nombre d'antécédents et OR correspondants.

- La sévérité n'était pas significativement influencée par les consommations à risque. Toutefois, le pourcentage de fumeurs chez les sévères (33,1 %) était plus important que le pourcentage de fumeurs chez les non sévères (24,5 %). C'est également le cas de la consommation excessive d'alcool avec un pourcentage de 3,8 % chez les patients sévères contre 1,6 % chez les patients non sévères.

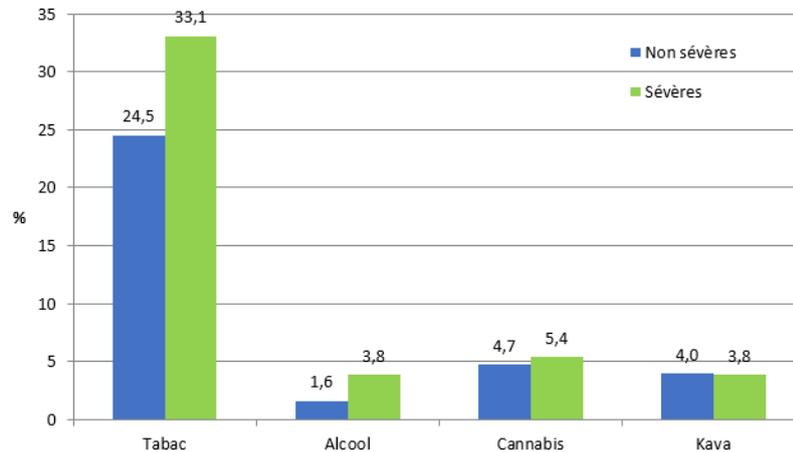
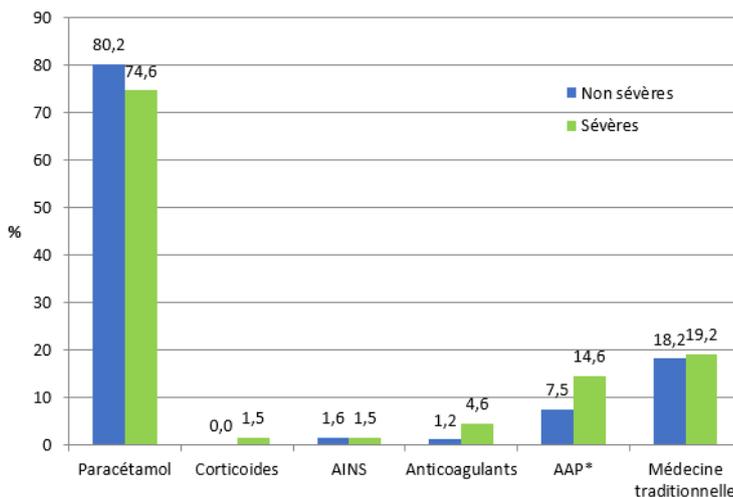


Figure 32: Comparaison de la sévérité en fonction des consommations à risque.

- Les patients sous anti-agrégant plaquettaire présentait un surrisque de forme sévère. Pour les autres traitements, on ne retrouvait pas de lien significatif. C'est le cas de la médecine traditionnelle fréquemment utilisée dans les populations mélanésiennes et des anticoagulants où l'effectif était faible.



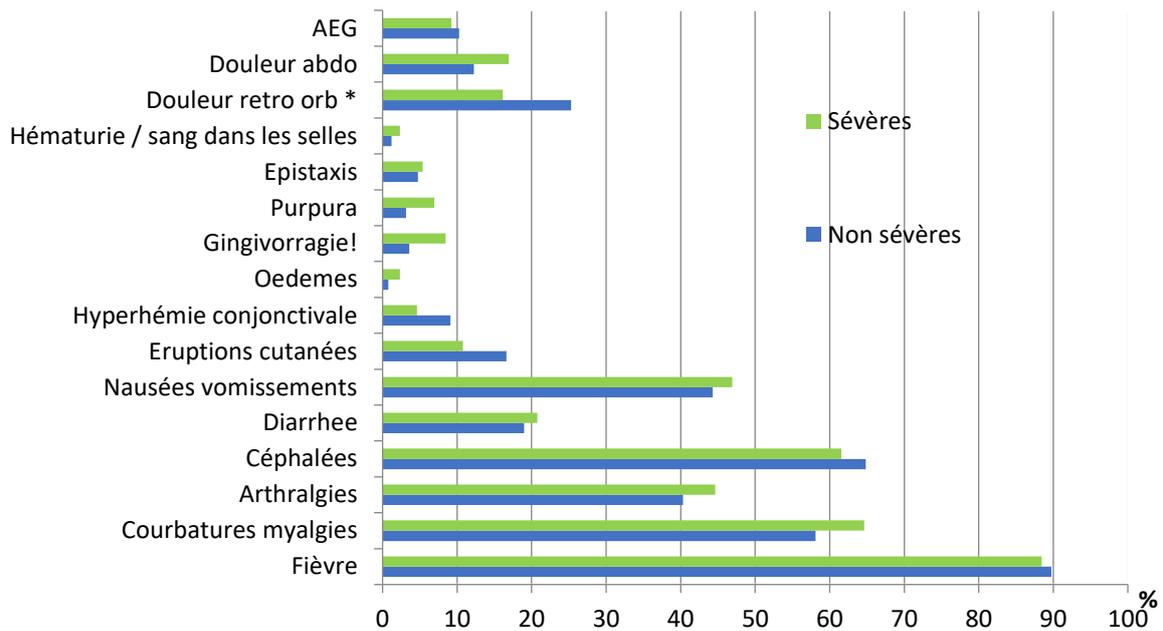
Traitement	OR [IC à 95%]
Paracétamol	0,7 [0,4- 1,2]
Corticoïdes	Pas de patients non sévères
AINS	1,0 [0,1- 5,6]
Anticoagulants	3,9 [0,98-19,9]
AAP	2,1 [1,1 - 4,2] *
Médecine traditionnelle	1,1 [0,6- 1,8]

Figure 33: Comparaison de la sévérité en fonction des traitements et OR correspondants

Tableau 8 : Comparaison de la sévérité en fonction des caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	Non sévères (%) N = 253	Sévères (%) N = 130	Odds ratio
Sexe			
Hommes	109 (43,1 %)	65 (50 %)	1,32 [0,86 - 2,02]
Femmes	144 (56,9 %)	65 (50 %)	0,76 [0,49 - 1,16]
Classe âge			
< 10 ans	39 (15,4 %)	9 (6,9 %)	0,77 [0,28 - 2,05]
]10-20]	50 (19,8 %)	19 (14,6 %)	1,26 [0,55 - 2,98]
]20-30] *	43 (17 %)	29 (22,3 %)	2,22 [1,01 - 5,10]
]30-40]	40 (15,8 %)	12 (9,2 %)	Référence
]40-60]	50 (19,8 %)	31 (23,8 %)	2,04 [0,94 - 4,64]
> 60 *	31 (12,3 %)	30 (23,1 %)	3,17 [1,42 - 7,44]
Ethnies			
Mélanésien	92 (36,4 %)	49 (37,7 %)	1,30 [0,51-2,15]
Européen	61 (24,1 %)	25 (19,2 %)	Référence
Polynésien	43 (17 %)	25 (19,2 %)	1,41 [0,71-2,8]
Métisse ou autres	44 (17,3 %)	19 (14,6 %)	1,05 [0,51-2,15]
Non renseigné	13 (5,1 %)	12 (9,2 %)	2,23 [0,88-5,66]
Antécédents			
HTA *	31 (12,3 %)	35 (26,9 %)	2,63 [1,53 - 4,54]
Diabète	20 (7,9 %)	14 (10,8 %)	1,41 [0,67 - 2,89]
Cardiopathie	11 (4,3 %)	10 (7,7 %)	1,83 [0,74 - 4,52]
Obésité *	52 (20,6 %)	43 (33,1 %)	1,91 [1,18 - 3,07]
Immunodépression	5 (2 %)	2 (1,5 %)	0,81 [0,10 - 3,98]
Insuffisance rénale	4 (1,6 %)	5 (3,8 %)	2,46 [0,62 - 0,56]
Maladies pulmonaires	24 (9,5 %)	7 (5,4 %)	0,55 [0,21 - 1,26]
Dyslipidémie *	13 (5,1 %)	14 (10,8 %)	2,22 [1,0 - 4,97]
Cancer	8 (3,2 %)	6 (4,6 %)	1,49 [0,47 - 4,56]
Risque hémorragique	6 (2,4 %)	3 (2,3 %)	1,0 [0,19 - 3,97]
Nombre d'antécédent			
Pas d'antécédent	142 (56,1 %)	59 (45,4 %)	Référence
1	59 (23,3 %)	28 (21,5 %)	1,14 [0,66 - 1,96]
2 ou plus *	52 (20,6 %)	43 (33,1 %)	1,99 [1,19 - 3,31]
Consommation à risque			
Tabac	62 (24,5 %)	43 (33,1 %)	1,52 [0,95 - 2,42]
Alcool	4 (1,6 %)	5 (3,8 %)	2,46 [0,62 - 10,56]
Cannabis	12 (4,7 %)	7 (5,4 %)	1,15 [0,41 - 2,97]
Kava	10 (4,0 %)	5 (3,8 %)	0,99 [0,29 - 2,89]
Traitements			
Paracétamol	203 (80,2 %)	97 (74,6 %)	0,72 [0,44 - 1,20]
Corticoïdes	0	2 (1,5 %)	
AINS	4 (1,6 %)	2 (1,5 %)	1,00 [0,12 - 5,56]
Anticoagulants	3 (1,2 %)	6 (4,62)	3,92 [0,98 - 19,96]
AAP *	19 (7,5 %)	19 (14,6 %)	2,10 [1,06 - 4,17]
Médecine traditionnelle	46 (18,2 %)	25 (19,2 %)	1,07 [0,62 - 1,83]

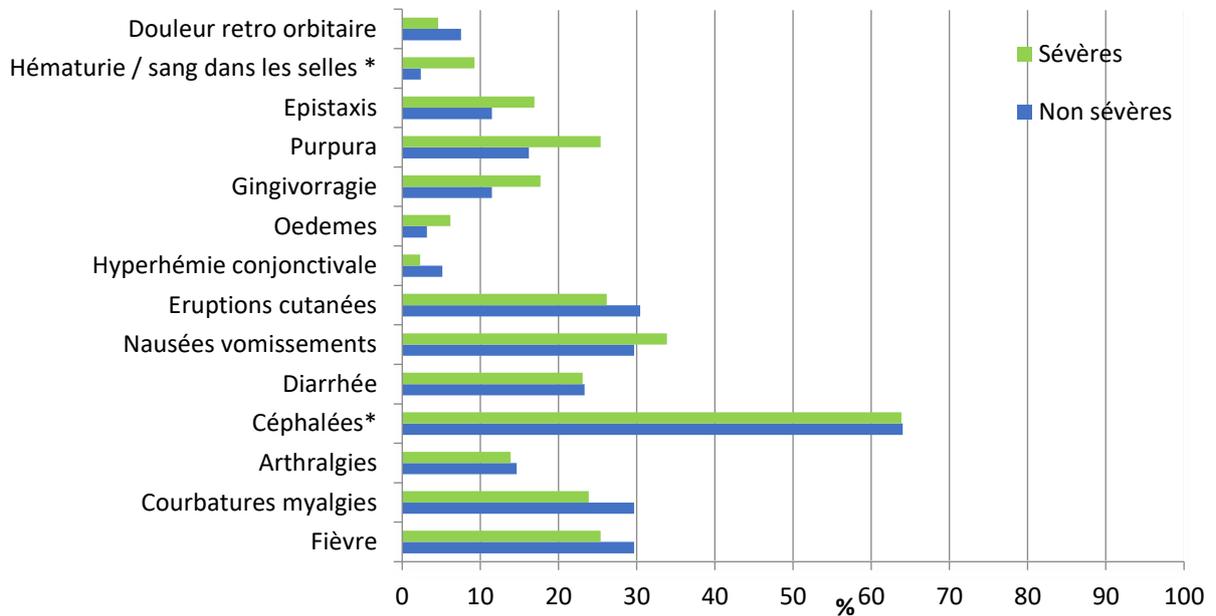
- Si on considère les symptômes présents lors de la 1ere consultation, aucun n'était significativement associé au risque de sévérité de dengue. Le fait d'avoir des douleurs retro-orbitaires apparaissait comme un facteur protecteur, mais ce signe n'est pas forcément recherché à l'interrogatoire ni notifié dans les dossiers. Le fait d'avoir des gingivorragies semblait être associé à la sévérité mais ce n'était pas significatif. C'est un signe fréquent mais qui ne ressort pas comme un signe prédictif de sévérité.



Symptôme	OR [IC à 95%]
Altération de l'état général	0,89 [0,42-1,80]
Douleur abdominale	1,45 [0,79- 2,63]
Douleur retro orbitaire	0,57 [0,32- 0,97] *
Hématurie/ sang dans les selles	1,96 [0,33- 11,6]
Epistaxis	1,15 [0,41- 2,97]
Purpura	2,26 [0,83-6,27]
Gingivorragie	2,49 [0,99- 6,41]
Œdèmes	2,88 [0,45- 25,1]
Hyperhémie conjonctivale	0,49 [0,17- 1,18]
Eruption cutanée	0,61[0,31- 1,14]
Nausées/ vomissements	1,11 [0,72- 1,70]
Diarrhée	1,12 [0,65- 1,89]
Céphalées	0,87 [0,56- 1,35]
Arthralgies	1,19[0,78- 1,83]
Courbatures/ Myalgies	1,31 [0,85- 2,05]
Fièvre	0,87 [0,45- 1,76]

Figure 34 : Comparaison de la sévérité en fonction des symptômes à la première consultation et OR correspondants

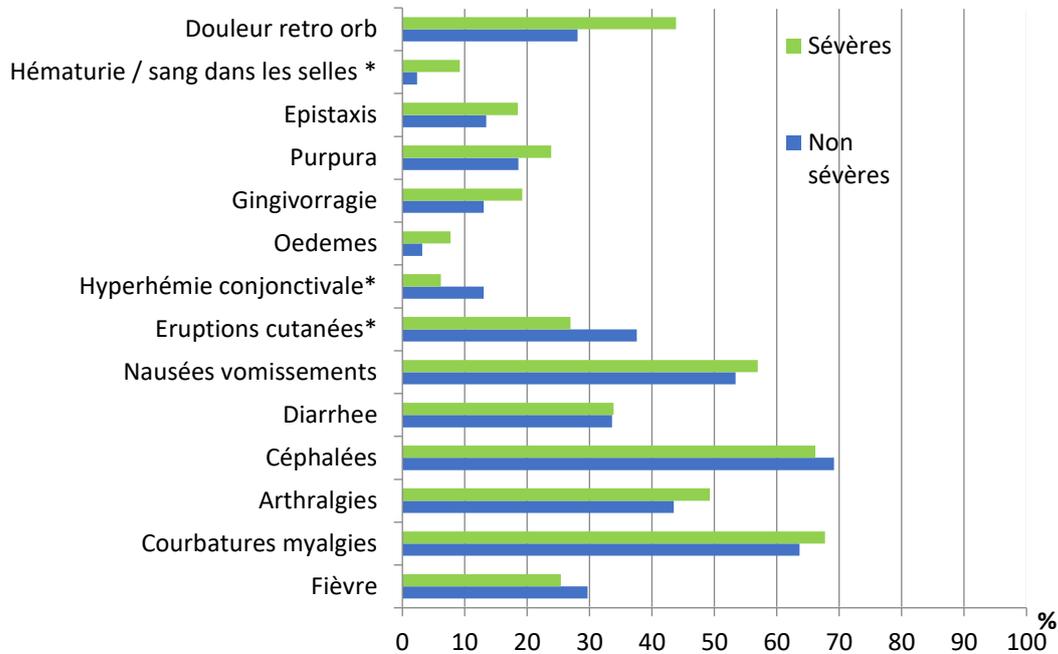
- Pendant l'hospitalisation, le fait d'avoir une hématurie et/ou du sang dans les selles était associé significativement à la sévérité de la dengue.



Symptôme	OR [IC à 95%]
Douleur retro orbitaire	1,11 [0,45- 2,55]
Hématurie/ sang dans les selles	4,11 [1,54- 11,3] *
Epistaxis	1,57 [0,85- 2,86]
Purpura	1,42 [0,84-2,39]
Gingivorragie	1,66 [0,90- 3,00]
Œdèmes	2,00 [0,71- 5,66]
Hyperhémie conjonctivale	0,45 [0,09- 1,46]
Eruption cutanée	0,68 [0,41- 1,09]
Nausées/ vomissements	1,09 [0,69- 1,71]
Diarrhée	0,86 [0,51- 1,43]
Céphalées	0,59 [0,34- 0,99] *
Arthralgies	0,94 [0,50-1,71]
Courbatures/ Myalgies	0,74 [0,45- 1,20]
Fièvre	0,81 [0,50- 1,30]

Figure 35 : Comparaison de la sévérité en fonction des symptômes survenus pendant l'hospitalisation et OR correspondants

- Si l'on cumule les symptômes lors de la première consultation et pendant l'hospitalisation, on retrouve l'hématurie et la présence de sang dans les selles comme facteur de risque de sévérité (OR = 4,12). L'hyperhémie conjonctivale et l'éruption cutanée semblaient plutôt avoir un effet protecteur.



Symptôme	OR [IC à 95%]
Douleur retro orbitaire	0,67 [0,40- 1,11]
Hématurie/ sang dans les selles	4,12 [1,54- 12,3] *
Epistaxis	1,46 [0,81- 2,58]
Purpura	1,37 [0,81-2,29]
Gingivorragie	1,58 [0,89- 2,80]
Œdèmes	2,53 [0,96- 6,90]
Hyperhémie conjonctivale	0,44 [0,18- 0,95] *
Eruption cutanée	0,61 [0,38- 0,97] *
Nausées/ vomissements	1,15 [0,75- 1,77]
Diarrhée	1,01 [0,64- 1,58]
Céphalées	0,87 [0,55- 1,37]
Arthralgies	1,26 [0,82- 1,93]
Courbatures/ Myalgies	1,19 [0,76- 1,88]
Fièvre	0,81 [0,50- 1,30]

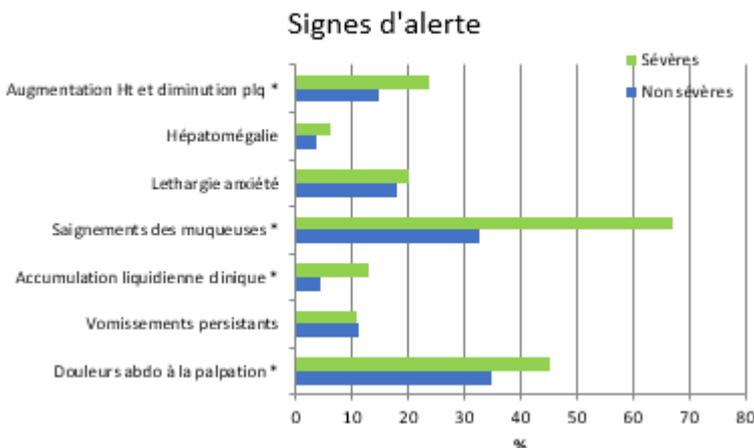
Figure 36 : Comparaison de la sévérité en fonction des symptômes survenus lors de la première consultation et pendant l'hospitalisation et OR correspondants.

Tableau 9 : Comparaison de la sévérité en fonction des signes cliniques des patients

Symptomatologie	Non sévères (%) N = 253	Sévères (%) N = 130	Odds ratio
A la 1^{ère} consultation			
Altération de l'état général	26 (10,3 %)	12 (9,2 %)	0,89 [0,42 - 1,80]
Douleurs abdominales	31 (12,3 %)	22 (16,9 %)	1,45 [0,79 - 2,63]
Douleur rétro-orbitaire *	64 (25,3 %)	21 (16,2 %)	0,57 [0,32 - 0,97]
Hématurie / sang dans les selles	3 (1,2 %)	3 (2,3 %)	1,96 [0,33 - 11,6]
Epistaxis	12 (4,7 %)	7 (5,4 %)	1,15 [0,41 - 2,97]
Purpura	8 (3,2 %)	9 (6,9 %)	2,26 [0,83 - 6,27]
Gingivorragies	9 (3,5 %)	11 (8,5 %)	2,49 [0,99 - 6,41]
Œdèmes	2 (0,8 %)	3 (2,3 %)	2,88 [0,45 - 25,1]
Hyperhémie conjonctivale	23 (9,1 %)	6 (4,6 %)	0,49 [0,17 - 1,18]
Eruption cutanée	42 (16,6 %)	14 (10,8 %)	0,61 [0,31 - 1,14]
Nausée / vomissements	112 (44,3 %)	61 (46,9 %)	1,11 [0,72 - 1,70]
Diarrhées	48 (19 %)	27 (20,8 %)	1,12 [0,65 - 1,89]
Céphalées	164 (64,8 %)	80 (61,5 %)	0,87 [0,56 - 1,35]
Arthralgies	102 (40,3 %)	58 (44,6 %)	1,19 [0,78 - 1,83]
Courbatures / Myalgies	147 (58,1 %)	84 (64,6 %)	1,31 [0,85 - 2,05]
Fièvre	227 (89,7 %)	115 (88,5 %)	0,87 [0,45 - 1,76]
Lors de l'hospitalisation			
Douleur rétro-orbitaire	16 (6,3 %)	9 (6,9 %)	1,11 [0,45 - 2,55]
Hématurie / sang dans les selles *	6 (2,4 %)	12 (9,2 %)	4,11 [1,54 - 11,3]
Epistaxis	29 (11,5 %)	22 (16,9 %)	1,57 [0,85 - 2,86]
Purpura	44 (17,4 %)	30 (23,1 %)	1,42 [0,84 - 2,39]
Gingivorragies	29 (11,5 %)	23 (17,7 %)	1,66 [0,90 - 3,00]
Œdèmes	8 (3,2 %)	8 (6,2 %)	2,00 [0,71 - 5,66]
Hyperhémie conjonctivale	13 (5,1 %)	3 (2,3 %)	0,45 [0,09 - 1,46]
Eruption cutanée	80 (31,6 %)	31 (23,8 %)	0,68 [0,41 - 1,09]
Nausée / vomissements	77 (30,4 %)	42 (32,3 %)	1,09 [0,69 - 1,71]
Diarrhées	61 (24,1 %)	28 (21,5 %)	0,86 [0,51 - 1,43]
Céphalées *	70 (27,6 %)	24 (18,5 %)	0,59 [0,34 - 0,99]
Arthralgies	37 (14,6 %)	18 (13,8 %)	0,94 [0,50 - 1,71]
Courbatures / Myalgies	75 (29,6 %)	31 (23,8 %)	0,74 [0,45 - 1,20]
Fièvre	75 (29,6 %)	33 (25,4 %)	0,81 [0,50 - 1,30]
Cumul des symptômes			
Douleur rétro-orbitaire	71 (28,1 %)	57 (43,2 %)	0,67 [0,40 - 1,11]
Hématurie / sang dans les selles *	6 (2,4 %)	12 (9,2 %)	4,12 [1,54 - 12,3]
Epistaxis	34 (13,4 %)	24 (18,5 %)	1,46 [0,81 - 2,58]
Purpura	47 (18,6 %)	31 (23,8 %)	1,37 [0,81 - 2,29]
Gingivorragies	33 (13 %)	25 (19,2 %)	1,58 [0,89 - 2,80]
Œdèmes	8 (3,2 %)	10 (7,7 %)	2,53 [0,96 - 6,90]
Hyperhémie conjonctivale *	33 (13 %)	8 (6,2 %)	0,44 [0,18 - 0,95]
Eruption cutanée *	95 (37,5 %)	35 (26,9 %)	0,61 [0,38 - 0,97]
Nausée / vomissements	135 (53,4 %)	74 (56,9 %)	1,15 [0,75 - 1,77]
Diarrhées	85 (33,6 %)	44 (33,8 %)	1,01 [0,64 - 1,58]
Céphalées	175 (69,2 %)	86 (66,2 %)	0,87 [0,55 - 1,37]
Arthralgies	110 (43,5 %)	64 (49,2 %)	1,26 [0,82 - 1,93]
Courbatures / Myalgies	161 (63,6 %)	88 (67,7 %)	1,19 [0,76 - 1,88]
Fièvre	75 (29,6 %)	33 (25,4 %)	0,81 [0,50 - 1,30]

- Le risque de développer une forme sévère était significativement associé à la présence de signes d’alerte et augmentait avec le nombre de signes d’alerte présents.

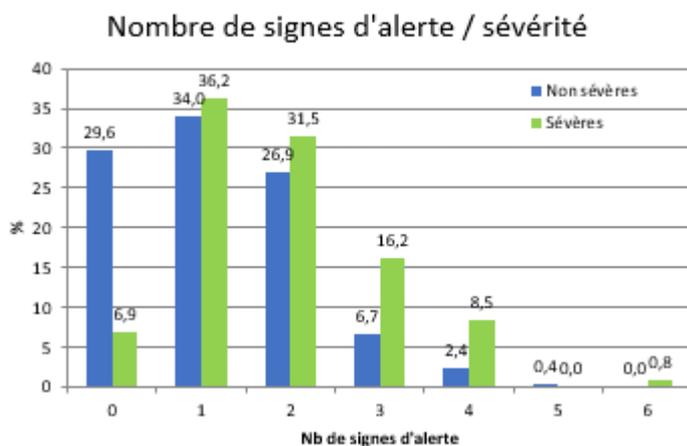
Les signes d’alerte significativement liés à la sévérité par ordre d’importance décroissant étaient : le saignement des muqueuses, l’accumulation liquidienne clinique, l’augmentation de l’hématocrite concomitante à la diminution des plaquettes et les douleurs abdominales à la palpation.



Signes d’alerte	OR [IC à 95%]
Aug Ht et dim des plq	1,8 [1,1-3,1] *
Hépatomégalie	1,8 [0,6-4,8]
Léthargie, anxiété	1,1 [0,65-1,9]
Saignements des muqueuses	4,1 [2,6-6,5] *
Accumulation liquidienne	3,3 [1,5-7,5] *
Vomissements persistants	0,97 [0,5-1,9]
Douleurs abdo à la palpation	1,55 [1,01-2,40] *

Figure 37 : Comparaison de la sévérité en fonction des signes d’alerte OMS 2009 et OR correspondants.

Le risque de dengue sévère était multiplié par 5,6 en présence d’au moins 1 signe d’alerte et par 7,15 en présence d’au moins 2 signes d’alerte.

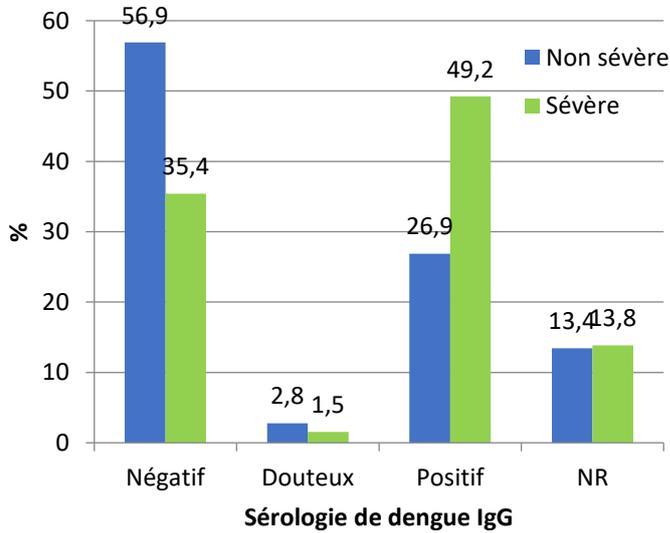


Nb de signes d’alerte	OR [IC à 95%]
0	Référence
1 et +	5,6 [2,8 - 12,4] *
2 et +	7,15 [3,5-16,3] *

Figure 38: Comparaison de la sévérité en fonction du nombre de signes d’alerte OMS 2009 et OR correspondants.

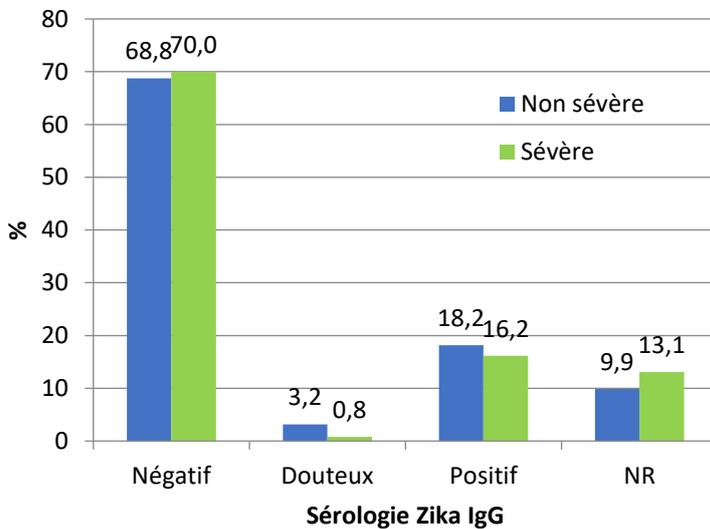
- Dengue primaire ou secondaire et infection antérieure à Zika

Les patients atteints d'une dengue secondaire présentaient un surrisque d'évoluer vers une forme sévère. En revanche, il n'y a pas de lien entre une infection antérieure à Zika et l'évolution vers une forme sévère.



Sérologie de dengue	OR [IC à 95%]
IgG négatif	Référence
IgG positif *	2,93 [1,83 - 4,75]
IgG douteux	0,94 [0,12 - 4,18]
Non renseigné	1,66 [0,84 - 3,20]

Figure 39 : Comparaison de la sévérité en fonction du statut sérologique antérieur de dengue et OR correspondants



Sérologie Zika	OR [IC à 95%]
IgG négatif	Référence
IgG positif	1,30 [0,66 - 2,53]
IgG douteux	0,27 [0,011 - 1,53]
Non renseigné	0,88 [0,48 - 1,54]

Figure 40 : Comparaison de la sévérité en fonction du statut sérologique antérieur de Zika et OR correspondants

Tableau 10 : Comparaison de la sévérité en fonction des signes d'alerte, du sérotype et de la sérologie

	Non sévères (%) N = 253	Sévères (%) N = 130	Odds ratio
Signe d'alerte			
Douleurs abdominales *	88 (34,8 %)	59 (45,3 %)	1,55 [1,01 - 2,40]
Vomissements persistants	28 (11,1 %)	14 (10,7 %)	0,97 [0,48 - 1,90]
Accumulation liquidienne clinique *	11 (4,3 %)	17 (13,1 %)	3,28 [1,49 - 7,50]
Saignements muqueuses *	83 (32,8 %)	87 (66,9 %)	4,12 [2,64 - 6,51]
Léthargie anxiété	46 (18,2 %)	26 (20 %)	1,13 [0,65 - 1,92]
Hépatomégalie	9 (3,6 %)	8 (6,1 %)	1,77 [0,64 - 4,83]
Augmentation hématicrite et diminution des plaquettes *	37 (14,6 %)	31 (23,8 %)	1,82 [1,06 - 3,11]
Nombre de signe d'alerte			
0	75 (29,6 %)	9 (6,9 %)	Référence
1 *	86 (34 %)	47 (36,2 %)	5,6 [2,8 - 12,4]
2 ou + *	92 (36,4 %)	74 (56,9 %)	7,15 [3,5 - 16,3]
Sérotype			
DENV-1	175 (69,2 %)	102 (78,5 %)	1,70 [0,95 - 3,19]
DENV-2	50 (19,8 %)	17 (13,1 %)	Référence
DENV-3	13 (5,1 %)	7 (5,4 %)	1,58 [0,51 - 4,62]
Non renseigné	15 (5,9 %)	4 (3,1 %)	0,80 [0,20 - 2,62]
Sérologie Dengue			
IgG négatif	144 (56,9 %)	46 (35,3 %)	Référence
IgG positif *	68 (26,8 %)	64 (49,2 %)	2,93 [1,83 - 4,75]
IgG douteux	7 (2,7 %)	2 (1,5 %)	0,94 [0,12 - 4,18]
Non renseigné	34 (13,4 %)	18 (13,8 %)	1,66 [0,84 - 3,20]
Sérologie Zika			
IgG négatif	174 (68,7 %)	91 (7,0 %)	Référence
IgG positif	25 (9,8 %)	17 (13,0 %)	1,30 [0,66 - 2,53]
IgG douteux	8 (3,1 %)	1 (0,7 %)	0,27 [0,011 - 1,53]
Non renseigné	46 (18,2 %)	21 (16,1 %)	0,88 [0,48 - 1,54]

- Concernant les résultats biologiques, nous avons comparé la sévérité en fonction des résultats biologiques à la première consultation et pendant l'hospitalisation sur les plaquettes, le débit de filtration glomérulaire, les ASAT et les ALAT. Les résultats sont présentés dans le tableau 11.
- Les analyses portant sur les résultats des autres données biologiques recueillies sont en cours.

Tableau 11 : Comparaison de la sévérité en fonction du résultats biologiques

Biologie	Non sévères (%) N = 253	Sévères (%) N = 130	Odds ratio
A la première consultation			
Plaquettes normales	159 (62,8 %)	62 (47,7 %)	Référence
Plaquettes < 30 G/L *	16 (6,3 %)	29 (22,3 %)	4,60 [2,36 - 9,27]
NR	78 (30,8 %)	39 (30 %)	1,28 [0,79 - 2,08]
DFG normal	73 (28,8 %)	22 (16,9 %)	Référence
DFG diminué	36 (14,2 %)	24 (18,4 %)	2,20 [1,09 - 4,49]
DFG < 60	15 (5,9 %)	24 (18,4 %)	5,21 [2,36 - 11,94]
NR	129 (50,9 %)	60 (46,1 %)	1,54 [0,88 - 2,76]
ASAT normales ou NR	179 (70,7 %)	51 (39,2 %)	Référence
ASAT > 10N	74 (29,2 %)	79 (60,7 %)	3,73 [2,40 - 5,85]
ALAT normales ou NR	241 (95,2 %)	81 (62,3 %)	Référence
ALAT > 10N	12 (4,7 %)	49 (37,7 %)	11,94 [6,23 - 24,67]
Lors de l'hospitalisation			
Plaquettes normales	175 (69,1 %)	50 (38,4 %)	Référence
Plaquettes < 30 G/L *	59 (23,3 %)	75 (57,7 %)	4,42 [2,79 - 7,08]
NR	19 (7,5 %)	5 (3,8 %)	0,94 [0,29 - 2,50]
DFG normal	132 (52,2 %)	59 (45,4 %)	Référence
DFG diminué	46 (18,2 %)	22 (16,9 %)	1,07 [0,58 - 1,93]
DFG < 60 *	8 (3,1 %)	34 (26,1 %)	9,28 [4,22 - 22,90]
NR	67 (26,5 %)	15 (11,5 %)	0,50 [0,26 - 0,94]
ASAT normales	157 (62 %)	60 (46,1 %)	Référence
ASAT NR	45 (17,8 %)	11 (8,5 %)	0,65 [0,30 - 1,30]
ASAT > 10N *	51 (20 %)	59 (45,4 %)	3,01 [1,87 - 4,89]
ALAT normales	198 (78,3 %)	77 (59,2 %)	Référence
ALAT NR	45 (17,8 %)	12 (9,2 %)	0,69 [0,33 - 1,35]
ALAT > 10N *	10 (3,9 %)	41 (31,5 %)	10,34 [5,10 - 22,94]

2. Analyse multivariée

Les variables pour lesquelles $p < 0,2$ en analyse univariée (test de Fisher) ont été utilisées pour construire un modèle prédictif de dengue sévère.

Il s'agissait des variables suivantes : le sexe, l'âge, les antécédents comme l'hypertension, une cardiopathie, la dyslipidémie, l'obésité, le tabac, l'alcool, les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, le saignement des muqueuses, l'hématurie et/ou la présence de sang dans les selles, l'éruption cutanée, l'accumulation liquidienne clinique, des douleurs abdominales à la palpation, une augmentation de l'hématocrite parallèlement à une diminution plaquettaire, des plaquettes <30 G/L, des ALAT > 10 fois la norme, des ASAT > 10 fois la norme.

Les variables biologiques disponibles au moment de la prise en charge hospitalière ont été retenues. Nous avons choisi de ne pas inclure les résultats du sérotypage non disponibles au moment de la prise en charge, ni les résultats sérologiques de l'antériorité de la dengue et du zika non réalisés en routine.

Nous avons constaté qu'il y avait une interaction significative entre le sexe et la classe d'âge sur la sévérité de la dengue. Il a donc été choisi de faire un modèle pour les femmes et un modèle pour les hommes.

Après avoir fait une procédure pas à pas descendant, les meilleures variables explicatives étaient :

- pour le modèle femme : classe d'âge, antécédent d'hypertension artérielle, présence d'une éruption cutanée (non purpurique), saignement des muqueuses, plaquettes <30 G/L et ALAT >10 N.
- pour le modèle homme : classe d'âge, consommation excessive d'alcool (>3 verres/jour), saignement des muqueuses, plaquettes <30 G/L et ALAT >10 N.

Le modèle indique un score de risque de sévérité de dengue. :

- si le score est $\geq 0,5$ cela indique un risque de dengue sévère
- si le score est $< 0,5$ cela indique que le patient a une faible probabilité d'évoluer vers une dengue sévère.

L'outil est présenté sous la forme d'un fichier Excel. Voici un exemple de chaque modèle.

Femmes		Saisir 1, si caractéristique remplie	
Classe d'âge	>60		Score
]40-60]		0,94
]30-40]		
]20-30]	1	
	<=20		
ATCD	HTA (traitée ou pas)		
Symptomes	Saignements des muqueuses	1	
	Accumulation liquidienne clinique		
	Eruption cutanée (sans purpura)		
Bio à l'hospitalisation	plaquettes <30 G/L	1	
	ALAT>10N	1	

Figure 41 : Exemple du modèle femmes, score à 0,94 donc patiente à risque d'évoluer vers une dengue sévère

Hommes			
Classe d'âge	>60		Score
	40-60	1	0,23
	30-40		
	20-30		
	<20		
ATCD	Alcool (au moins 3 verres/jr)		
Symptomes	Saignements des muqueuses		
Bio à l'hospitalisation	plaquettes <30 G/L	1	
	ALAT>10N		

Figure 42 : Exemple du modèle hommes, score à 0,23 donc patient non à risque d'évoluer vers une dengue sévère

Pour évaluer la robustesse et la performance de ces deux modèles, nous avons tiré au sort de manière aléatoire 75 cas (environ 20 %) que nous avons retiré de la base globale de données. Nous avons recommencé la procédure de sélection de variables pas à pas descendant et avons utilisé le modèle final pour prédire si les 75 cas étaient à risque de sévérité. Cette opération a été renouvelée 10 fois. Ainsi, concernant le meilleur modèle femmes, l'AUC du modèle est de 0,92, la sensibilité de 85,7 %, la spécificité de 83,3 %, la VPP de 70,6 % et la VPN à 92,6 %. On retrouve l'indice de Youden à 0,69 avec un coefficient Q de Yule à 0,93.

Concernant le meilleur modèle hommes, l'AUC du modèle est de 0,94, la sensibilité de 83,3 %, la spécificité de 96,3 %, la VPP de 90,9 % et la VPN à 92,9 %. On retrouve l'indice de Youden à 0,80 avec un coefficient Q de Yule à 0,98.

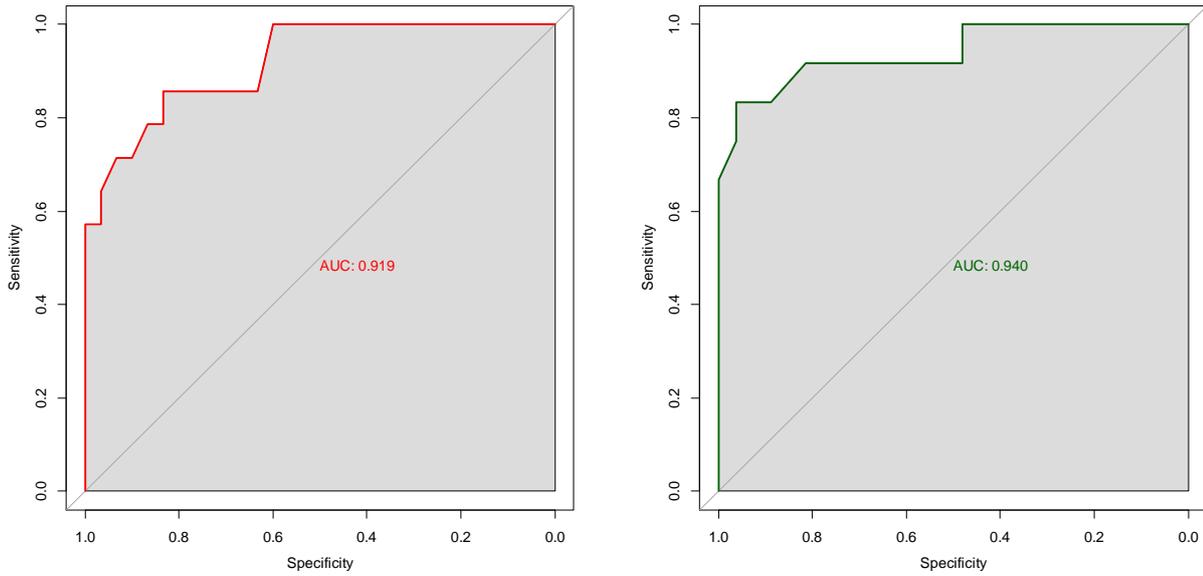


Figure 43 : Courbe ROC et AUC du modèle final femmes (à gauche) et hommes (à droite)

Cet outil est en cours d'évaluation sur l'épidémie 2018. Il a été diffusé aux infectiologues du CHT avec une fiche d'évaluation reprenant la décision du praticien avant l'utilisation du modèle, le résultat annoncé par le modèle, la décision du praticien après l'utilisation du modèle puis l'évolution du patient (sévère ou non sévère).

V. Discussion

1. Les points clés de l'étude

Notre étude, basée sur une analyse détaillée des patients hospitalisés permet d'établir une situation de l'épidémie de dengue en Nouvelle-Calédonie en 2017. Il s'agit d'une épidémie inhabituelle marquée par la co-circulation de 3 sérotypes de dengue et une sévérité importante.

Sur les 4486 cas de dengue, 15 patients sont décédés (0,33 %) (dont 7 patients jeunes avec moins de 2 antécédents), 516 ont été hospitalisés (11,5 %) et parmi les 383 patients hospitalisés de notre étude, 130 patients (34 %) ont évolué vers une forme sévère. Cette épidémie se distingue des précédentes en Nouvelle-Calédonie par l'importance des atteintes hépatiques, avec 54 cas de cytolyses hépatique aiguës sévères selon les critères de l'OMS 2009 (ASAT et/ou ALAT > 1000 UI/L), 8 compliquées d'une hépatite fulminante et 6 d'évolution fatale.

Ce travail a permis d'identifier des facteurs de risque de sévérité et d'élaborer un modèle prédictif de risque de dengue sévère. Cet outil informatisé a été développé dans le but de guider la décision médicale d'hospitalisation et d'améliorer l'organisation intra-hospitalière du flux des patients.

Notre travail a aussi permis l'amélioration et le développement d'autres outils utiles à la prise en charge des patients atteints de dengue : proposition de modifications de la fiche de déclaration obligatoire, création de protocoles de prescription informatique sur le logiciel DxCare et de fiches d'informations destinées aux patients et aux médecins.

Enfin, la réalisation et les résultats de notre étude ont contribué à d'autres travaux s'intéressant particulièrement aux formes graves d'atteintes hépatiques liées à la dengue (l'étude NAC et une étude d'analyses virologiques).

2. Les difficultés rencontrées

La principale difficulté rencontrée a été celle des données manquantes, ce qui est fréquent et attendu dans les études rétrospectives.

Les symptômes cliniques n'étaient pas toujours retranscrits dans les dossiers d'hospitalisation, alors qu'ils étaient plus facilement cochés dans la déclaration obligatoire (lors de la première consultation). Cela peut expliquer que l'on retrouve moins de fièvre, céphalées, courbatures, myalgies et arthralgies en hospitalisation par exemple.

Les consommations à risque (tabac, alcool, cannabis, kava) ont été recueillies par téléphone et nous semblent largement sous-estimées au vu du faible taux de réponses positives. Par exemple, en Nouvelle-Calédonie une étude menée par l'Agence Sanitaire et Sociale estime que 25 % de la population adulte aurait une consommation d'alcool nocive (50).

Concernant les données biologiques, beaucoup manquaient à la première consultation et certaines étaient très rarement demandées comme l'albuminémie, la protéinémie ou le TP (seulement 6,2 %, 1,8 % et 32 % respectivement). Parmi les signes d'alerte certains étaient difficiles à définir du fait de leur subjectivité comme la « léthargie/anxiété » et d'autres ne semblaient pas recherchés cliniquement comme l'hépatomégalie.

Toutefois le nombre important de patients (383) et de variables prises en compte dans notre étude (184) nous a permis d'analyser un grand nombre de données et l'analyse des données manquantes suggère que certains médecins doivent être sensibilisés à mieux rechercher les signes d'alerte ou de sévérité cliniques et biologiques.

En ce qui concerne la classification des patients sévères, notre étude s'est basée sur les critères de l'OMS 2009 décrits dans le guide de la prise en charge clinique de la dengue (15). Mais aucune définition précise n'est donnée dans ce guide pour les défaillances d'organes qui constituent une des définitions de la sévérité, notamment l'atteinte rénale. Dans notre étude nous avons choisi comme définition de l'insuffisance rénale une clairance $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. A posteriori, ce critère ne semble peut-être pas assez restrictif. En effet, sur les 9 patients sévères sans signe d'alerte on retrouvait 5 patients qui présentaient uniquement le critère « insuffisance rénale ». Nous aurions pu utiliser un critère plus restrictif comme une clairance $< 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, ou une créatinine supérieure à deux fois la créatinine de base (définition du stade 2 de l'insuffisance rénale aiguë par KDIGO, (51)).

Nous aurions pu, comme dans certaines études, utiliser comme critère de sévérité la prise en charge en soins intensifs ou réanimation. Mais le fait d'observer des formes sévères en hospitalisation « traditionnelle », en particulier à l'unité dengue, et des formes parfois peu sévères en unité de soins intensifs, nous a conduit à prendre en compte des critères OMS « adaptés ».

Nous avons décidé d'inclure également les patients ayant développé une thrombopénie $< 10\text{ G/L}$ et présentant des saignements même mineurs. En effet, ces patients ont bénéficié d'une transfusion préventive de plaquettes et leur évolution spontanée aurait pu être défavorable.

Enfin, le travail d'investigation a été réalisé par 3 médecins ce qui peut entraîner une variation dans le recueil de données malgré un questionnaire identique et une définition claire des variables. Pour diminuer au maximum ce biais de retranscription, nous avons procédé à de nombreuses vérifications par croisement de données et 80 dossiers ont été tirés au sort et vérifiés par un même investigateur pour faire une validation interne de notre étude. Lors de cette validation, très peu d'erreurs de classification des patients ont été retrouvées.

3. Comparaison de la sévérité par rapport aux épidémies précédentes en Nouvelle-Calédonie

Nous pouvons comparer nos résultats aux épidémies précédentes dont les plus récentes ont fait l'objet d'autres travaux (thèses, mémoires, publications).

Lors de l'épidémie de 2003 : 5673 cas ont été recensés et 17 décès sont survenus (13 hommes et 4 femmes) soit un taux de létalité de 0,3 %, 254 patients ont été hospitalisés (dont 214 au CHT) soit un taux d'hospitalisation de 4,5 % (Figure 44).

Une étude a été menée sur les cas hospitalisés de dengue confirmés biologiquement (par sérologie ou RT-PCR) chez les patients de plus de 15 ans, sur la période du 12 janvier au 23 août 2003. Les cas sévères étaient définis par une hospitalisation en soins intensifs et/ou un décès. Sur les 170 patients inclus, 24 cas (14,1 %) étaient sévères dont 10 décès. Sur les 10 décédés, la moyenne d'âge était de 61,3 ans et 2 d'entre eux ne présentaient aucun antécédent. Le sérotype majoritaire était le DENV-1, Les facteurs de sévérité cliniques retrouvés en analyse univariée étaient : les signes de choc, les hémorragies et les complications neurologiques. Les facteurs de sévérité biologiques retrouvés étaient : la créatinine > 140 mmol/L, la bilirubine libre > 18 μ mol/L, l'amylase > 220 UI/L et les plaquettes < 45 G/L (52).

L'épidémie de 2008-2009 a débuté le 1er septembre 2008 et s'est terminée le 31 août 2009. Le nombre de cas recensés était de 8 541 dont 6 décédés soit un taux de létalité de 0,07 %. L'épidémie a débuté par le sérotype DENV-1 puis le sérotype DENV-4 a dominé en fin d'épidémie. Le nombre de patients hospitalisés était de 182 patients (2,1 %) dont 123 au CHT (53).

Une étude a été réalisée chez les patients consultants au CHT sur la période du 1er février au 30 avril 2009, 248 patients de plus de 18 ans avec une confirmation biologique de dengue (PCR, sérologie ou de NS1) ont été inclus dans cette étude. 95 patients (38,3 %) ont été hospitalisés durant cette période et seulement 14 patients (5,6 %) ont présenté une dengue sévère : 3 syndromes de choc et 11 dengues hémorragiques (43). A cette époque, les critères de sévérité OMS étaient ceux de 2003 et ne considéraient que les DHF et DSS sans prise en compte des autres atteintes d'organe.

L'épidémie de 2012-2013 s'est étendue de septembre 2012 à août 2013, 10 977 cas ont été recensés, et 381 patients (3,5 %) ont été hospitalisés (54). Le nombre de décès était de 6 (0,054 %). Le sérotype majoritaire circulant était le DENV-1. Bien que cette épidémie représente celle de plus grande ampleur survenue en Nouvelle-Calédonie, aucune étude n'a été réalisée chez les patients hospitalisés lors de cette épidémie.

Tableau 12 : Comparaison des différentes épidémies de dengue ayant eu lieu en Nouvelle-Calédonie

Année de l'épidémie :	2003	2008-2009	2012- 2013	2017
Nombre de cas	5673	8541	10977	4486
Nombre d'hospitalisés	254	182	381	516
Pourcentage d'hospitalisation	4,5 %	2,1 %	3,5 %	11,5 %
Décès	17	6	6	15
Pourcentage de létalité	0,3 %	0,07 %	0,05 %	0,33 %
Sérotypes majoritaires	1	4	1	1
Données des différentes études de sévérité :				
Cas sévères chez les patients hospitalisés	24	14	?	130
Pourcentage de cas sévères chez les hospitalisés	14,1 % (24/170)	14,7 % (14/95)	?	34 % (130/383)

Il est important de noter que les critères de sévérité pour classer les patients n'ont pas été les mêmes en fonction des études.

De même les critères d'hospitalisation ont été définis et mis en place en 2012, et réutilisés en 2017 mais auparavant ils n'existaient pas.

Il semble que l'épidémie de 2017 ait été plus grave que les précédentes tant par son taux d'hospitalisation, son taux de létalité et son pourcentage de cas sévères. Cela pourrait s'expliquer, au moins en partie par la fréquence inhabituelle d'atteintes hépatites sévères liées à la dengue.

4. Les atteintes hépatiques liées à la dengue

Au cours de l'épidémie 2017 en Nouvelle-Calédonie, nous avons constaté une fréquence et une sévérité inhabituelles des atteintes hépatiques. En effet, 54 patients ont présenté une cytolysé hépatique aiguë avec transaminases >1000 UI/L, 8 de ces patients ont développé une hépatite fulminante et 6 sont décédés (soit 46 % des patients décédés en intra-hospitalier).

L'atteinte hépatique liée la dengue est atypique et peu décrite dans la littérature.

Cliniquement, l'atteinte hépatique sévère peut se manifester par une hépatomégalie, un ictère, les symptômes d'une encéphalopathie hépatique (troubles de la conscience) ou d'une coagulopathie (saignements). Les patients peuvent également présenter des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, ou une anorexie (55).

Biologiquement, cela se traduit par une élévation des transaminases et un abaissement du TP. Il existe une élévation plus fréquente et accrue des ASAT par rapport aux ALAT (56–58). Dans une étude réalisée au Vietnam, l'élévation des transaminases commençait au début de l'infection pour atteindre son sommet lors de la deuxième semaine, avec une élévation des ASAT suivie d'une élévation des ALAT. Ce schéma temporel diffère de celui des autres hépatites virales (tel l'hépatite secondaire à l'infection par le VHB). Les auteurs de cette étude expliquent que les ALAT sont associés aux hépatocytes alors que les ASAT se retrouvent dans les érythrocytes, les muscles cardiaques et squelettiques, et les tissus rénaux et cérébraux. Compte tenu de l'importance des symptômes musculo-squelettiques chez les adultes atteints de dengue, une lésion du muscle squelettique pourrait expliquer l'élévation plus importante des ASAT par rapport aux ALAT (59).

Dans notre étude, l'élévation des ALAT semblait plus discriminante pour détecter une dengue sévère, c'est d'ailleurs un des critères retenus dans notre modèle prédictif.

La pathogénicité de l'atteinte hépatique est mal connue. Il semblerait qu'elle soit multifactorielle, impliquant une atteinte virale hépatique directe, une réponse immunitaire dysfonctionnelle, une hypoxie ou ischémie au sein de la capsule hépatique. Les biopsies hépatiques post mortem peuvent nous aider à comprendre la pathogénicité de cette atteinte. Ainsi, la biopsie hépatique de ce jeune patient de 3 ans décédé de façon fulgurante d'une atteinte hépatique aiguë révélait alors une nécrose hépatique multilobulaire et pan-lobulaire (60). Une analyse de 5 cas mortels de DHF retrouvait également des foyers de nécrose chez 2 patients et une hépatite diffuse avec nécrose et stéatose chez 2 autres patients (61). Mais ces biopsies sont rarement disponibles.

En Thaïlande, une étude réalisée sur les patients hospitalisés entre 2011 et 2015 retrouvait un pourcentage d'insuffisance hépatique sévère liée à la dengue de 0,31 % (6 patients sur 1926). Les critères définissant l'atteinte hépatique sévère étaient comparables à ceux de notre étude : l'apparition rapide d'une encéphalopathie, d'une coagulopathie chez un patient sans antécédent de cirrhose, et présentant un début de maladie inférieur à 26 semaines. Le pourcentage d'insuffisance hépatique sévère dans notre étude était de 2 % soit 6,5 fois plus élevé (62).

Au Vietnam, une étude prospective réalisée entre septembre 2006 et septembre 2008 retrouvait un taux d'insuffisance hépatique de 0,77 % (5 patients sur 644, soit 2,5 fois moins important que dans notre étude), un de ces patients est décédé (59). Cette étude ne mettait pas en évidence de lien entre les patients ayant une infection antérieure par le virus de l'hépatite B (plus de 50 % des patients de l'étude) et la sévérité de la dengue, mais l'élévation des ALAT était significativement plus importante chez ces patients.

Etant donnée la forte prévalence de l'hépatite B en Nouvelle-Calédonie (la prévalence de l'AgHBs+ est de 3,5 %), on peut se poser la question d'un lien entre antécédent d'infection par le virus de l'hépatite B et la sévérité de l'atteinte hépatique liée à la dengue. Ce lien semble controversé même s'il n'y a eu que peu d'études. Ainsi cette étude réalisée en Chine retrouve contrairement à l'étude réalisée au Vietnam que la co-infection par le virus de l'hépatite B semble modifier le profil de production de cytokines lorsque les patients contractent une infection par la dengue (63).

Au cours de l'épidémie de 2017 en Nouvelle-Calédonie, nous nous sommes interrogés sur cette atteinte hépatique sévère inhabituelle. Les principales hypothèses étaient le rôle aggravant de la prise de paracétamol par les patients ; d'une infection antérieure par d'autres sérotypes de dengue, par le virus Zika (épidémie en 2013-2014 avec 1412 cas confirmés et 11 000 cas estimés) ou par le virus de l'hépatite B ; le recours fréquent à la médecine traditionnelle (consommation de plantes locales bouillies le plus souvent).

Face à la gravité de ces formes hépatiques, il a été décidé en milieu d'épidémie d'utiliser le protocole N-Acetyl-Cysteine (NAC) lorsque les patients présentaient une cytolyse aiguë (ASAT et/ou ALAT > 1000UI/L), a fortiori si leur TP était abaissé. La tolérance et l'efficacité du protocole NAC dans l'atteinte hépatique aiguë liée à la dengue sont en cours d'évaluation en Nouvelle Calédonie (étude cas/témoins avec une cohorte de 44 patients).

Notre étude n'a pas permis de montrer un lien entre la prise de paracétamol et l'évolution vers une dengue sévère. La quantité de paracétamol consommée par les patients n'a pas été bien renseignée. Seul un cas de surdosage a été prouvé sur la paracétamolémie : un patient prenant environ 20g de paracétamol par jour qui a présenté une cytolyse aiguë avec des ASAT à 1633 UI/L et des ALAT à 573 UI/L, sans évoluer vers une hépatite aiguë fulminante.

Parmi la pharmacopée des antipyrétiques, le paracétamol semble être le médicament le moins dangereux, les AINS et l'aspirine ayant un risque hémorragique important. Il faut néanmoins expliquer aux patients que le recours au paracétamol doit être évité, la fièvre étant un moyen de défense naturelle. Si celle-ci est mal supportée, il faut se limiter à des petites doses. À la suite de l'épidémie de 2017, il a été décidé de contre-indiquer le paracétamol chez tous les patients hospitalisés présentant des transaminases supérieures à 300 UI/L.

5. Comparaison par rapport aux autres études sur les facteurs de risque de dengue sévère dans le monde

Comme nous l'avons vu en introduction, les mécanismes conduisant à un cas sévère de dengue peuvent être liés au virus et à l'hôte. De très nombreuses études ont été réalisées afin de rechercher l'existence de facteurs prédictifs précoces de sévérité de la dengue (Annexe 8). La connaissance de ces facteurs de risque peut aider le clinicien à identifier plus précocement les patients à risque de dengue sévère et proposer une prise en charge adaptée.

a) Les caractéristiques des patients :

Notre étude retrouvait que les femmes de 20 à 30 ans et les hommes de plus de 60 ans étaient plus à risque d'évoluer vers une dengue sévère.

Un surrisque de dengue sévère chez les femmes a été rapporté dans d'autres études comme à Singapour ou à Cuba (23,64).

De nombreuses études retrouvent une plus grande proportion de cas sévères chez les personnes âgées de plus de 60 ou 65 ans et chez les enfants ou nourrissons (65–71). Chez les personnes âgées, cela peut s'expliquer par une plus grande fragilité, liée à leurs antécédents plus nombreux, à la polymédication et au vieillissement physiologique de certains organes (comme le rein). En Nouvelle Calédonie, les enfants sont globalement peu touchés par la dengue pour des raisons qui ne sont pas élucidées.

Par ailleurs, une étude sur la dynamique spatiotemporelle de la dengue en NC a montré qu'il existait un surrisque d'épidémies de dengue dans les tribus du Nord Est de la Grande Terre, essentiellement peuplées de kanaks (72). Néanmoins, dans notre étude, la sévérité de la dengue n'était pas influencée par l'ethnie. Dans d'autres pays, il a été montré que certaines ethnies étaient plus à risque de dengue sévère, par exemple l'ethnie blanche au Brésil et à Cuba, l'ethnie chinoise à Singapour (23,65,73).

b) Les antécédents des patients :

Nous avons observé que les patients présentant une HTA, une obésité et/ou une dyslipidémie étaient plus à risque de présenter une dengue sévère en analyse univariée. Seule l'hypertension artérielle ressortait comme facteur de risque prédictif de dengue sévère en analyse multivariée.

L'HTA est fréquemment retrouvée comme facteur de risque dans les études (64,66,67,74). Dans notre étude, les patients qui présentaient une HTA étaient 2,7 fois plus à risque d'évoluer vers une forme sévère. Le mécanisme par lequel l'hypertension artérielle pourrait augmenter le risque de progression vers une dengue sévère n'est pas bien compris. L'étude de *Teixeira and al* propose une hypothèse impliquant un dysfonctionnement endothélial qui augmenterait la perméabilité vasculaire, et faciliterait ainsi la survenue d'un choc hypovolémique (74).

Une méta-analyse récente a montré que l'obésité était un facteur de risque de sévérité : les enfants obèses avaient un risque de 38 % (Odds Ratio = 1,38, IC 95 %: [1,10-1,73]) de développer une dengue sévère par rapport aux enfants non obèses (75). Dans notre étude les patients obèses avaient deux fois plus de risque d'évoluer vers une dengue sévère. Ce résultat est important car dans la population calédonienne, l'obésité est un réel problème de santé publique : 26,5 % de la population dans une étude réalisée en 2015 (76).

Enfin, nous n'avons pas retrouvé d'étude ayant montré un lien entre dyslipidémie et sévérité de la dengue. Dans notre étude, la majorité des patients atteints de dyslipidémie étaient traités par des statines. Or, on sait que les statines peuvent entraîner une cytolysé hépatique (77). Ceci pourrait suggérer un lien entre la prise de statines et l'atteinte hépatique aiguë liée à la dengue.

Une étude réalisée à Singapour a montré que l'HTA était un facteur de risque si elle était associée au diabète (64). D'autres comorbidités telles que le diabète, l'asthme ou l'insuffisance rénale chronique ont été identifiées comme facteurs de risque de dengue sévère (64,66,67,73). L'accumulation de plusieurs antécédents semble aggraver le pronostic de l'infection. Bien que nous n'ayons pas recherché les « pires associations », nous avons montré que les patients ayant au moins deux antécédents étaient plus à risque d'évoluer vers une dengue sévère. Ceci peut expliquer que la dengue soit plus sévère chez les patients âgés. En effet, les comorbidités d'un patient peuvent favoriser la décompensation d'organes, la survenue de saignements chez les patients sous anti-agrégants plaquettaires ou anticoagulants, et rendre la gestion de la dengue plus difficile, par exemple lors du remplissage (notamment en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque).

c) Les signes clinico-biologiques prédictifs de dengue sévère

Même si certains patients ont évolué vers une dengue sévère d'emblée, 93 % des patients de notre étude ayant développé une infection sévère ont présenté des signes d'alerte (121/130 patients). Sur l'ensemble des patients, 78 % ont présenté au moins un signe d'alerte. En Guyane, une étude rétrospective sur 1356 cas hospitalisés de 2008 à 2013 retrouvait que 68 % des patients avaient présenté au moins un signe d'alerte contre 16 % qui n'en avaient pas. En revanche dans cette étude, les formes sévères étaient deux fois moins nombreuses que dans notre étude (214/1356 patients soit 16 % contre 130/383 soit 34 %) (78).

Dans notre étude, 4 signes d'alerte de l'OMS 2009 semblaient plus pertinents : le saignement des muqueuses, l'accumulation liquidienne clinique, les douleurs abdominales à la palpation et l'augmentation de l'hématocrite concomitante avec la diminution des plaquettes. Si un patient avait au moins un signe d'alerte, il était 5 fois plus à risque de faire une dengue sévère.

Ces 4 signes, ainsi que les « vomissements persistants » sont retrouvés comme significativement plus à risque de dengue sévère dans un grand nombre d'études (65,78–81). L'hépatomégalie supérieure à 2 cm, souvent mal recherchée en pratique et le critère subjectif « léthargie, anxiété » sont eux, plus difficiles à intégrer dans une étude.

Les seuls symptômes associés à la sévérité de la dengue en analyse univariée étaient l'hématurie ou la présence de sang dans les selles (OR=4,1). De plus, en analyse multivariée, la présence de saignement muqueux était la variable clinique explicative la plus pertinente, à la fois dans le modèle hommes et le modèle femmes. Dans notre expérience, la recherche d'hématurie par bandelette urinaire n'est pas toujours réalisée en routine. Ainsi, il semble important de sensibiliser les cliniciens à l'importance de sa réalisation.

Dans notre étude, certains symptômes semblaient avoir un effet plutôt protecteur, comme les douleurs rétro-orbitaires, les céphalées, l'hyperhémie conjonctivale et l'éruption cutanée. Cependant, ces signes ne sont pas toujours recherchés à l'interrogatoire ou l'examen clinique, et ne sont pas toujours notifiés dans les dossiers, ce qui peut biaiser les résultats. Le rôle « protecteur » de l'éruption a été mis en évidence dans une étude réalisée en Guyane chez des enfants hospitalisés pour dengue (82). Néanmoins, il existe différents types d'éruption cutanée dans la dengue en fonction de la chronologie de l'évolution : le rash souvent précoce, le purpura pétéchial ou ecchymotique présent en phase critique lorsque les plaquettes chutent, et l'éruption souvent décrite comme « des îlots blancs dans une mer rouge » retrouvée plus tardivement en phase de convalescence.

Sur le plan biologique, différents paramètres ont été investigués pour tenter de prédire le risque d'évolution vers une dengue sévère : taux de plaquettes, leucocytes, hématoците, créatinine, urée, albumine, protides, transaminases, bilirubine, amylase, lipase, CRP, PCT, les lactates veineux (52,66,68,78–80).

Il est difficile de définir le seuil critique pour les plaquettes : inférieur à 45 G/L dans une l'étude réalisée en Nouvelle-Calédonie en 2003, inférieur à 75 G/L dans l'étude réalisée en Guyane, ou encore inférieur à 100 G/L dans le modèle prédictif proposé par Lee and al (52,68,78).

En Nouvelle Calédonie, l'expérience et les études réalisées dans le passé ont montré que le risque de saignement majeur était rare lorsque les plaquettes étaient supérieures à 10 G/L chez les adultes et à 30 G/L chez les enfants (critères d'hospitalisation selon l'algorithme utilisé en Nouvelle-Calédonie depuis 2012). Dans notre étude, différents seuils de thrombopénie ont été testés et le seuil à 30G/L semblait le plus discriminant (Figure 22).

Une étude prospective réalisée en 2009 en Martinique a montré que le risque de saignement était faible lorsque le taux de plaquettes était supérieur à 20 G/L. Les auteurs ne recommandent pas de transfusion de plaquettes préventive, celle-ci est proposée en cas de thrombopénie inférieure à 5 G/L avec saignements mineurs (seuil augmenté à 20 G/L pour les patients instables avec HTA mal contrôlée, AVC récent, TC ou chirurgie récente, traitement anticoagulant en cours) ou en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L avec saignements majeurs, (Annexe 2, (83).

Une autre étude prospective réalisée à Singapour a montré qu'il n'y avait pas de bénéfice des transfusions plaquettaires préventives quand les plaquettes étaient inférieures à 20 G/L par rapport à des soins de support (présence de saignements dans 21 % des cas transfusés contre 26 % des témoins), et que la transfusion de plaquettes exposait au risque d'effets indésirables secondaires (13 dont 3 graves: anaphylaxie, syndrome de détresse respiratoire aigüe, syndrome de surcharge) (84).

Le manque de corrélation entre la profondeur de la thrombopénie et la survenue de saignements sévères a été rapporté dans plusieurs études et la survenue d'une thrombopénie profonde n'est pas forcément associée à la survenue d'une dengue sévère (83,85,86).

Le seuil de transaminases supérieur à 10 fois la normale utilisé dans l'algorithme d'hospitalisation en Nouvelle-Calédonie s'est révélé être un paramètre significativement associé au risque de sévérité de dengue en 2017, à la fois en analyse univariée et multivariée.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre sérotype de dengue et sévérité comme dans de nombreuses études (24,25,87). Cependant, nous soulignons le surrisque (OR=4,7) de dengue sévère chez les patients ayant déjà été infecté par un virus hétérologue (théorie des anticorps facilitants d'Halstead (18)). Néanmoins, le résultat de la sérologie dengue IgG, qui n'est pas un test fait en routine, ne permettait pas d'améliorer la performance du modèle prédictif. Nous ne recommandons donc pas sa réalisation en pratique courante.

6. Les outils développés dans le cadre de ce travail

a) Le modèle prédictif

Ce modèle utilise des variables simples, disponibles à la prise en charge des patients (sexe, âge, antécédent d'HTA et éruption cutanée pour le modèle femmes, consommation d'alcool > 3 verres/j pour le modèle hommes, présence de saignements muqueux, plaquettes < 30 G/L, transaminases > 10N).

Il s'agit d'un outil d'aide pour guider la décision d'hospitalisation lorsqu'un médecin hésite à hospitaliser le patient et pour choisir un service d'hospitalisation adapté. Par exemple un patient à risque de dengue sévère aura sa place à l'unité « dengue » ou dans le service de soins intensifs, tandis qu'un patient non à risque pourra être hébergé dans un autre service en période épidémique lorsque l'hôpital est saturé. En aucun cas, ce modèle ne peut se substituer à l'évaluation du clinicien. Ce modèle est actuellement testé au cours de l'épidémie de 2018 (par le réseau sentinelle de Nouvelle-Calédonie, SOS médecins, 4 infectiologues du CHT, et la DASS).

Dans une étude réalisée à Taïwan en 2016, *Lee and al* proposent également deux modèles prédictifs, en fonction du jour de la prise en charge du patient. Un premier modèle qui permet d'évaluer le risque de dengue sévère chez les patients pris en charge dans les 4 premiers jours des symptômes. Il comprend 4 variables : âge supérieur ou égal à 65 ans (+1 point), présence d'un saignement mineur gastro-intestinal (+2), augmentation des leucocytes (+3) et plaquettes ≥ 100 G/L (-2). Les taux observés de dengue sévère pour les scores de risque de -2, -1, 0, 1 et 2 points étaient de 1 %, 5,6 %, 2,5 %, 19 % et 88 % respectivement. Ce modèle permettait une bonne discrimination entre les dengues non sévères et sévères avec une AUC de 0,848, une sensibilité de 70,3 % et une spécificité de 90,6 %. Un deuxième modèle évaluait le risque de dengue sévère chez les patients pris en charge après le 4^{ème} jour des symptômes. Ce modèle prenait en compte l'âge > 65 ans (+1 point) et l'augmentation des leucocytes (+2). Les taux observés de dengue sévère pour les scores de risque de 0, 1 et 2 points étaient de 0,85 %, 16,4 % et 66,7 % respectivement. Ce deuxième modèle avait une AUC de 0,859, une sensibilité de 80,3 % et une spécificité de 85,8 %.

Il existe d'autres propositions de modèles prédictifs de dengue sévère dans la littérature (79,80). Notre modèle et celui réalisé à Taïwan ont l'avantage de s'utiliser facilement en préhospitalier.

b) Le bilan d'entrée et la prise en charge en hospitalisation

Nous avons paramétré des protocoles de prise en charge diagnostique et thérapeutique de la dengue avec l'aide du service informatique, sur le logiciel DxCare du CHT : un bilan d'entrée exhaustif et un modèle de prise en charge ; à utiliser lors de l'arrivée d'un patient aux urgences ou dans un service d'hospitalisation. Ceux-ci se présentent avec des cases à cocher pour permettre aux médecins de prescrire plus rapidement et d'éviter les oublis.

Typi	Prescription
B10	DENGUE (SÉRO OU PCR)
B10	NFS - NFP
B10	IONO SANG + RA + UREE + CREAT
B10	CALCIUM (CALCEMIE)
B10	GLUCOSE
B10	ALBUMINE
B10	BILAN HÉPATIQUE (TRANSA, GGT, PAL, BILT, BILD)
B10	LIPASE
B10	CPK
B10	CRP
B10	TP/INR + TCK + FIB
B10	BETA HCG
SNS	BANDELETTE URINAIRE (BU)
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI FIEVRE *****
B10	HEMOCULTURES ADULTES (2 FLAÇONS)
B10	HEMOCULTURES PEDIATRIQUES (1 FLAÇON)
B10	ECBU
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI VOYAGE AU VANUATU OU ZONE À RISQUE *****
B10	PALUDISME (RECHERCHE DE PLASMODIUM - FROTTI SANGUIN)
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI SIGNES EVOQUEURS *****
B10	LEPTOSPIROSE (SÉRO OU PCR)
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI SIGNES D'ALERTE OU SEVERITE *****
B10	LACTATE VEINEUX
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI SAIGNEMENTS +/- PLAQUETTES <50G/L +/- TROUBLES COAG +/- ANTIAGREGANTS, ANTICOAGULANTS *****
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI CYTOLYSE > 1000 *****
B10	HÉPATITE A : AC TOTAUX IGG + IGM (AVANT VACCINATION = CONTRÔLE DE L'IMMUNITÉ)
B10	HÉPATITE B : AG HBS, AC ANTI HBS, AC ANTI HBC (SÉROLOGIE VHB 1ERE INTENTION)
B10	HÉPATITE C : SÉROLOGIE VHC (DÉPISTAGE)
B10	HÉPATITE C : DÉTECTION QUALITATIVE DE L'ARN
B10	EBV (VIRUS D'EPSTEIN BARR = MONONUCLÉOSE INFECTIEUSES) SÉROLOGIE
B10	CMV SÉROLOGIE (IGM +IGG) CYTOMÉGALOVIRUS
B10	VIIH SÉROLOGIE (DÉPISTAGE)
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI SUSPICION SURDOSAGE PARACETAMOL ET/OU CYTOLYSE >10N *****
B10	PARACÉTAMOLÉMIE
SNS	<input type="checkbox"/> ***** SI SUSPICION CIVD *****
B10	D DIMERES
B10	COMPLEXES SOLUBLES (N: < À 6 µG /ML)

Photographie 5 : Bilan d'entrée protocolisé pour un patient suspect de dengue sur le logiciel DxCare

Typi	Prescription
SNS	FC + TA + TEMP (T°) + FR + SAT (SPO2)
SNS	DOULEUR : EVALUATION (EVA)
SNS	SAIGNEMENTS : SURVEILLANCE
SNS	GLYCEMIE X3 (PRE-PRANDIAL)
SNS	GLYCEMIE X6 (PRE+POST-PRANDIAL)
SNS	DT/ RÉGIME NORMAL
SNS	DT/ RÉGIME DIABÉTIQUE (PAS DE COLLATION GLUCIDIQUE)
SNS	ISOLEMENT ARBOVIROSE
SNS	EKG
PRF	<input type="checkbox"/> TOPALGIC Perfusion IV
PRF	<input type="checkbox"/> ACUPAN Perfusion IV
PRF	<input type="checkbox"/> PRIMPERAN Perfusion IV (NaCl 0.9% exclusif)
PRF	<input type="checkbox"/> NaCl 0.9% 500ml sur 15' si hypotension
PRF	NaCl 0.9% 2000ml/j + 2g KCL
PRF	NaCl 0.9% 3000 ml/j + 4 g de KCL
SNS	***** SI CYTOLYSE > 1000 U/ML + TP < 50% *****
PRF	<input type="checkbox"/> NAC (=HIDONAC) Perfusion IV Dose de charge H0 150 mg/kg
PRF	<input type="checkbox"/> NAC (=HIDONAC) Perfusion IV Entretien H1 à H4 50 mg/kg
PRF	<input type="checkbox"/> NAC (=HIDONAC) Perfusion IV Entretien H5 à H24 6,25 mg/kg/h
PRF	<input type="checkbox"/> NAC (=HIDONAC) Perfusion IV Entretien J2, J3

Photographie 6 : Prise en charge type pour un patient hospitalisé pour dengue sur le logiciel DxCare

c) Fiche d'informations pour les patients atteints ou suspects de dengue et non hospitalisés

Pour les patients pris en charge en ville ou passés aux urgences sans critères d'hospitalisation, nous proposons une fiche de conseils à suivre à domicile. Nous nous sommes aidés du modèle proposé dans le guide OMS et l'avons adapté à la population de Nouvelle-Calédonie :

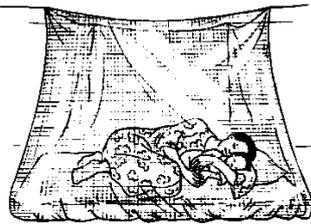
Fiche de conseils à domicile pour la dengue

Votre médecin vous a diagnostiqué une dengue.
Il s'agit d'une maladie virale transmise par les piqûres de moustique.



Que devez-vous faire ?

- Repos
- Boire abondamment au moins 2L par jour (eau, jus de fruits, bouillons, lait de coco, ou si votre médecin vous l'a prescrit : un soluté de réhydratation oral).
- Prendre du paracétamol si vous en ressentez le besoin (fièvre ou douleurs importantes) sans dépasser 3 g par jour pour les adultes ; 10 mg/kg/dose 3 à 4 fois par jour pour les enfants)
- Prendre les autres traitements prescrits par votre médecin en cas de nausées, vomissements ou diarrhées.
- Pour éviter de propager l'infection vous devez vous protéger, ainsi que votre entourage, des piqûres de moustiques. Vous pouvez utiliser des moustiquaires, porter des vêtements longs, et appliquer des répulsifs régulièrement dans la journée. Pour éloigner les moustiques vous pouvez également utiliser des tortillons, des prises diffuseurs, mettre la climatisation ou des ventilateurs en marche.
- Rechercher les gîtes larvaires des moustiques dans la maison et aux alentours et les éliminer.
- Aller faire les prises de sang au laboratoire pour surveiller votre bilan (entre le 4^{ème} et 6^{ème} jour des symptômes).



Que faut-il éviter ?

- Ne pas prendre d'aspirine (acide acétylsalicylique : Aspegic®, Kardegic®), d'anti-inflammatoire (type ibuprofène, ketoprofène...), des corticoïdes ou des anti-coagulants. Si vous prenez déjà ce type de médicaments, consultez votre médecin.
- Les antibiotiques ne sont pas nécessaires !



Dans la majorité des cas il s'agit d'une infection sans gravité mais certaines formes peuvent être sévères, il faut donc être vigilant et consulter un médecin si l'un des signes ou symptômes décrits ci-dessous apparaît ; ce sont des signes d'alerte indiquant un danger :

- Saignements :
 - Taches ou plaques rougeâtres sur la peau
 - Saignement du nez ou des gencives
 - Vomissements contenant du sang
 - Selles noirâtres
 - Règles anormalement abondantes/saignements vaginaux
- Vomissements fréquents ou incapacité à boire
- Douleurs abdominales importantes
- Somnolence, confusion mentale, convulsions ou trouble du comportement
- Mains et pieds froids, pâles ou moites
- Respiration difficile
- Vertiges en position debout
- Absence d'urines pendant 8 heures



Figure 44 : Fiche de conseils destinées aux patients non hospitalisés

d) Fiche d'information pour les médecins et professionnels de santé (carte mentale)

De nombreux médecins exerçant en Nouvelle-Calédonie arrivent sur le territoire depuis la métropole et ne connaissent pas bien la dengue. Nous avons ainsi synthétisé sur une carte mentale les points clés de cette maladie, les points de surveillance clinique et biologique et les indications d'hospitalisation.

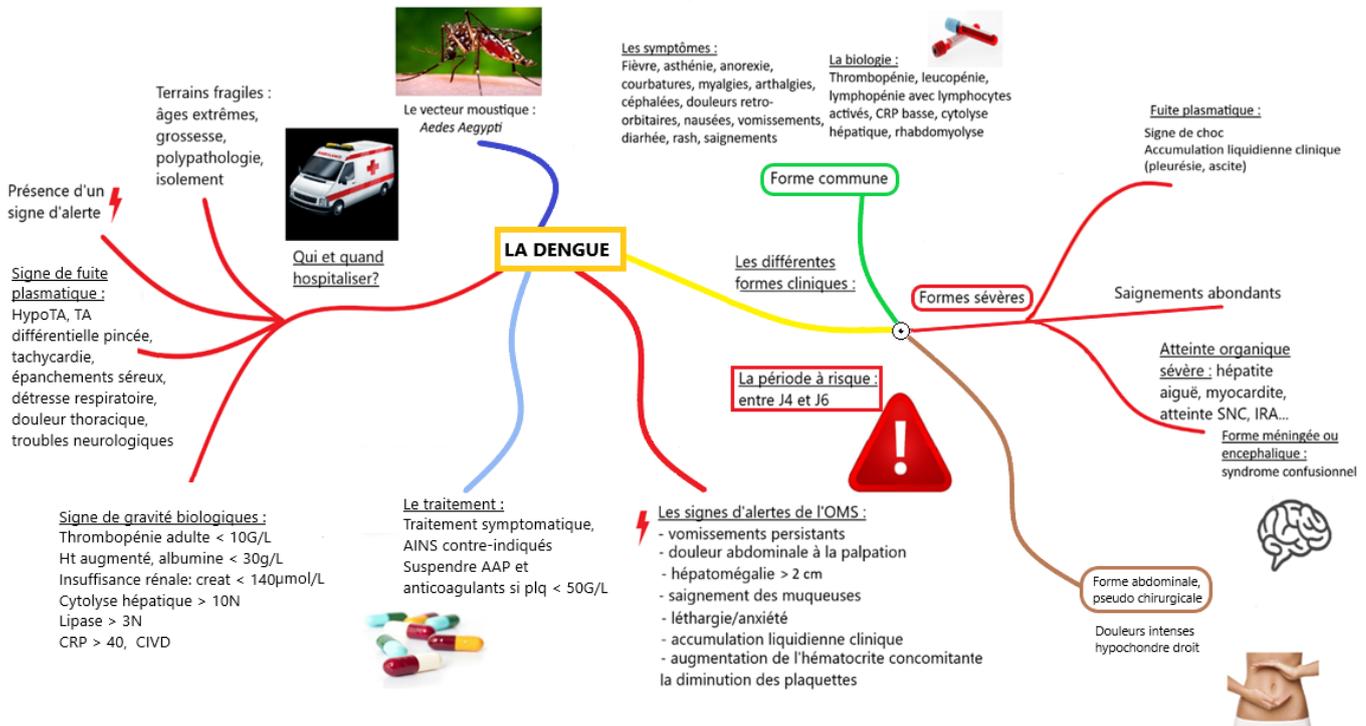


Figure 45 : Carte mentale destinée aux médecins de Nouvelle-Calédonie

f) Notre participation à d'autres études en cours

Lors de l'épidémie de 2017, plusieurs projets d'études sur la dengue ont été mis en place (collaborations CHT, DASS, Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie, Institut de Recherche pour le Développement de Nouméa, Institut Pasteur Paris). Afin de faciliter le travail de chacun, nous avons partagé les données de notre étude.

Ainsi, une étude a analysé l'algorithme d'hospitalisation (Annexe 4) proposé par le CHT afin d'évaluer son utilisation par les médecins et son impact éventuel sur le profil des patients hospitalisés.

Une étude est également en cours pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement intraveineux par N-acétyl cystéine dans les atteintes hépatiques sévères liées à la dengue.

Enfin, l'étude Arbovirtues – dengue sévérité, dirigée par l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a pour but d'étudier les caractéristiques des virus de dengue impliqués dans l'épidémie de 2017 et de les comparer aux souches virales ayant circulé dans le passé (séquençage génomes complets, phylogénie, analyse de la variabilité génétique intra-hôte, et du tropisme hépatocytaire).

Conclusion :

La dengue est une arbovirose devenue endémique en Nouvelle-Calédonie et responsable d'épidémies de plus en plus fréquentes. Notre travail montre que l'épidémie de 2017 était particulièrement sévère (11,5 % d'hospitalisation, 0,33 % de mortalité, dans notre étude : 78 % des patients avec signes d'alerte, 34 % des patients avec signes de sévérité). Les formes graves ne se limitent pas aux formes hémorragiques ou avec signes de choc, d'autres atteintes d'organes sévères peuvent survenir. De façon inattendue et pour le moment inexpliquée, nous avons observé une proportion élevée d'atteintes hépatiques avec transaminases > 1000 UI/L (14 %). Le sérotype 1 était majoritaire, même s'il existait une circulation importante du sérotype 2 et quelques cas de sérotype 3. Le sérotype 2 est devenu prédominant en fin d'épidémie 2017, et il est majoritaire au cours de la nouvelle épidémie en 2018.

Nous avons pu décrire la population à risque, et déterminer un certain nombre de facteurs de risque de dengue sévère (HTA et éruption cutanée chez les femmes, consommation d'alcool chez les hommes, saignement des muqueuses, plaquettes < 30G/L, transaminases >10N). Nous avons mis au point des modèles prédictifs de sévérité (modèle femmes et modèle hommes) dans le but d'aider les médecins préhospitaliers (généralistes, urgentistes, SOS médecins) à prendre la décision d'hospitalisation lorsque le recours au logigramme n'était pas suffisant, et dans le but de guider l'orientation intra-hospitalière des patients. En accord avec la théorie d'Halstead des anticorps facilitants (18), nous avons observé un surrisque de dengue sévère chez les patients infectés par un virus de dengue hétérologue dans le passé (OR=4,7). Néanmoins, le résultat de la sérologie dengue IgG (dengue primaire si négative, dengue secondaire si positive) ne permettait pas d'améliorer la performance du modèle prédictif.

Cette étude aura permis de constituer une base de données détaillée et valide comprenant un échantillon important de patients et de nombreuses variables. L'analyse complémentaire d'une cohorte de patients non hospitalisés et des données biologiques devrait permettre de proposer un nouvel algorithme d'hospitalisation, incluant des seuils de risque biologiques plus adaptés.

La dengue est une maladie émergente qui pourrait, du fait du réchauffement climatique, concerner deux milliards de personnes d'ici 2080 selon l'OMS (88). Il apparaît donc nécessaire de poursuivre les recherches, à la fois dans le domaine de la lutte antivectorielle (utilisation de la bactérie *Wolbachia* prochainement en Nouvelle-Calédonie) ou dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de dengue sévère (étude Arbovirtues).

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Dengue et dengue sévère [internet]. [Consulté le 13 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>
2. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(8):e1760.
3. Institut national de Veille Sanitaire. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2017 [internet]. [Consulté le 25 déc 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya/Donnees-epidemiologiques/France-metropolitaine/Chikungunya-dengue-et-zika-Donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-France-metropolitaine-en-2017>
4. Institut national de Veille Sanitaire. Dengue [internet]. [Consulté le 25 déc 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Points-sur-les-connaissances>
5. Rosen L, Rozeboom LE, Sweet BH, Sabin AB. The Transmission of Dengue by *Aedes Polynesiensis* Marks. *Am J Trop Med Hyg*. 1 sept 1954;3(5):878-82.
6. Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Les moustiques et la dengue [internet]. [Consulté le 25 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue>
7. Institut Louis Malardé. La dengue [internet]. [Consulté le 26 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.ilm.pf/infodengue>
8. Wiwanitkit V. Unusual mode of transmission of dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:051-4.
9. Arragain L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon J-P, Huguon E, et al. Vertical Transmission of Dengue Virus in the Peripartum Period and Viral Kinetics in Newborns and Breast Milk: New Data. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 24 nov 2017;6(4):324-31.
10. Chien Y-W, Shu Y-C, Chuang K-T, Yeh C-Y, Ko W-C, Ko N-Y, et al. High estimated prevalence of asymptomatic dengue viremia in blood donors during a dengue epidemic in southern Taiwan 2015. *Transfusion*. Nov 2017;57(11):2649-56.
11. Barthel A, Gourinat A-C, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast Milk as a Possible Route of Vertical Transmission of Dengue Virus? *Clin Infect Dis*. 1 août 2013;57(3):415-7.
12. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 avr 2013;496(7446):504-7.
13. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Mapotoeke M, et al. Seroprevalence of Dengue and Chikungunya Virus Antibodies, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis*. Mars 2018;24(3):558-61.

14. Grange L, Simon-Loriere E, Sakuntabhai A, Gresh L, Paul R, Harris E. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections. *Front Immunol.* 2014;5:280.
15. Organisation mondiale de la Santé. Guide pour la prise en charge clinique de la dengue [internet]. 2013 [Consulté le 12 janv 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85736/1/9789242504712_fre.pdf?ua=1
16. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
17. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. Rev. and expanded. ed. New Delhi, India: World Health Organization Regional Office for South-East Asia; 2011.
18. Halstead SB. Dengue. *The Lancet.* 10 nov 2007;370(9599):1644-52.
19. Halstead SB. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns.. *Microbiol Spectr.* 12 déc 2014;2(6).
20. Borgherini G. Conduite à tenir en cas de patient suspect de dengue [internet]. [Consulté le 30 déc 2017]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/30182648-Conduite-a-tenir-en-cas-de-patient-suspect-de-dengue-gianandrea-borgherini-service-de-maladies-infectieuses-chu-saint-pierre.html>
21. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Vázquez S, Halstead SB. Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* Avr 2002;11(4):223-7.
22. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol.* Nov 1984;120(5):653-69.
23. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Santos M, et al. Dengue haemorrhagic fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984;78(2):239-41.
24. Rocha BAM, Guilarde AO, Argolo AFLT, Tassara MP, da Silveira LA, Junqueira IC, et al. Dengue-specific serotype related to clinical severity during the 2012/2013 epidemic in centre of Brazil. *Infect Dis Poverty.* 2 août 2017;6(1):116.
25. Rosen L. Comments on the epidemiology, pathogenesis and control of dengue. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* 1999;59(4 Pt 2):495-8.
26. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology.* 14 avr 1997;230(2):244-51.
27. Murgue B, Cassar O, Roche C, Deparis X. Pathogenèse de la dengue: l'empereur est toujours nu! *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2004;34(Supplement 1):S31-3.

28. Ty Hang V, Minh Nguyet N, The Trung D, Tricou V, Yoksan S, Minh Dung N, et al. Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 20 janv 2009;3(1):e360.
29. Goindin D, Delannay C, Gelasse A, Ramdini C, Gaude T, Faucon F, et al. Levels of insecticide resistance to deltamethrin, malathion, and temephos, and associated mechanisms in *Aedes aegypti* mosquitoes from the Guadeloupe and Saint Martin islands (French West Indies). *Infect Dis Poverty*. 10 févr 2017;6:38.
30. Massonnet-Bruneel B, Corre-Catelin N, Lacroix R, Lees RS, Hoang KP, Nimmo D, et al. Fitness of transgenic mosquito *Aedes aegypti* males carrying a dominant lethal genetic system. *PLoS One*. 14 mai 2013;8(5):e62711.
31. Paes de Andrade P, Aragão FJL, Colli W, Dellagostin OA, Finardi-Filho F, Hirata MH, et al. Use of transgenic *Aedes aegypti* in Brazil: risk perception and assessment. *Bull World Health Organ*. 1 oct 2016;94(10):766-71.
32. Iturbe-Ormaetxe I, Walker T, O' Neill SL. Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. *EMBO Rep*. Juin 2011;12(6):508-18.
33. Institut Pasteur en Nouvelle-Calédonie. Une bactérie pour éradiquer la dengue en Nouvelle-Calédonie [internet]. 2017 [Consulté le 23 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/bacterie-eradiquer-dengue-nouvelle-caledonie>
34. Organisation Mondiale de la Santé. Questions-réponses sur les vaccins contre la dengue [internet]. [Consulté le 19 janv 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/fr/
35. Organisation Mondiale de la Santé. Mise à jour sur le vaccin contre la dengue [internet]. [Consulté le 19 janv 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/dengue/Jul_2016_dengue_vaccine_update/fr/
36. Le Monde. Les Philippines suspendent une large campagne de vaccination contre la dengue [internet]. 3 déc 2017 [Consulté le 19 janv 2018]. Disponible sur: http://www.lemonde.fr/sante/article/2017/12/03/les-philippines-suspendent-une-large-campagne-de-vaccination-contre-la-dengue_5223956_1651302.html
37. Haut Conseil à la Santé Publique. Avis relatif à un accès précoce avant l'AMM du vaccin contre la dengue dans les Territoires français d'Amérique (TFA). 7 oct 2016;11.
38. Ministère des Outre-Mer. Nouvelle-Calédonie [internet]. Service d'Information du Gouvernement. 2016 [Consulté le 26 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.outre-mer.gouv.fr/nouvelle-caledonie-geographie>
39. Descloux E, Mangeas M, Menkes CE, Lengaigne M, Leroy A, Tehei T, et al. Climate-Based Models for Understanding and Forecasting Dengue Epidemics. *PLoS Negl Trop Dis*. 14 févr 2012;6(2): e1470.

40. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Recensement de la population en Nouvelle-Calédonie en 2014 [internet]. [Consulté le 26 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1560282>
41. Le Tenneur A, Bouilliez M. Nos patrimoines : l'histoire de l'arrivée de la dengue [internet]. Nouvelle Calédonie 1ère; 2017 [Consulté le 20 janv 2018]. Disponible sur: <https://la1ere.francetvinfo.fr/nouvellecaledonie/emissions/nos-patrimoines/nos-patrimoines-histoire-dengue-5-mars-2017-455695.html>
42. Nujum ZT, Thomas A, Vijayakumar K, Nair RR, Pillai MR, Indu PS, et al. Comparative performance of the probable case definitions of dengue by WHO (2009) and the WHO-SEAR expert group (2011). *Pathog Glob Health*. 1 mars 2014;108(2):103-10.
43. Lefevre R. Analyse descriptive de la prise en charge des patients atteints de dengue en Nouvelle-Calédonie. Thèse pour le diplôme de docteur en médecine; 2010.
44. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India*. Févr 1999;47(2):203-4.
45. Norlijah O, Khamisah AN, Kamarul A, Paeds M, Mangalam S. Repeated tourniquet testing as a diagnostic tool in dengue infection. *Med J Malaysia*. Mars 2006;61(1):22-7.
46. Cao XTP, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TTH, Ta TTM, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health TM IH*. Févr 2002;7(2):125-32.
47. Aragon TJ, Fay MP, Wollschlaeger D, Omidpanah A. Epitools: Epidemiology Tools [internet]. 2017 [Consulté le 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=epitools>
48. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2016 [Consulté le 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://cran.r-project.org/doc/manuals/r-release/fullrefman.pdf>
49. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12(1):77.
50. Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle Calédonie. L'alcool et vos patients [internet]. [Consulté le 24 janv 2018]. Disponible sur: www.ass.nc/lespace-professionnel/addictologie/alcoologie/l'alcool-et-vos-patients
51. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. Mars 2012;2(1):1.
52. Bouldouyre M, Baumann F, Berlioz-Arthaud A, Chungue E, Lacassin F. Factors of severity at admission during an epidemic of dengue 1 in New Caledonia (South Pacific) in 2003. *Scand J Infect Dis*. Janv 2006;(38):675-681.
53. Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie. Etat de santé - la dengue. Situation sanitaire en Nouvelle Calédonie; 2009.

54. Bertholat E. Epidémiologie de la dengue dans les DOM-TOM, exemple des épidémies de Nouvelle Calédonie en 2013 et 2014. Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie; 2015.
55. Samanta J, Sharma V. Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases WJCC*. 16 févr 2015;3(2):125-31.
56. Lee LK, Gan VC, Lee VJ, Tan AS, Leo YS, Lye DC. Clinical relevance and discriminatory value of elevated liver aminotransferase levels for dengue severity. *PLoS Negl Trop Dis*. 5 juin 2012;6(6):e1676.
57. Kuo CH, Tai DI, Chang-Chien CS, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*. Sept 1992;47(3):265-70.
58. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol*. Août 1997;148(4):273-7.
59. Trung DT, Thao LTT, Hien TT, Hung NT, Vinh NN, Hien PTD, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 5 oct 2010;83(4):774-80.
60. Singh L, Singh A, Agarwal M, Mishra S. Is dengue emerging as important cause of acute liver failure in endemic regions? *World J Clin Cases*. 16 juill 2017;5(7):303-6.
61. Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. *Virchows Arch Int J Pathol*. Févr 2001;438(2):107-15.
62. Kye Mon K, Nontprasert A, Kittittrakul C, Tangkijvanich P, Leowattana W, Poovorawan K. Incidence and clinical outcome of acute liver failure caused by dengue in a hospital for tropical diseases, Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 7 déc 2016;95(6):1338-44.
63. Tang Y, Kou Z, Tang X, Zhang F, Yao X, Liu S, et al. Unique impacts of HBV co-infection on clinical and laboratory findings in a recent dengue outbreak in China. *Am J Trop Med Hyg*. Août 2008;79(2):154-8.
64. Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1641.
65. Pang J, Hsu JP, Yeo TW, Leo YS, Lye DC. Diabetes, cardiac disorders and asthma as risk factors for severe organ involvement among adult dengue patients: A matched case-control study. *Sci Rep*. Mars 2017;7:39872.
66. Amâncio FF, Heringer TP, Oliveira C da CHB de, Fassy LB, Carvalho FB de, Oliveira DP, et al. Clinical profiles and factors associated with death in adults with dengue admitted to intensive care units, Minas Gerais, Brazil. *Jin X, éditeur. PLoS One*. 19 juin 2015;10(6):e0129046.
67. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP. Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic. *J Microbiol Immunol Infect*. Avr 2006;39(2):121-9.

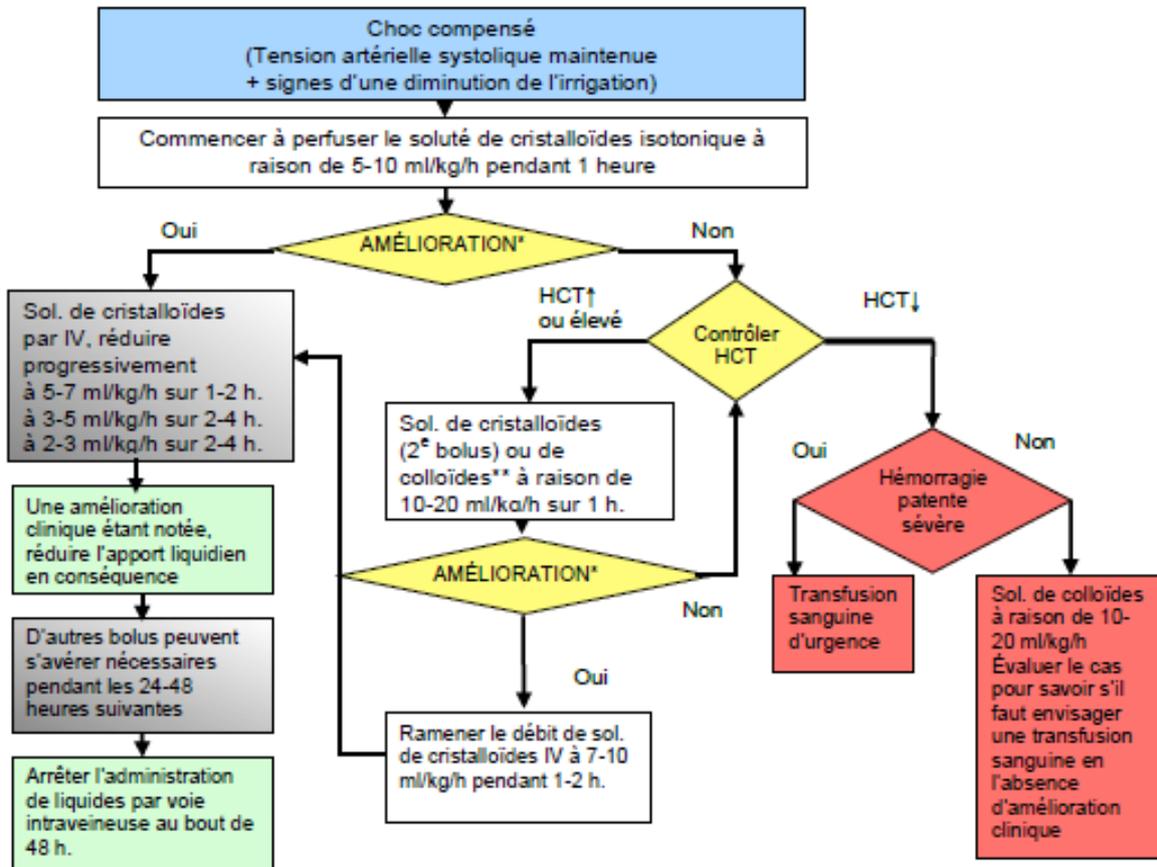
68. Lee IK, Liu JW, Chen YH, Chen YC, Tsai CY, Huang SY, et al. Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients. *PLoS One*. 3 mai 2016;11(5):e0154772.
69. Hsu JC, Hsieh CL, Lu CY. Trend and geographic analysis of the prevalence of dengue in Taiwan, 2010-2015. *Int J Infect Dis*. Janv 2017;54:43-9.
70. Hsieh CC, Cia CT, Lee JC, Sung JM, Lee NY, Chen PL, et al. A cohort study of adult patients with severe dengue in Taiwanese intensive care units: the elderly and APTT prolongation matter for prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. Janv 2017;11(1):e0005270.
71. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, et al. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. Déc 2005;73(6):1063-70.
72. Teurlai M, Menkès CE, Cavarero V, Degallier N, Descloux E, Grangeon J-P, et al. Socio-economic and climate factors associated with dengue fever spatial heterogeneity: a worked example in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 1 déc 2015;9(12):e000042.
73. Figueiredo MAA, Rodrigues LC, Barreto ML, Lima JWO, Costa MCN, Morato V, et al. Allergies and diabetes as risk factors for dengue hemorrhagic fever: results of a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 1 juin 2010;4(6):e699.
74. Teixeira MG, Paixão ES, Costa M da CN, Cunha RV, Pamplona L, Dias JP, et al. Arterial hypertension and skin allergy are risk factors for progression from dengue to dengue hemorrhagic fever: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis*. Mai 2015;9(5):e0003812.
75. Zulkipli MS, Dahlui M, Jamil N, Peramalah D, Wai VHC, Bulgiba A, et al. The association between obesity and dengue severity among pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 7 févr 2018;12(2):e0006263.
76. Corsenac P, Roth A, Rouchon B, Hoy D. Prévalences du surpoids et de l'obésité chez l'adulte en Nouvelle-Calédonie : résultats du Baromètre santé 2010. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;(11-12):190-9.
77. Cadranel JF, Seddik M, Loric S, Jeanne S. Statines : quelle hépatotoxicité et quelle surveillance? [internet]. 6 mai 2009 [Consulté le 15 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/212154>
78. Flamand C, Fritzell C, Prince C, Abboud P, Ardillon V, Carvalho L, et al. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PloS One*. 2017;12(2):e0172267.
79. Thanachartwet V, Desakorn V, Sahassananda D, Jittmittraphap A, Oer-Aremitr N, Osothsomboon S, et al. Serum procalcitonin and peripheral venous lactate for predicting dengue shock and/or organ failure: a prospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis*. Août 2016;10(8):e0004961.
80. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VVC, Nguyen TH, Ha MT, Ta VT, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2017;64(5):656-63.

81. Leo YS, Thein TL, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Narayanan RL, et al. Confirmed adult dengue deaths in Singapore: 5-year multi-center retrospective study. *BMC Infect Dis.* 12 mai 2011;11:123.
82. Basurko C, Alvarez EC, Djossou F, Ardillon V, Demar M, Villeneuve C, et al. The predictive value of a maculopapular rash in children hospitalized for dengue fever in Cayenne, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 déc 2012;106(12):773-5.
83. Thomas L, Kaidomar S, Kerob-Bauchet B, Moravie V, Brouste Y, King JP, et al. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients. *Transfusion.* 1 juill 2009;49(7):1400-11.
84. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *Lancet Lond Engl.* 22 2017;389(10079):1611-8.
85. Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Sonker A, Pandey P, et al. Transfusion support to dengue patients in a hospital based blood transfusion service in north India. *Transfus Apher Sci.* 1 déc 2006;35(3):239-44.
86. Lum LCS, Goh AYT, Keong Chan PW, El-Amin A-LM, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* 1 mai 2002;140(5):629-31.
87. Yung CF, Lee KS, Thein TL, Tan LK, Gan VC, Wong JGX, et al. Dengue serotype-specific differences in clinical manifestation, laboratory parameters and risk of severe disease in adults, singapore. *Am J Trop Med Hyg.* mai 2015;92(5):999-1005.
88. Organisation Mondiale de la Santé. Changement climatique et santé [internet]. [Consulté le 17 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>

Annexes

Annexe 1 : Algorithme de prise en charge du remplissage

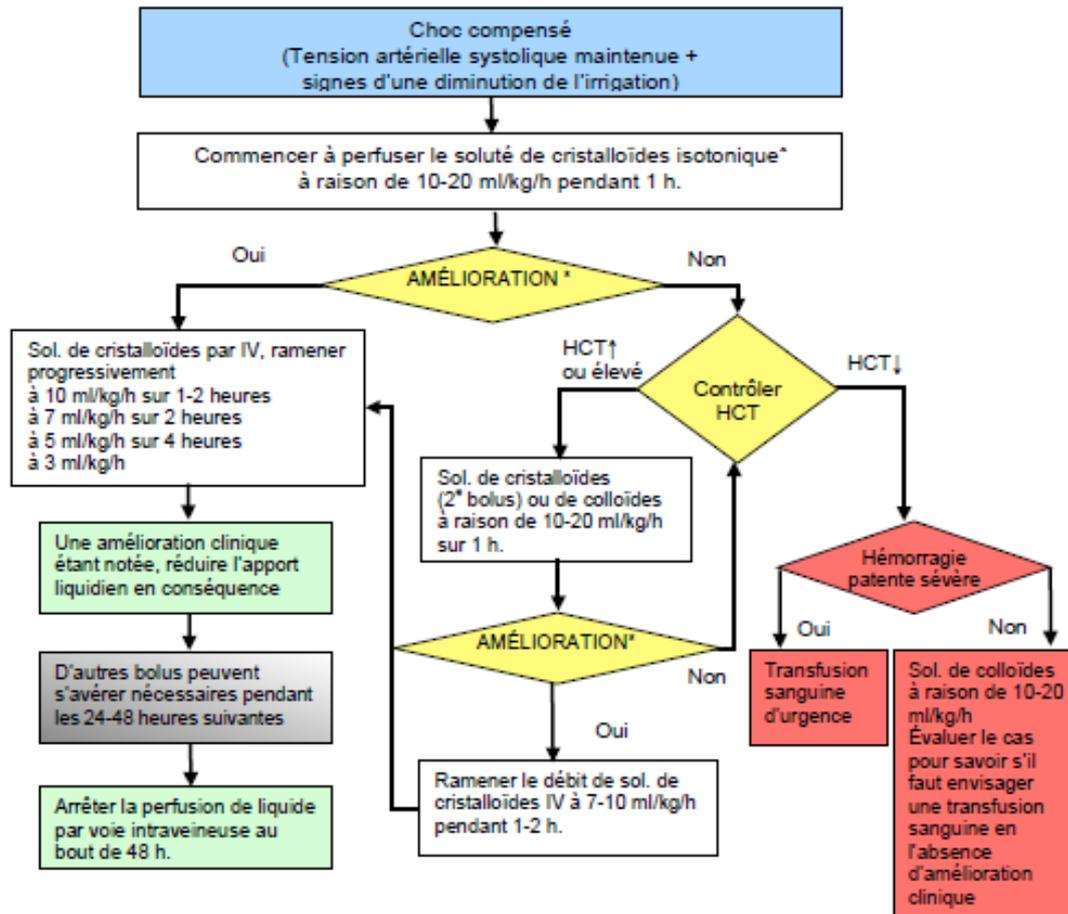
En cas de choc compensé : patients adultes



* Réévaluer l'état clinique du patient, les signes vitaux, l'amplitude des pulsations, le temps de remplissage capillaire et la température des extrémités.

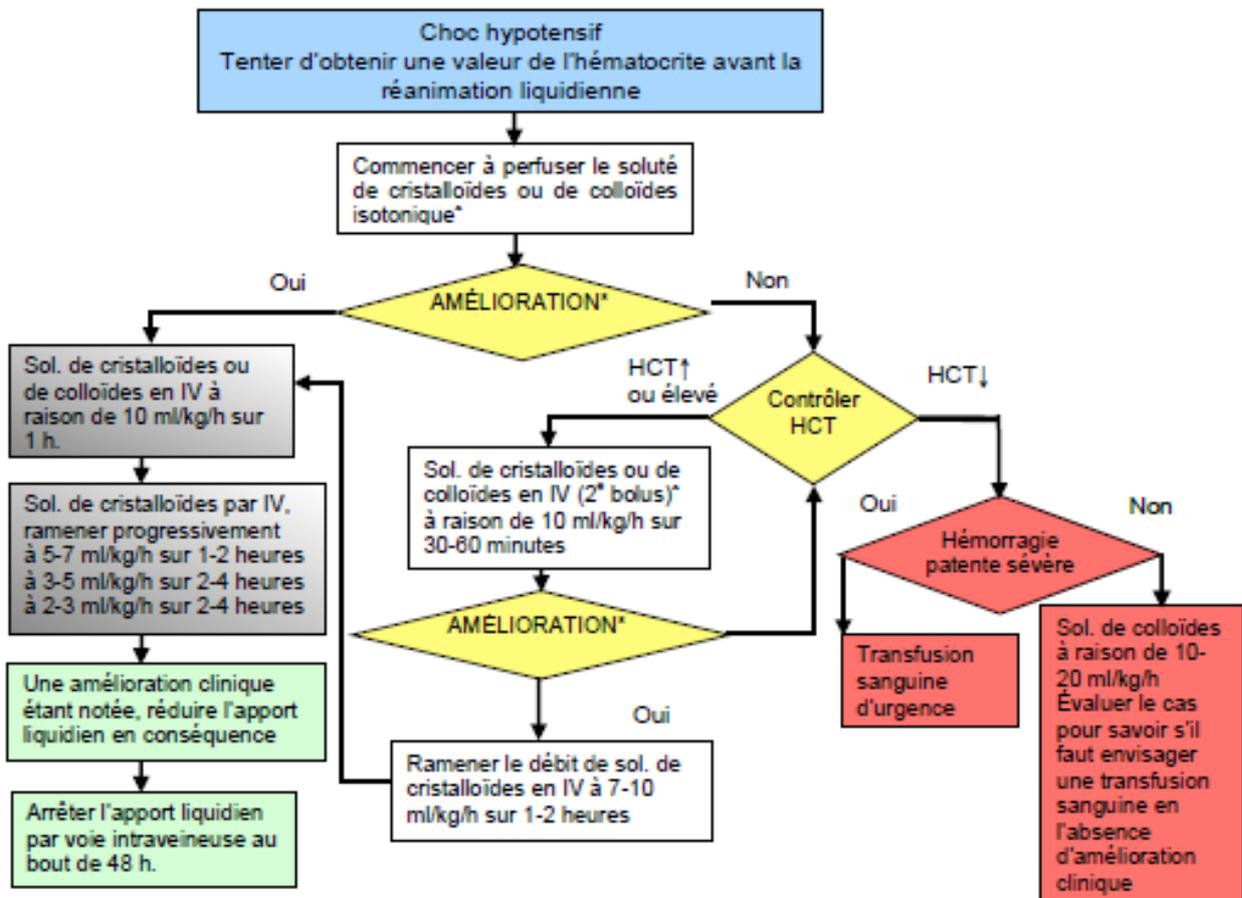
** Il est préférable d'administrer un soluté de colloïdes si le patient a déjà reçu antérieurement des bolus de cristalloïdes.
IV = intraveineux, HCT = hémocrite, ↑ = en augmentation ↓ = en diminution.

En cas de choc compensé : patients pédiatriques



* Il est préférable d'administrer un soluté de colloïdes si le patient a déjà reçu antérieurement des bolus de cristalloïdes.
 * Réévaluer l'état clinique du patient, les signes vitaux, l'amplitude des pulsations, le temps de remplissage capillaire et la température des extrémités.
 IV = intraveineux, HCT = hématoците, ↑ = en augmentation ↓ = en diminution.

En cas de choc hypotensif : patients pédiatriques et adultes.

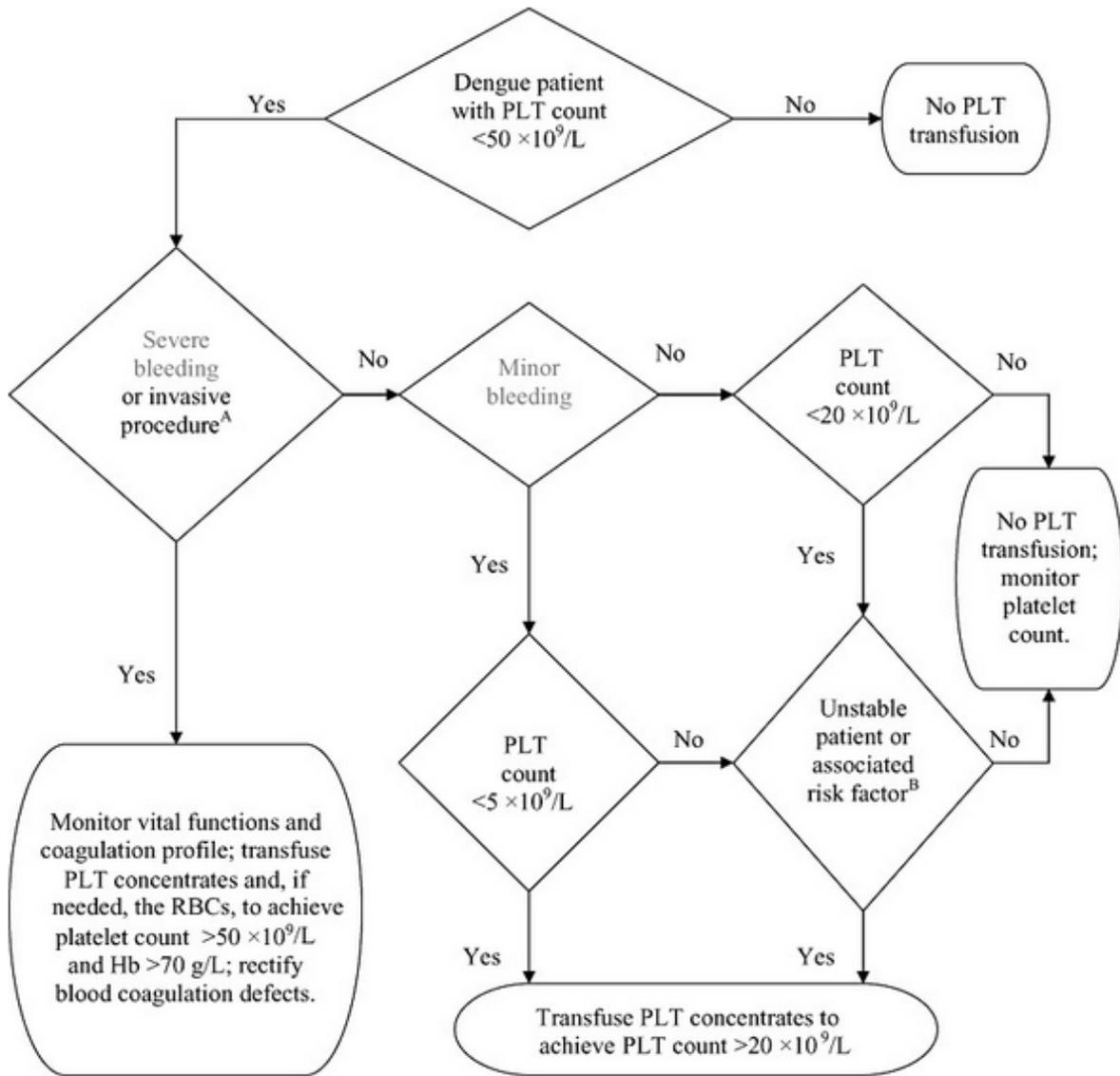


* Il est préférable d'administrer un soluté de colloïdes si le patient a déjà reçu antérieurement des bolus de cristalloïdes.

* Réévaluer l'état clinique du patient, les signes vitaux, l'amplitude des pulsations, le temps de remplissage capillaire et la température des extrémités.

IV = intraveineux, HCT = hématocrite, ↑ = en augmentation ↓ = en diminution.

Annexe 2 : Algorithme décisionnel pour la transfusion de plaquettes (83)



Annexe 3 : Fiche de déclaration obligatoire



Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Établissement / service : _____ Adresse : _____ Tél/Fax : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom : _____ Établissement / service : _____ Adresse : _____ Tél/Fax : _____ Signature : _____	 DASS Direction des Affaires Sanitaires et Sociales Arboviroses* (Dengue, chikungunya, Zika,...) <small>*: Maladies infectieuses virales ayant pour vecteur les arthropodes hématophages</small>
---	--	--

IMPORTANT : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié et sans délai au médecin inspecteur de la DASS-NC. Cette fiche peut être utilisée pour signaler tous les cas, y compris ceux sans prélèvement. Elle doit être complétée par le déclarant en fonction des informations dont il dispose au moment du signalement, et par la DASS-NC en fonction des données de l'enquête effectuée.

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance (jj/mm/aaaa) : _____

Adresse exacte du domicile : _____ Téléphone : _____

Quartier : _____ Tribu : _____ Code Postal Commune : _____ Date de notification : _____

LA MENTION D'UNE ADRESSE EST INDISPENSABLE POUR L'INITIATION RAPIDE DE LA LUTTE PERIFOCAL

Autres adresses exactes (professionnelle, scolaire,...) : _____

 Téléphone : _____

Contexte épidémiologique :

Voyage hors NC récent : Non Oui où ? _____

Date de retour : _____

Notion d'antécédents de Dengue : Non Oui Année : _____ Lieu : _____ Type : _____

Notion d'antécédent de Chikungunya : Non Oui Année : _____ Lieu : _____

Notion d'antécédent de Zika : Non Oui Année : _____ Lieu : _____

Clinique :

Date d'apparition des signes : _____ Fièvre : Non Oui Température en °C : _____

Autres signes présents

Début brutal Courbatures, myalgies Céphalées Douleurs articulaires Douleurs rétro-orbitaires

Nausées/vomissements Diarrhée Eruption cutanée Hyperhémie conjonctivale Oedèmes

Signes hémorragiques Précisez (purpura, épistaxis...) : _____

Signes de Choc Précisez (hypotension, pouls filant...) : _____

Autres symptômes (à préciser) : _____

Evolution : Guérison Oui Non Ne sait pas

Hospitalisation Oui Non Ne sait pas Si oui, date d'admission : _____

Date de sortie : _____

Décès Oui Non Ne sait pas Si oui, date du décès : _____

Prélèvements effectués (minimum 1 tube sec par maladie recherchée) : Oui Non

Date de prélèvement : _____ soit (J0 correspond au premier jour des signes cliniques)

Précisez : Prélèvement initial 2^{ème} prélèvement

CADRE À REMPLIR PAR LE LABORATOIRE

Analyses réalisées : Dengue (D) - Chikungunya (C) - Zika (Z) - Autres _____

Profil précoce : ARN Viral (RT-PCR) Résultat : Positif Négatif Douteux

Antigène NS1 strip (D) Résultat : Positif Négatif Douteux

Antigène NS1 ELISA (D) Résultat : Positif Négatif Douteux

Profil tardif : IgM : IgG : Résultat : Positif Négatif Douteux

Hématologie : GB : _____ Plaq : _____ Hte : _____

Virus (D,C ou Z) Type (D1, 2, 3 ou 4) Non typé

Conclusion DASS-NC : cas suspect cas probable cas confirmé

Maladie à déclaration obligatoire (délibération 423 du 26 novembre 2008) - Cette fiche fait l'objet d'un traitement informatique automatisé déclaré à la CNIL.

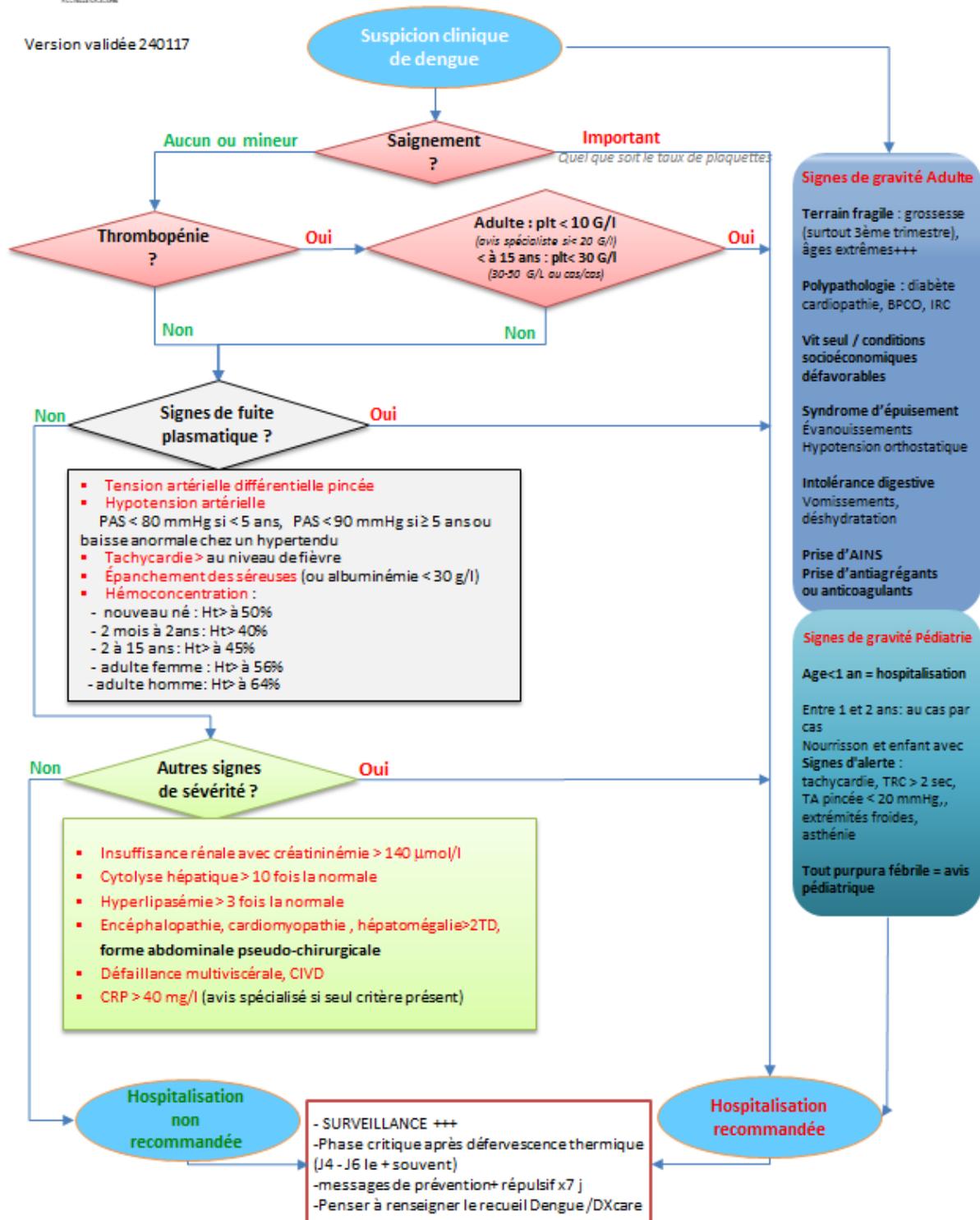
Conformément à la loi du 6 janvier 1978, le patient ou le médecin déclarant ont le droit d'accès et de rectification immédiat au fichier par demande directe au médecin inspecteur de la DASS-NC,

5 rue du Général Gallieni, BP N4 98851 NOUMEA Cedex. Fiche à transmettre au médecin inspecteur de la DASS-NC, 5 rue du Général Gallieni, BP N4 98851 NOUMEA Cedex - Tél : 24 37 00 - Fax: 24 37 14 /05 11 33 - Numéro vert. 05 11 03



Critères d'hospitalisation en cas de dengue

Version validée 240117



Annexe 5 : Recueil de données

CODE ANONYME <input type="text"/>	SEXE <input type="text"/>	
DDN <input type="text"/>	COMMUNE DE RESIDENCE <input type="text"/>	QUARTIER <input type="text"/>
MEDECIN TRAITANT <input type="text"/>	ORIGINE ETHNIQUE <input type="text"/>	MODE DE VIE <input type="text"/>

ATCD ET FACTEURS DE RISQUE

<input type="checkbox"/> GROSSESSE EN COURS	NOMBRE DE SA AU MOMENT DU DIAG DE DENGUE <input type="text"/>	IMC <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> CARDIOPATHIE	<input type="checkbox"/> IMMUNODEPRESSION	<input type="checkbox"/> DIABETE	<input type="checkbox"/> OBESITE (IMC>30 KG/M2)
<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> HEPATITE B	<input type="checkbox"/> INSUFFISANCE RENALE	<input type="checkbox"/> BPCO INSUFFISANCE RESPIRATOIRE
<input type="checkbox"/> DENGUE ANTERIEURE	<input type="checkbox"/> ZIKA ANTERIEUR		
DATE DENGUE ANTERIEURE <input type="text"/>	DATE ZIKA ANTERIEUR <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> CONSOMMATION D'ALCOOL (H>3VERRES/JOUR ET F >2 VERRES/JOUR)	<input type="checkbox"/> CONSOMMATION DE TABAC		
<input type="checkbox"/> CONSOMMATION DE CANNABIS	<input type="checkbox"/> CONSOMMATION DE KAVA		
AUTRES ATCD OU FACTEURS DE RISQUE <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> VOYAGE A RISQUE AVANT DENGUE		

TRAITEMENT DANS LES 7 JOURS

<input type="checkbox"/> PARACETANOL OU ASSOCIATION	QUANTITE EN G/24H <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> AINS
<input type="checkbox"/> SALICYLES	<input type="checkbox"/> CORTICOIDES	<input type="checkbox"/> AAF
<input type="checkbox"/> ANTI6[OTHERAPIE	<input type="checkbox"/> anticoagulants	
<input type="checkbox"/> PLANTES (MEDECINE TRADITIONNELLE)	AUTRES TRAITEMENTS <input type="text"/>	

PREMIERE CONSULTATION (DO)

DATE DE DEBUT DES SIGNES CLINIQUES <input type="text"/>	LIEU DE LA PREMIERE DO <input type="text"/>		
DATE DE CONSULTATION <input type="text"/>	FIEVRE <input type="text"/>		
	T° <input type="text"/> TA <input type="text"/> FC <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> COURBATURES MYALGIES	<input type="checkbox"/> ARTHRALGIES	<input type="checkbox"/> CEPHALEES	<input type="checkbox"/> DIARRHEE
<input type="checkbox"/> NAUSEES VOMISSEMENTS	<input type="checkbox"/> ERUPTION CUTANEE	<input type="checkbox"/> HYPERHEMIE CONJONCTIVALE	<input type="checkbox"/> OEDEMES
<input type="checkbox"/> GINGIVORRAGIE	<input type="checkbox"/> PURPURA	<input type="checkbox"/> EPISTAXIS	<input type="checkbox"/> HEMATURIE/SANG DANS LES SELLES
<input type="checkbox"/> DOULEURS RETRO ORBITAIRES	AUTRES SYMPTOMES <input type="text"/>		

Hb (g/dL) HEMATOCRITE (%)

PNN LYMPHOCYTES PLAQUETTES TP(%)

ALBUMINEMIE (g/L) PROTIDES UREE (mmol/L)

CREATINEMIE (micromol/L) ASAT (UI/L) ALAT (UI/L)

LIPASE (UI/L) CRP INITIALE

DATE DE LA PS POUR PCR + J

HOSPITALISATION

HOSPITALISATION DATE D'HOSPITALISATION SERVICE NB DE JOURS D'HOSPIT

TA HOSPIT FC HOSPIT TEMPERATURE HOSPIT

COURBATURES MYALGIES ARTHRALGIES CEPHALEES DJARRHEE

NAUSEES VOMISSEMENTS ERUPTION CUTANEE HYPERHEMIE CONJONCTIVALE OEDEMES

GINGIVORRAGIE PURPURA EPISTAXIS HEMATURIE/SANG DANS LES SELLES

DOULEURS RETRO ORBITAIRES

DOULEURS ABDOMINALES (PALPATION) VOMISSEMENTS PERSISTANTS ACCUMULATION LIQUIDIENNE CLIN

SAIGNEMENT MUQUEUSES LETHARGIE ANXIETE HEPATOMEGALIE >2TD AUGM HT + DIM PLQ

AUTRES SIGNES HOSPIT GRAVITE

J Hb (g/dL) HEMATOCRITE (%)

PNN LYMPHOCYTES PLAQUETTES TP(%)

ALBUMINEMIE (g/L) PROTIDES UREE (mmol/L)

CREATINEMIE (micromol/L) ASAT (UI/L) ALAT (UI/L)

LIPASE (UI/L)

- ATTEINTE OPH
 FORME HYPERALGIQUE
 PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE
 SURINFECTION BACTERIEE

SEVERITE

- INSUFFISANCE RENALE
 MYOCARDITE
 PERICARDETE
 HEPATITE AIGUE TAS >=1000
 HEPATITE FULMINANTE
 MENINGITE
 ENCEPHALITE
 THROMBOPENIE <10 000 AVEC SAIGNEMENT MINEUR
 SIGNES HEMORRAGIQUES MAJEURS
 CHOC
 AUTRES SIGNES SEVERES

SEVERITE

PRISE EN CHARGE

- PASSAGE EN REA J REA
 REMPLISSAGE VASCULAIRE
 TRAITEMENT PAR AMINES VASOPRESSIVES
 CGR
 CLP
 VENTILATION MECANIQUE
 HEMOFILTRATION
 TRANSFUSION
 NAC

- DECES
 DATE DECES
 J DECES
 CAUSE IMMEDIATE DE DECES

RESULTATS BIO COMPLEMENTAIRES

- SEROTYPE ACTUEL
 ZIKA BIO ANTERIEUR
 DATE ZIKA BIO ANTERIEUR
 DENGUE BIO ANTERIEURE
 DATE DENGUE BIO ANTERIEURE

VALEUR MINI ET MAXI

- | | | | | |
|---|--|---|--|----------------------------------|
| PLAQUETTES MINI
<input type="text"/> | Hb MINI
<input type="text"/> | HEMAT MINI
<input type="text"/> | HEMAT MAX
<input type="text"/> | |
| PNN MINI
<input type="text"/> | PNN MAX
<input type="text"/> | LYMPHO MINI
<input type="text"/> | LYMPHO MAX
<input type="text"/> | |
| ASAT MAX
<input type="text"/> | ALAT MAX
<input type="text"/> | UREE MAX (mmol/L)
<input type="text"/> | CREAT MAX
<input type="text"/> | |
| LIPASE MAX
<input type="text"/> | CRP MAX
<input type="text"/> | ALBUMINEMIE MINI
<input type="text"/> | PROTIDES MINI
<input type="text"/> | |
| TP MINI
<input type="text"/> | CALCEMIE CORRIGEE MINI
<input type="text"/> | CPK MAXI
<input type="text"/> | LACTATEMIE VEINEUSE MAXI
<input type="text"/> | PCT MAXI
<input type="text"/> |

COMMENTAIRES DOSSIER

Annexe 6 : Recueil des appels téléphoniques

NOM :

NOM de jeune fille :

Prénom :

DDN :

INFOS générales :

Adresse :

Numéro de téléphone :

Médecin traitant :

DATE PCR : «Date de prélèvement»

Refus de participer à l'étude

Avez-vous voyagé en dehors de Nouvelle-Calédonie dans les 15 jours précédant la dengue ?

Origine ethnique :

Mélanésienne Européenne Tahitienne Wallisienne-Futunienne

Vanuataise Indonésienne Asiatique Métisse : préciser.....

Autres : préciser.....

Mode de vie :

centre- ville

brousse

Tribu

Squatt

Corpulence :

Taille en cm:

Poids en kg:

IMC :

Obésité

Conclusion : Maigreux Normal Surpoids

Consommation :

Consommation d'alcool

Quotidienne

> 3 verres/jour

Hebdomadaire

Mensuel

Jamais

Consommation de tabac

+ de 1 paquet par jour

1 paquet pour 2 jours

1 paquet pour 4 jours

Roulés : 1 paquet en Jours

Jamais

Consommation de cannabis

- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuel
- jamais

Quelle quantité fumez-vous ?

- 1 à 2 joints par jour
- + de trois joints par jour
- 3 à 6 joints par semaine

Consommation de Kava

- Quotidienne
- Hebdomadaire
- Mensuel
- Jamais

Traitement dans les 7 jours précédents la dengue :

Paracétamol ou association

Est-ce que vous preniez du paracétamol ou association pendant votre dengue (7 jours avant et pendant) ? (doliprane, Co doliprane, Lama line ?...)

- Oui
- Non
- Ne sait plus

Quantité en G/24H :.....

Plantes (médecine traditionnelle) :

Avez-vous pris un traitement à base de médecine traditionnelle pendant la dengue ?

- Oui
- Non

Si oui lesquelles :

- Feuilles de papayer
- Autres :.....

Pendant combien de temps en avez-vous pris ?

- 1 à 3 jours
- 1 à 7 jours
- + d'une semaine

Contraception :

Avez-vous un moyen de contraception ?

- Oui
- Non

Si oui : lequel :.....

Avez-vous un traitement habituel ?

Si oui quoi ? :.....

Si patient ne sait pas : Est-ce que vous nous autorisez à contacter votre pharmacie pour plus de détails au niveau de votre ou vos traitements médicamenteux ?

Nom pharmacie

Annexe 7 : Normes des valeurs biologiques

	Hb	Ht	PNN
	g/L	%	G/L
0-30 jours	135-200	44-64	6-26
30j-12mois	110-170	44-64	1,5-10
12m- 5 ans	110-140	32-44	1,5-8,5
5-10 ans	115-145	36-44	1,5-8,5
10-15 ans	125-150	37-45	1,5-8,5
>15 ans H	130-170	40-54	2-7,5
> 15 ans F	125-155	38-47	2-7,5

	Lymphocytes
	G/L
0-7 jours	2-11
8j-3mois	2-11
3m-3ans	4-10,5
3-6ans	2-8
6-15ans	1,5-6,5
>15 ans	1-5

	Créatinine
	μmol/L
0-14j	29-32
14j-2 ans	9-32
2-5 ans	18-38
5-12 ans	27-54
12-15 ans H	55-96
12-15 ans F	40-72
15-19 ans H	55-96
15-19 ans F	43-74
> 19 ans H	64-104
> 19 ans F	49-90

	Urée
	mmol /L
< 1an	1,8-6,4
1-3 ans	1,8-6,0
3-13 ans	2,5-6,0
13-19ans	3,0-7,5
19-50ans H	2,5-6,7
19-50ans H	3,2-7,4

	Protidémie
	g/L
0-7 mois	46-70
7-12 mois	51-73
1-3 ans	56-75
> 3 ans	60-80

Plaquettes	TP	Albuminémie	ALAT	ASAT	Lipase	CRP	CPK
G/L	%	g/L	UI/L	UI/L	UI/L	mg/L	UI/L
150-400	> 70	35-55	2-55	5-34	8-78	< 5	30-200 (H)
							29-168 (F)

Annexe 8 : Présentation des autres études sur les facteurs de risque de dengue sévère

Auteur Année de publication	Année de l'étude	Pays	Nombre de cas	Facteurs de risque		
				Antécédents	Signes cliniques	Biologie
Guzman, 1984	1981	Cuba	114	- Ethnie blanche - Femmes		Dengues secondaires
Pang, 2012	2006 et 2007-08	Singapour	475 1810	- Ethnie chinoise - Age [30-39] - Age [40-49] - Femmes - Diabète - Diabète + HTA		
Pang, 2017	2005 à 2008	Singapour	1039	- Age > 60 ans - Diabète - Troubles cardiaques - Asthme - ≥ 2 comorbidités	- Douleur abdominale - ALC	- Augmentation hémocrite et diminution des plaquettes
Amancio, 2015	2008-213	Brésil	97 USI	- Patients âgés - HTA - Maladie rénale chronique - Tabagisme actif	- Vomissements - Léthargie / agitation - Dyspnée, détresse respiratoire	Diminution albumine Augmentation des leucocytes Augmentation de la créatinine
Lee, 2006	2002	Taiwan	644	- Age > 65 ans - Diabète - HTA - Insuffisance rénale		
Lee, 2016	2002 à 2015	Taiwan	1253	Proposition de 2 modèles prédictifs : Modèle 1, dengue de moins de 4j : âge 65 ans, saignement gastro-intestinal mineur, leucocytose et numération plaquettaire: 100 G/L. Modèle 2, dengue de plus de 4j : l'âge de 65 ans et la leucocytose		

ALC : Accumulation liquidienne clinique
USI : unité de soins intensifs

Auteur Année de publication	Année de l'étude	Pays	Nomb re de cas	Facteurs de risque		
				Antécédents	Signes cliniques	Biologie
Figueiredo, 2010	2002 à 2005	Brésil	1345	- Ethnie blanche - Revenus élevés - Enseignement supérieur - Diabète - Allergie traités par stéroïdes		
Teixera, 2015	2009 à 2012	Brésil	1806	- HTA - Allergie cutanée		
Flamand, 2017	2008 à 2013	Guyane	1356	- Age > 16 ans	- ALC	- Transaminases > 62 UI / L - Augmentation de l'hématocrite - Plaquettes < 75 G/L
Thanachartwet, 2016	2013 à 2015	Thaïlande	160	Proposition d'un modèle prédictif incluant ces deux valeurs biologiques - PCT ≥ 0.7 ng/mL - Lactates veineux périphériques ≥ 2.5 mmol/L		
Nguyen, 2017	2010 à 2013	Vietnam	2060 enfants	Test pronostic : vomissements, diminution des plaquettes, augmentation des ASAT. et l'état du test rapide NS1.		
Leo, 2011	2004 à 2008	Singapour	28 décédés	- Comorbidité	- Vomissements persistants	- Augmentation de l'hématocrite et diminution des plaquettes
Bouldouyre, 2006	2002- 2003	Nouvelle - Calédonie	170		- Choc - Hémorragie - Troubles neurologiques	- Créatinine > 140μmol/L - Bilirubine > 18μmol/L - Amylase > 220 UI/L - Plaquettes < 45 G/L
Hsieh, 2017	2015	Taiwan	75 USI	- Age avancé - Comorbidités multiples (HTA, diabète, Insuffisance rénale)		- Allongement du TCA - ASAT plus élevée

ALC : Accumulation liquidienne clinique
PCT : procalcitonine
USI : unité de soins intensifs

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

