UNIVERSITE DE LA REUNION

UFR SANTE

Année : *2021* N° : 2021LARE027M

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Description clinique et biologique de la population pédiatrique atteinte de la dengue à La Réunion durant l'épidémie de 2019

Présentée et soutenue publiquement
Le 26 Mai 2021 à 19h à La Réunion

Par Mathilde Marie Legros

JURY :

Président :
Monsieur le Professeur FRANCO Jean-Marc

Rapporteur :
Monsieur le Docteur BERTOLOTTI Antoine

Assesseurs :
Monsieur le Docteur LERUSTE Sébastien
Monsieur le Docteur MANAQUIN Rodolphe

Directrice de Thèse :
Madame le Docteur RUIN Mahé

Table des matières

TABLE DES MATIERES 2

TABLE DES FIGURES 5

TABLE DES TABLEAUX 5

LISTE DES ABREVIATIONS 6

PARTIE I : INTRODUCTION 7

I- Physiopathologie de la dengue 7
1) Caractéristiques du virus 7
2) Quelques particularités du vecteur 7
3) Différents sérotypes 7
4) Hypothèses physiopathologiques 8

II- Épidémiologie de la dengue 8
1) Situation mondiale 8
A- Quelques chiffres 8
B- Maladie endémique et/ou épidémique 9
2) Situation dans l'Océan Indien 9
A- Historique 9
B- Le climat à La Réunion 10
C- La Réunion : zone endémique ou épidémique ? 10
D- Dengue d'importation 11

III- Signes cliniques et biologiques 11
1) La dengue sévère ou hémorragique : différentes classifications 11
2) Évolution clinique de la maladie 12
A- Phase fébrile ou dengue classique 12
B- Phase critique ou dengue sévère 12
C- Phase de convalescence 13
3) Signes biologiques 13

IV- Facteurs de risques identifiés 13

***V-* Méthodes diagnostiques** 14
1) Méthode clinique 14
2) Méthodes biologiques 14
3) Dengue primaire et secondaire 15

VI- Diagnostic différentiel 16

VII- Thérapeutique 17
1) Médicaments 17
2) Prévention 17
A- Au niveau de l'OMS 17
B- A La Réunion 17

3) Vaccination 18

VIII- Particularités de la dengue chez l'enfant selon la littérature 18
1) Transmission verticale et dengue néonatale 18
2) Sexe et âge : facteurs de sévérité ? 19
3) Statut nutritionnel 19
4) Symptomatologies selon l'âge 19
5) Facteurs de risque d'une dengue sévère chez l'enfant selon la littérature 20
6) Manifestations chez l'enfant selon le système 20
7) Particularités biologiques chez l'enfant 21

PARTIE II : JUSTIFICATION DE L'ETUDE 22

PARTIE III: ARTICLE (FORMAT BRIEF REPORT) 23
Abstract (200 words) 24
Introduction 24
Materials and methods 25
Study design and population 25
Data collection and definitions 25
Statistical analysis of the data 25
Ethical and regulatory aspects 26
Results 26
Discussion 28
Conclusion 29
Acknowledgments 29
Authors' Contributions 29
Abbreviations and acronyms 30
Tables / Figures 30
Appendix 30
References 31

PARTIE IV : DISCUSSION GENERALE 40

I- Interprétation des résultats de l'analyse univariée et confrontation à la littérature 40
1) Caractéristiques générales 40
A- Sexe ratio 40
B- L'âge 40
C- Le climat 40
2) Délai avant consultation 40
3) Différences cliniques et biologiques entre adultes et enfants 41
A- La fièvre 41
B- Arthralgies, myalgies 41
C- Comorbidités 41
D- Eruption cutanée 41
E- Douleurs rétro-orbitaires et céphalées 42
F- Saignement 42
G- Biologie 43
H- Dengue sévère 43
I- Défaillances d'organes 44

II- Forces et limites de l'étude 44
1) Force 44
2) Limites 45

3) Mise en pratique et perspective 45
A- Mise en pratique 45
B- Perspectives 46

CONCLUSION 47

ANNEXES 48

Annexe I : Caractérisation des relations entre les composants du système (E = Environnement, H = Hôte, Ve = Vecteur moustique et Vi = Virus). 48

Annexe II : Prise en charge des cas de dengue 49

Annexe II bis : Prise en charge des cas de dengue (Suite) 50

Annexe III : Algorithme de prise en charge liquidienne en cas de choc compensé : patients pédiatriques 51

Annexe IV : Algorithme de prise en charge liquidienne en cas de choc hypotensif : patients pédiatriques et adultes 52

Annexe V : Facteurs cliniques et biologiques associé à la sévérité de la dengue chez l'enfant selon la littérature d'après Wakimoto 53

Annexe VI : Base de données 54

Annexe VII : Valeurs normales chez l'enfant en fonction de l'âge 55

Annexe VIII : Fiche explicative sur la dengue rédigée par l'ARS 56

BIBLIOGRAPHIE 58

SERMENT D'HIPPOCRATE 63

RESUME 64

Table des figures

Figure 1 : Territoires exposés à la dengue (source Institut de Veille Sanitaire) 9

Figure 2 : Distribution des cas de dengue confirmés déclarés par semaine de début des signes, La Réunion, S01/2019–S03/2021 (source CIRE océan Indien) 10

Figure 3 : Classification des cas de dengue selon la gravité (source OMS) 11

Figure 4 : Méthodes diagnostiques en fonction de la phase (source OMS) 12

Figure 5 : Stratégie de diagnostic biologique de la dengue d'après la Haute Autorité de Santé 15

Figure 6 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG en cours d'une dengue primaire et d'une dengue secondaire (source revue médecine thérapeutique pédiatrie) 16

Brief report :

Figure 1: Flow Chart of confirmed and suspected dengue in Adults and Children in Reunion Island during the 2019 Outbreak (N=2366) 26

Table des tableaux

Table 1: Demographics and other variables of patients from confirmed dengue, Reunion Island, 2019 (N=1594) 27

Table 2: Clinical and biological profile of patients with confirmed or probable dengue fever, Reunion Island, 2019 (N=1594) 28

Appendix 1: Characteristics of studies of risk factors for severe dengue in children (1/3) 32

Appendix 1: Characteristics of studies of risk factors for severe dengue in children (2/3) 33

Appendix 1: Characteristics of studies of risk factors for severe dengue in children (3/3) 34

Appendix 2: Clinical and laboratory factors associated with dengue severity in children according to the literature review. 35

Appendix 3: List of studies references of the literature review in appendices 1 and 2 36

Appendix 4: Characteristics of patients according to age from lab-confirmed by PCR, Reunion Island, 2019 (N=847) 37

Appendix 5: Characteristics of the study population with clinical and biological signs associated with dengue fever: sensitive analysis with enrolled dengue fever, Reunion Island (N=1594) 38

Appendix 6: Clinical and biological profile of children prone to dengue fever, Reunion Island (N=847) 39

Liste des abréviations

- Ag NS1 : Antigène viral protéine non structurale 1
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens
- ARS OI : Agence régionale de santé de l'océan Indien
- ADE : Antibody dependent enhancement
- ASAT/ALAT : Aspartate amino-transférase / alanine amino-transférase
- CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
- DH : Dengue hémorragique
- DS : Dengue sévère
- ADEM : Encéphalomyélite aiguë disséminée
- IHA : Épreuve d'inhibition de l'hémagglutination
- G-6PD : Glucose-6-phosphatase déshydrogénase
- HAS : Haute Autorité de santé
- IgG : Immunoglobuline G
- IgM : Immunoglobuline M
- InVS : Institut de veille sanitaire
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PCT : Procalcitonine
- NS1 : Protéine 1 non structurale de la dengue
- SA : Signes d'alerte
- SRO : Solution de réhydratation orale
- SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu
- TCA ou PTT (en anglais) : Temps de céphaline activée
- TP : Taux de prothrombine
- TROD : Test rapide à orientation diagnostique ou DORT en anglais
- ELISA : Titrage immuno-enzymatique, *enzyme-linked immunosorbent assay*
- RT-PCR : Transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase
- UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

PARTIE I : Introduction

I- Physiopathologie de la dengue

1) Caractéristiques du virus

La dengue est une arbovirose tropicale due à un virus enveloppé à ARN simple brin positif appartenant au genre des Flavivirus. Elle est transmise d'homme à homme (principal réservoir) par l'intermédiaire des moustiques du genre Aedes. (1-3)

2) Quelques particularités du vecteur

Le vecteur le plus compétent est le très anthropophile *Aedes aegypti*, vecteur également de la fièvre jaune et du Chikungunya. (2, 3) C'est un vecteur diurne avec un pic d'activité en début et en fin de journée. Seules les femelles sont hématophages, non pas pour se nourrir, mais pour obtenir la source de protéines nécessaire à la fabrication des œufs (ou ovogenèse qui dure entre 3 et 4 jours). (3) A noter que quelques transmissions non vectorielles ont été rapportées mais sont rares (transfusion, materno-fœtale ou accident d'exposition au sang). (2, 4)

3) Différents sérotypes

Le virus se présente sous la forme de quatre sérotypes (DENV-1 à 4) qui sont sérologiquement et génétiquement distincts, même s'ils ont en commun des antigènes structuraux. (5) La réponse des anticorps à une primo-infection fournirait une protection croisée contre les 4 sérotypes, pour une année environ. Mais une immunité complète semble acquise pour le sérotype à l'origine de l'infection. (6) Au Nicaragua, le virus DENV-2 a été associé à un profil clinique plus sévère que DENV-1. (7) Par ailleurs, les virus DENV-2 et DENV-3 sont plus associés à des complications neurologiques. (8) Le potentiel pathogénique du virus de la dengue dépend donc du sérotype. (7, 9) Chaque sérotype possède des sous-types de virulence variable. La dengue circule également sous forme de biotopes ou génotypes, par exemple DENV-2 *American genotype* (plus bénin) et DENV-2 SE *Asian genotype* (plus sévère). (10 -11) Le potentiel pathogénique du virus de la dengue dépend donc également du génotype.

4) Hypothèses physiopathologiques

Cette maladie présente une dynamique à plusieurs niveaux qui sont l'environnement, l'hôte, le vecteur et le virus. (6) (Annexe I) La physiopathologie des cas de dengue sévère (hépatiques, neurologiques, aplasie médullaire) reste méconnue. Les deux mécanismes observés lors d'un choc sont : l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une fuite de plasma avec choc hypovolémique et les troubles de l'hémostase. La fuite plasmatique implique la survenue d'œdème séreux, surtout des épanchements pleuraux. Le choc doit être distingué des hémorragies dues à la dengue (épistaxis, gingivorragies…) qui sont fréquentes et dont l'intensité n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie. (12) L'hypothèse de l'*Antibody Dependent Enhancement* (ADE) ou augmentation de l'infection dépendante des anticorps ou facilitation immunologique, soutenue par l'américain Halstead, est l'hypothèse physiopathologique majeure pour expliquer l'apparition de dengue sévère lors d'une dengue secondaire. (12 -13)

II- Épidémiologie de la dengue

1) Situation mondiale

A- Quelques chiffres

La dengue est une maladie ré-émergente depuis 1970, son évolution est liée à l'urbanisation croissante, l'absence ou le manque de politiques de santé publique et l'augmentation des flux de personnes. (6) Avant 1970, seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère. Désormais, la maladie est endémique dans plus de 100 pays. (4) Cette maladie est une préoccupation majeure de santé publique dans les régions intertropicales. La dengue est la plus fréquente des arboviroses (***AR****thropod* ***BO****rne* ***VIR****us*) humaines, son incidence a été **multipliée par trente** en cinquante années. (1) Il s'agit de la première cause de fièvre hémorragique virale dans le monde. Selon l'OMS, 128 pays sont exposés soit 3,9 milliards de personnes (40-50 % population mondiale) ; 390 millions de cas de dengue par an sont notifiés, dont 20 à 25 000 décès annuels (**principalement des enfants dans les pays en voie de développement**). (14) La dengue n'est plus seulement une maladie tropicale, elle est aussi présente en Europe. (13)

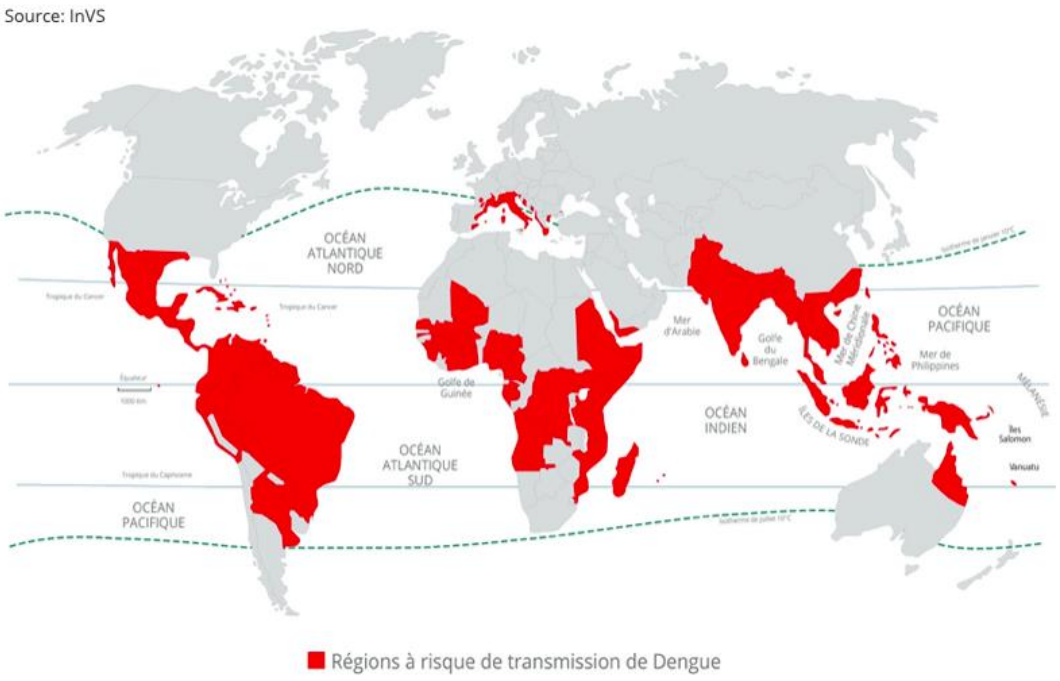


Figure 1 : Territoires exposés à la dengue (source Institut de Veille Sanitaire)

B- Maladie endémique et/ou épidémique

Il convient de distinguer deux types de zones : endémiques et épidémiques. Lorsque plusieurs sérotypes circulent en permanence, il s'agit d'une zone endémique (Sud-Est Asiatique et Amérique du Sud). Lorsque les épidémies sont explosives (40 à 50% de la population exposée atteinte), il s'agit d'une zone épidémique (Caraïbes, îles du Pacifique et Afrique). (12)

2) Situation dans l'Océan Indien

A- Historique

Une épidémie **historique** liée à DENV-2 a touché La Réunion en 1977-78 touchant 30% de la population. (15) Une circulation virale autochtone et progressive s'est installée depuis la fin 2015. La transmission implique **surtout** *Aedes Albopictus*, « le moustique-tigre ». Les sérotypes circulants à la Réunion depuis 2016 sont DENV-1, DENV-2 et DENV-3. (16)

En 2018, La Réunion a connu une flambée épidémique sans précédent, prédominante à DENV-2, avec 6942 cas confirmés notifiés, soit une augmentation de 6000 % par rapport à 2017 (100 cas). Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la charge virale parmi les cas asymptomatiques,

l'absence d'immunité collective dans la population locale et la circulation simultanée de différents sérotypes (depuis 2014). (17) Depuis 2018, trente-trois décès ont été rapportés en lien avec la dengue.

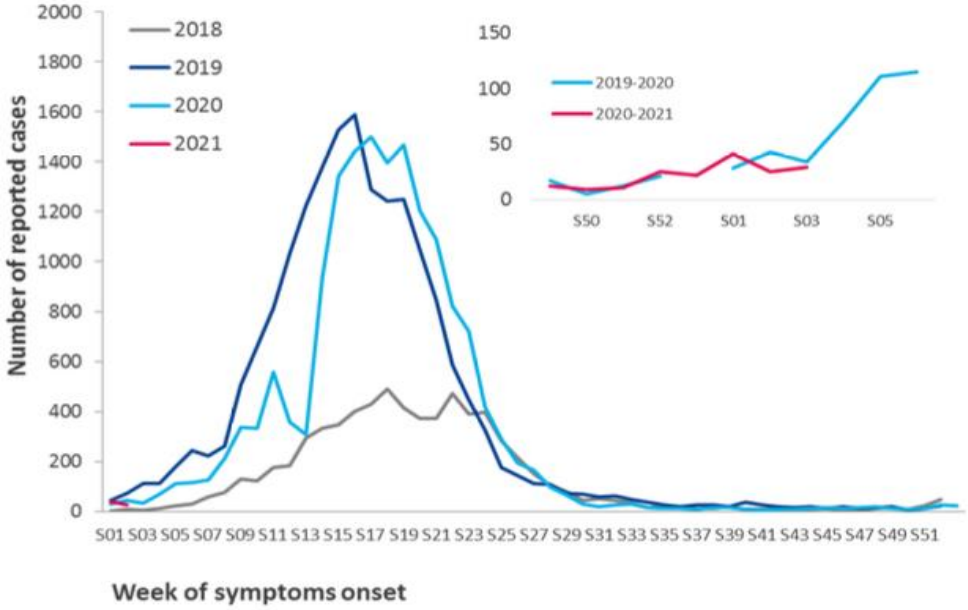


Figure 2 : Distribution des cas de dengue confirmés déclarés par semaine de début des signes, La Réunion, S01/2019–S03/2021 (source CIRE océan Indien)

B- Le climat à La Réunion

La **saison des pluies (cyclones) s'étend de novembre à avril** et la saison sèche de mai à octobre. Les pluies favorisent la prolifération des moustiques. (18) Et depuis 2017, l'hiver austral n'a pas permis l'arrêt de la transmission. (1) En effet, le virus ne survit pas dans l'environnement, mais il peut être transmis aux œufs d'un moustique infecté et survivre à des périodes météorologiques défavorables. (6)

C- La Réunion : zone endémique ou épidémique ?

L'intensité de la transmission de la dengue documentée par les données de surveillance et l'étude de séroprévalence de 2010 ne permet pas de considérer actuellement La Réunion comme une zone d'endémie. (16, 19) La multiplication des échanges humains et commerciaux, la promiscuité hôte-vecteur, le climat tropical et la poussée démographique sont des facteurs favorables à l'implantation durable et à la propagation de ce moustique. (3, 20)

D- Dengue d'importation

Les territoires de l'océan Indien où circule la dengue sont Mayotte, Madagascar (Nord et Est), Les Seychelles, Les Comores et Maurice. (21) Tout patient de retour d'une zone exposée à la dengue et dont le délai entre l'arrivée à La Réunion et le début des signes est inférieur ou égale à 7 jours, est considéré comme un cas importé. (13, 15) Le risque d'une importation est l'installation de nouveaux foyers de transmission locale, voire l'introduction du quatrième sérotype du virus de la dengue.

III- Signes cliniques et biologiques

1) La dengue sévère ou hémorragique : différentes classifications

En 1997, l'OMS décrivait deux types de dengue sévères : la dengue hémorragique (DH) et le syndrome de choc lié à la dengue (DSC). L'évolution de la maladie a révélé d'autres formes de dengue graves. En 2009, l'OMS a donc proposé une nouvelle classification. Le terme de dengue sévère a été introduit. Des signes d'alerte de sévérité ont été définis.

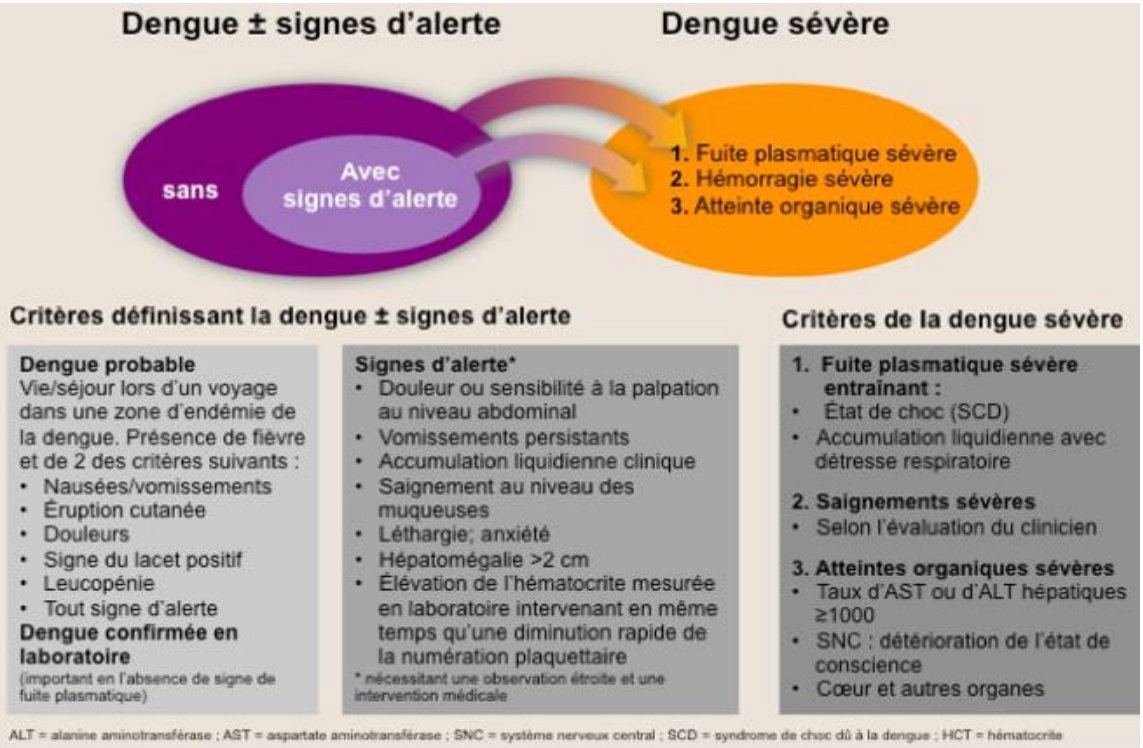


Figure 3 : Classification des cas de dengue selon la gravité (source OMS)

2) Évolution clinique de la maladie

À l'issue de l'incubation (4-10 jours), la dengue évolue en trois phases. Les formes asymptomatiques restent prédominantes mais participent à la transmission. (6)

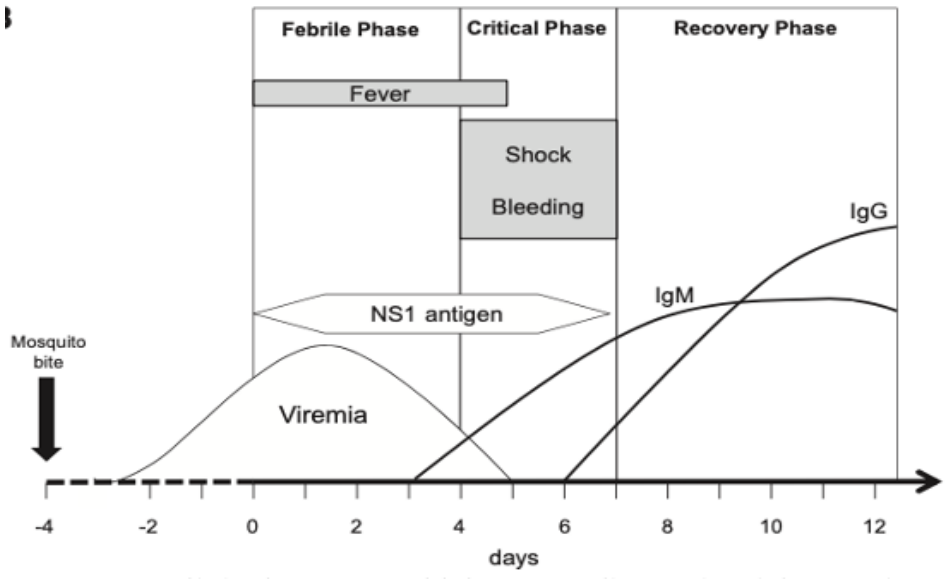


Figure 4 : Méthodes diagnostiques en fonction de la phase (source OMS)

A- Phase fébrile ou dengue classique

Cette hyperthermie brutale dure 2 à 7 jours et s'accompagne souvent d'érythème facial, de myalgies, d'arthralgies, de douleurs lors des mouvements des yeux quasi pathognomoniques (4, 20), de céphalées, de photophobie, d'exanthème maculo-papuleux vers le 5ème jour et parfois d'une odynophagie, d'une pharyngite, d'une conjonctivite ou de signes digestifs. L'anorexie, les nausées et les vomissements sont courants. (22) Des manifestations hémorragiques bénignes sont observées (pétéchies, épistaxis). Une hépatalgie ou une hépatomégalie peut survenir après quelques jours de fièvre. La complication est la déshydratation conduisant parfois à des troubles neurologiques (convulsions fébriles chez l'enfant). Mais la plupart des cas ne présentent aucun signe de gravité et la rémission s'observe vers J3-J4. (1)

B- Phase critique ou dengue sévère

La phase critique n'est pas systématique. L'état du patient s'améliore dans la plupart des cas. D'une durée de 24-48 heures, elle se manifeste à la suite de l'augmentation de la perméabilité capillaire,

conduisant à une fuite plasmatique. (1) **Le pic de gravité intervient au moment de la défervescence** entre le 3ème et 8ème jour, les signes d'alerte (figure 3) doivent être recherchés. (13, 23, 24) L'utilisation de l'échographie aide à précéder la détection clinique d'une fuite plasmatique.

C- Phase de convalescence

Elle fait suite à une apyrexie de plus de deux jours et se caractérise par une réabsorption progressive en 48-72 heures. L'état général du malade s'améliore (reprise de l'appétit, diminution des signes digestifs, hémodynamique stabilisée, rétablissement d'une bonne diurèse). Certains présentent une éruption érythémateuse ou des pétéchies, avec des zones limitées de peau normale, « îlots de blanc dans une mer de rouge ». (22) Un prurit généralisé peut être associé. Une bradycardie et des modifications de l'électrocardiogramme sont fréquentes. La convalescence peut être longue avec une asthénie marquée et des douleurs. (4, 20)

3) Signes biologiques

Lors d'une dengue classique, on observe une leucopénie ≤ 5000 cellules/mm^3, anomalie la plus précoce (22), une thrombopénie, une CRP inférieure à 50 mg/L, une légère cytolyse hépatique (4) et une myolyse. (2) Une dengue sévère est associée à l'augmentation de l'hématocrite > 20 % de la valeur de référence qui traduit une hémoconcentration consécutive à une fuite plasmatique (22, 25, 26), une hypoalbuminémie < 35 g/L (27-30), une thrombopénie sévère et rapide (22, 25, 31), une acidose métabolique et des troubles de l'hémostase (coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD). (22) La thrombopénie est mixte : **centrale**, par la destruction des mégacaryocytes par le virus et **périphérique**, par destruction plaquettaire par des autoanticorps anti-plaquettes et/ou par l'agrégation excessive. **Par conséquent, la thrombopénie n'est pas un bon critère prédictif d'une hémorragie, puisqu'il existe une anomalie quantitative et qualitative.** La leucopénie est induite par le virus qui infecte les cellules de l'hématopoïèse et altère leur prolifération, par destruction ou inhibition.

IV- Facteurs de risques identifiés

Selon l'OMS, certains patients nécessitent une surveillance particulière : (32)

- Enfants < 2 ans, personnes âgées (33), femmes enceintes ou en cours de règles, immunodéprimés, personnes aux antécédents de dengue.
- Drépanocytaires : augmentation des crises vaso-occlusives, hémolyse sévère, haut risque de dysfonction hépatique. À noter que biologiquement, l'hématocrite diminue. (34)
- Intoxication au paracétamol ; patient sous aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulant, antiagrégant ou insuline. (32)
- Chirurgie, traumatisme ou AVC récent, antécédent d'ulcère gastroduodénal.
- Hémolyse : déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), thalassémies. (33)
- Les maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension, l'asthme, les maladies cardiaques ischémiques ou congénitales, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose hépatique.

V- Méthodes diagnostiques

1) Méthode clinique

La positivité du test du tourniquet indique la probabilité d'une dengue et détermine la tendance hémorragique. Néanmoins, il ne s'agit pas d'un facteur prédictif de la gravité. (22) Un brassard de tensiomètre est gonflé jusqu'à un point entre les pressions artérielles systoliques et diastoliques pendant 5 minutes. Il est positif s'il y a 10 ou plus pétéchies par pouce carré.

2) Méthodes biologiques

Le test doit être choisi selon le délai écoulé depuis le début des signes, car les virus et les antigènes disparaissent vers J4-J5 en même temps qu'apparaissent les anticorps : (5)
-Avant J5 : test d'amplification génique (RT-PCR) ou détection sérique de la protéine non structurale 1 (Ag NS1).
-À partir de J5 : sérologie par méthodes immuno-enzymatiques avec mise en évidence d'IgM spécifiques, ou ascension significative (x 4) du titre d'IgG (ELISA) sur un 2ème prélèvement au moins 10 jours plus tard. (2) La sensibilité et la spécificité de la RT-PCR seraient respectivement de 89,5 à 99 % et de 100 % par rapport aux tests de référence. Les tests de détection de l'antigène NS1 possèdent une valeur prédictive positive élevée. (35)

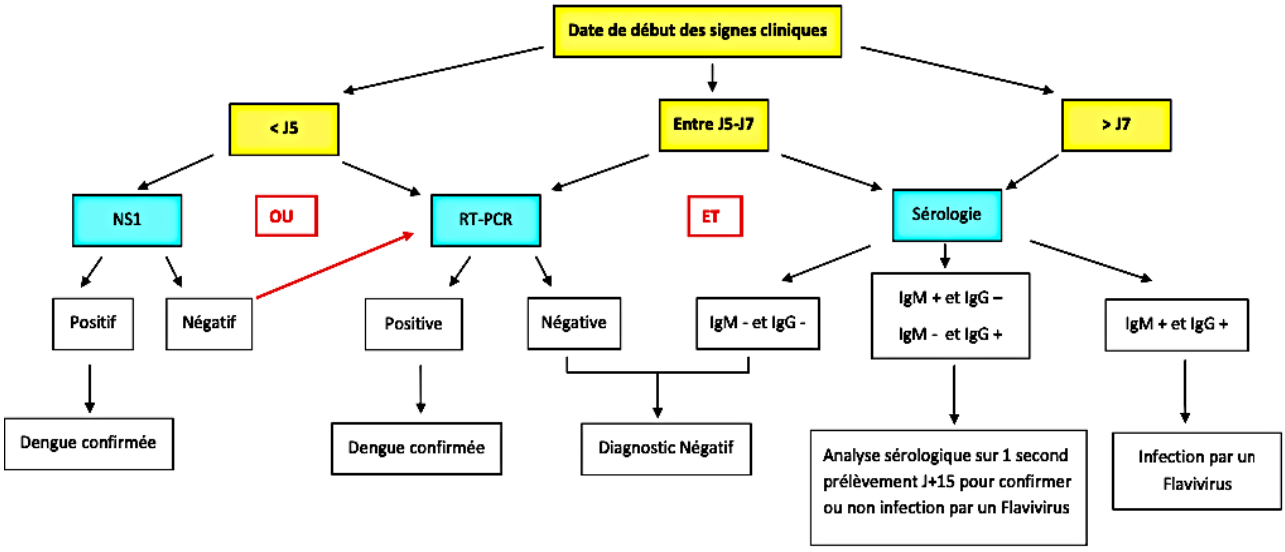


Figure 5 : Stratégie de diagnostic biologique de la dengue d'après la Haute Autorité de Santé

3) Dengue primaire et secondaire

Le statut sérologique qui indique si la personne a déjà été infecté par un virus de la dengue est déterminé par le titrage sérologique. (4) La sérologie ELISA permet de détecter les IgG homologues vers J14 dans les infections primaires et les IgG hétérologues facilitantes à partir de J2, dans les infections secondaires. (20)

Lors d'une dengue primaire, les anticorps IgM sont détectés chez environ 50 % des malades vers J3-J5, à 80 % à J5 et à 99 % à J10. Les IgG apparaissent progressivement et atteignent leur pic à partir du dixième jour. Les niveaux de virémie et d'antigénémie sont plus élevés, sans être associée à la sévérité.

Lors d'une dengue secondaire, les IgG connaissent une augmentation rapide et de plus grande ampleur (figure 6). Quant aux anticorps IgM, ils sont plus souvent absents ou à un taux très faible, le rapport IgG/ IgM plus élevé. (13, 35) Le rapport IgG/ IgM aide à différencier une infection primaire d'une secondaire, un rapport ≥ 1,10 évoque une dengue secondaire. (36) Le sexe masculin est significativement plus atteint, l'âge moyen non élevé, la température maximale plus élevée, le taux de plaquettes plus faible.

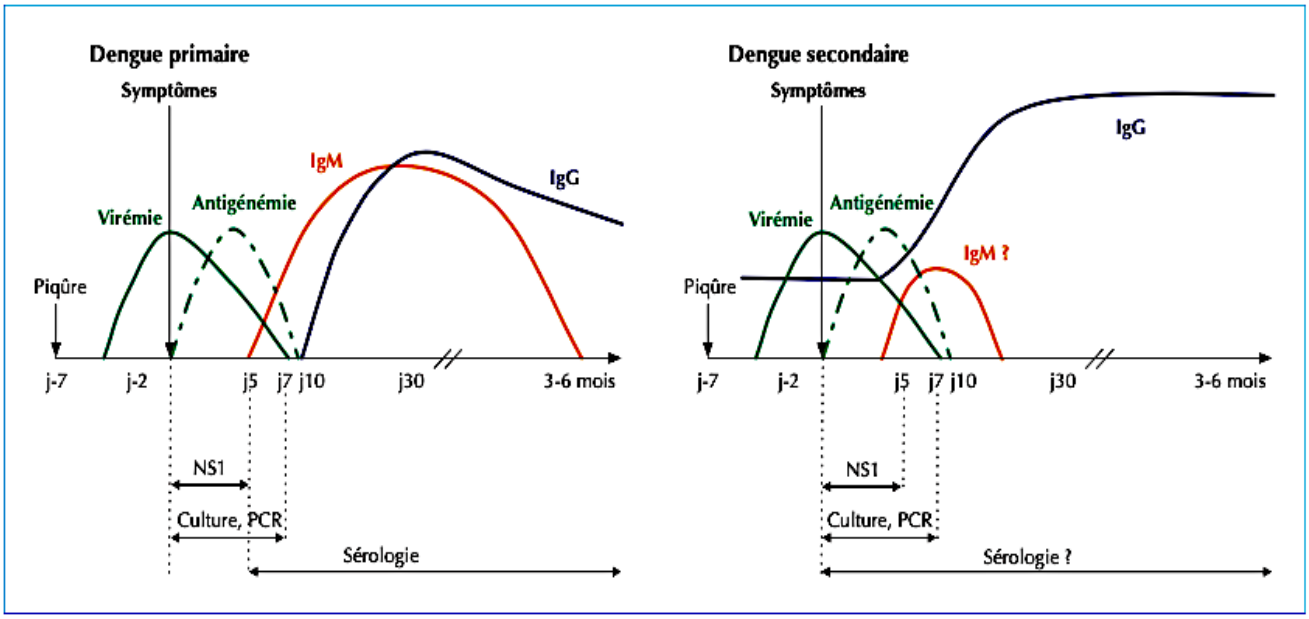


Figure 6 : Cinétique du virus et des anticorps de type IgM et IgG en cours d'une dengue primaire et d'une dengue secondaire (source revue médecine thérapeutique pédiatrie)

VI- Diagnostic différentiel

Affections ressemblant à la phase fébrile de la dengue	**Affections ressemblant à la phase critique de la dengue**	**Affections provoquant une leucopénie et une thrombopénie**
Syndromes grippaux : Grippe, rougeole, Chikungunya (20, 37), mononucléose infectieuse, primo-infection par le VIH, Zika et forme sévère de COVID-19. (4) *Maladies avec éruption cutanée* : Rubéole, rougeole, scarlatine, infection à méningocoque, Chikungunya, adénovirus, parvovirus B19, l'herpès virus type 6 *Affections diarrhéiques* : Rotavirus, autres infections entériques *Maladies avec manifestations neurologiques* : Méningo-encéphalite, Convulsions fébriles	*Infectieuses* : Gastro-entérite aiguë, paludisme, leptospirose, typhoïde, typhus, hépatite virale, syndrome de séroconversion aiguë du VIH *Tumorales* : Leucémie aiguë, autres affections tumorales *Chirurgical* : Appendicite aiguë, Cholécystite aiguë (alithiase), Perforation viscérale *Métabolique* : Acidocétose diabétique, Syndrome de Kawasaki, Acidose lactique *Hématologique* : Leucopénie, thrombopénie et hémorragie, Troubles plaquettaires *Autres tableaux cliniques* : Insuffisance rénale, Détresse respiratoire (respiration de Kussmaul) *Immunologique* : Lupus érythémateux disséminé	Maladies infectieuses : **paludisme, leptospirose,** typhoïde, typhus, septicémie, VIH. Maladies non infectieuses : Lupus systémique, leucémie aiguë, purpura de Schönlein-Henoch, purpura thrombotique thrombocytopénique et purpura thrombocytopénique immunologique.

VII- Thérapeutique

1) Médicaments

Actuellement, aucun traitement antiviral efficace n'est disponible. Le traitement est donc symptomatique à visée antalgique et antipyrétique, dans les formes simples. Il faut favoriser la réhydratation orale avec des solutions de réhydratation orale (SRO). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison des propriétés anticoagulantes, des risques hémorragiques et du risque de syndrome de Reye. (13) (Annexe II, II bis)

Le degré de l'hématoconcentration est en rapport avec la gravité de la fuite plasmatique : ainsi une mesure fréquente de l'hématocrite permet de monitorer la nécessité d'un remplissage. Les personnes présentant des signes d'alerte se rétablissent habituellement avec une réhydratation par voie intraveineuse. (22) Les cristalloïdes (Ringer lactate, acétate ringer ou solution saline isotonique à 0,9 %) sont aussi efficaces que les colloïdes dans les formes modérées mais insuffisantes dans les formes sévères. (38) Un rééquilibrage liquidien précoce corrige l'acidose métabolique et l'hyponatrémie. Le bicarbonate de sodium peut être utilisé en présence d'une acidose métabolique sévère. La transfusion sanguine peut être indiquée lors des hémorragies sévères. (22, 38) (Annexes III, IV)

2) Prévention

A- Au niveau de l'OMS

Les mesures mises en place par l'OMS sont essentielles, elles confirment les flambées épidémiques et apportent une assistance pour une gestion efficace. (39) Elles améliorent les systèmes de notification des pays et assurent des formations régionales sur la prise en charge, le diagnostic et la lutte anti-vectorielle. L'OMS élabore des stratégies et des politiques fondées sur des bases factuelles. Elle fournit de nouveaux outils comme les produits insecticides et publie régulièrement des consignes pour la détection, la prévention et la lutte anti-vectorielle.

B- A La Réunion

Les mesures mises en place lors d'une consultation à domicile sont : (1)

- Rechercher l'apparition de signes d'alerte J4-5 (possibilité de suivi téléphonique des patients).

- Sensibiliser le malade et son entourage sur la reconnaissance des signes d'alerte. Remettre une feuille listant les symptômes à surveiller.
- Avertir que l'apparition de signes d'alerte nécessite un bilan immédiat hospitalier.
- Prévenir qu'en l'absence de ces signes, il n'est pas nécessaire de recourir à l'hôpital.

Tout cas de dengue confirmé biologiquement est notifié à la plateforme de l'Agence Régionale de Santé océan Indien (ARS OI), **avec pour objectifs** :
- Mettre en œuvre des mesures de contrôle (lutte anti-vectorielle et actions de sensibilisation).
- Recenser et caractériser les cas, alerter les autorités sanitaires si recrudescence avec des cas groupés ou des formes cliniques particulières (surveillance épidémiologique).

Par ailleurs, les cas cliniquement très évocateurs peuvent être signalés avant confirmation biologique. Cependant, la grande majorité des cas de dengue est asymptomatique, donc non notifiée, ce qui peut limiter les effets des mesures de contrôle de l'épidémie. (6)

3) Vaccination

Le premier vaccin homologué est Dengvaxia®, tétravalent vivant atténué recombinant prophylactique. Il est bien toléré et efficace dans la prévention de la dengue chez les séropositifs. (5) Seuls les sujets âgés de 9 à 45 ans séropositifs pour le virus de la dengue et vivant en zones d'endémie doivent être vaccinés, car le vaccin présente un risque chez les enfants de 2 à 9 ans. (19) La mise au point de vaccins sûrs, efficaces et abordables contre la dengue, utilisables indépendamment du statut sérologique reste une priorité. (5) Selon le rapport de 2019, la HAS ne recommande pas l'utilisation de DENGVAXIA® à La Réunion. (19)

VIII-Particularités de la dengue chez l'enfant selon la littérature

La dengue sévère est principalement un problème pédiatrique dans certaines régions. (23, 40) Le taux de mortalité est plus élevé chez le nourrisson que chez l'enfant plus âgé.

1) Transmission verticale et dengue néonatale

Lorsqu'une mère est infectée, le virus de la dengue peut traverser la barrière placentaire et provoquer une dengue sévère chez le nouveau-né, une prématurité ou un avortement, mais cette

transmission verticale est rare. Aucune malformation néonatale n'a été décrite lors de la dengue. (13)

2) Sexe et âge : facteurs de sévérité ?

Les études divergent, certaines ne montrent pas de différence significative entre les sexes masculin et féminin. (41- 44) D'autres études montrent une association entre sexe féminin et la dengue sévère chez l'enfant. (14, 33, 45)

Le degré de sévérité dépend du groupe d'âge selon Hammond (46) et le groupe d'âge le plus vulnérable diffère selon les territoires étudiés entre l'Amérique et l'Asie. (9)

La perméabilité capillaire semble influencée par l'âge et le sexe. (15) Les nourrissons, suivis des enfants puis des adultes, sont les plus sensibles aux problèmes de fuite plasmatique. (22) Cette perméabilité augmente au cours de la phase critique pendant 48-72 heures. (13) Les enfants seraient donc plus sujets au choc hypovolémique. (40)

3) Statut nutritionnel

Il n'y aurait aucune association entre le statut nutritionnel et la sévérité. (42, 47, 48, 49) Mais une étude montre un lien de sévérité entre obésité et dengue (50), d'autres non. (51) La malnutrition conduirait à un risque plus élevé de développer un choc comparé aux enfants obèses (52) alors qu'une revue de la littérature ne montre aucun lien (18, 51) Le sujet amène plusieurs débats concernant l'impact du statut nutritionnel sur l'infection de la dengue, des études complémentaires sont nécessaires.

4) Symptomatologies selon l'âge

On observe plus fréquemment l'épistaxis et le méléna chez les enfants, alors que chez l'adulte, il y a davantage d'hématurie et de ménorragie. (15, 41) Pétéchie et hématome sont les manifestations hémorragiques les plus communes chez les nourrissons et le jeune enfant. (44, 53)

Parmi les nourrissons, la majorité présente une fièvre, une irritabilité et un refus alimentaire. L'oligurie et l'hépatomégalie sont plus courantes chez l'enfant. (22) Nausée/vomissement et éruption sont significativement plus communs chez les nourrissons. (44) En Thaïlande, la

splénomégalie chez des patients non-thalassémique a été observée exclusivement chez les nourrissons, en particulier âgés de moins de 6 mois (10%). (22, 44)

5) Facteurs de risque d'une dengue sévère chez l'enfant selon la littérature

Les marqueurs de sévérité les plus communs chez l'enfant sont: l'âge entre 6-10 ans (14, 43, 54), le sexe féminin, l'infection secondaire (14, 44, 47), le sérotype DENV-2, une douleur abdominale persistante (29, 43, 54, 55), l'hépatomégalie (14, 23, 43, 55), l'ascite, l'épanchement pleural (29, 56), les saignements spontanés (56), une crise convulsive, l'oligurie (43, 48, 56), une léthargie (29, 57), une conscience altérée (43), un score de Glasgow ≤ 11 (58), des douleurs rétro-orbitaires, l'œdème de la paroi de la vésicule biliaire (54), la positivité du test du tourniquet (28), une différentielle de pression < 20 mmHg, une pression artérielle systolique < 90 mmHg, l'hyponatrémie (54), l'hématocrite > 20 % (26) avec un taux de plaquettes concomitant < 50 G/L, la leucopénie < 4000 /µL (56), l'hémoglobinémie < 9 g/dL(14), le temps de thromboplastine activée allongé, un taux de fibrinogène bas (4), l'hypoalbuminémie. (29) Une revue de la littérature a classé les facteurs cliniques et biologiques associés à la sévérité de la dengue chez l'enfant. (Annexe V)

6) Manifestations chez l'enfant selon le système

Manifestations neurologiques : La neuro-pathogenèse de la dengue reste peu comprise et les troubles sont plus fréquents chez les enfants (40), comme les convulsions fébriles plus fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant, pendant la phase virémique. (22, 44) Les complications neurologiques retenues en pédiatrie sont l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) (52), l'encéphalopathie hépatique (52), le parkinsonisme (59), l'accident ischémique (60), l'hémorragie sous-arachnoïdienne (52), et la myélite transverse. (61) La plupart des enfants récupèrent correctement après un traitement précoce. (52, 62)

Manifestations hépatiques : D'une élévation transitoire des transaminases à une insuffisance hépatique aiguë fatale, les enfants sont le plus souvent touchés et l'atteinte hépatique semble plus sévère en cas de dengue antérieure. (13, 63)

Manifestations rénales : Les enfants sujets à une dengue sévère ont significativement une incidence plus élevée d'insuffisance rénale aiguë (28,6 %), comparés aux enfants présentant

uniquement des signes d'alerte. L'hématurie microscopique est le signe le plus fréquent suivi de la protéinurie et de la glycosurie. (64)

7) Particularités biologiques chez l'enfant

Hématocrite : La norme de l'hématocrite chez le nourrisson de 2 à 12 mois est relativement basse (28-42 %) et peut être encore plus basse en cas d'anémie ferriprive. L'absence d'hémato-concentration chez l'enfant ne signifie pas l'absence de fuite plasmatique. (29)

Coagulation : La perturbation des facteurs de coagulation peut être due à une diminution de leur synthèse hépatique et/ou à l'augmentation de leur consommation périphérique. Le temps de céphaline activé (TCA) peut s'allonger et le temps de prothrombine (TP) s'abaisser (fréquent chez le nourrisson), sans manifestation clinique. (18)

Hématologie : Le minimum du taux plaquettaire est significativement plus faible chez les nourrissons que chez l'enfant plus âgé. (44) L'apparition d'une **leucopénie**, d'une **lymphopénie** (65) et d'une **neutropénie** est classique. (66)

Hépatique : L'augmentation significative des enzymes hépatiques aide à l'identification des formes sévères de dengue. (13, 63) Le niveau d'ALAT serait plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant. (25) A noter, les ASAT sont en général plus élevées que les ALAT. Cela s'expliquerait par la contribution à leur production, des érythrocytes, des cellules musculaires, des cardiomyocytes. De ce fait, l'augmentation d'ASAT n'est pas le vrai reflet d'une atteinte hépatique. (27)

PARTIE II : Justification de l'étude

Au regard de la littérature, la dengue est un problème pédiatrique dans plusieurs régions du monde, notamment en Amérique et en Asie. Dans le Sud-Est Asiatique, elle représente l'une des premières causes de décès chez l'enfant. Certains facteurs ont été identifiés comme favorisant l'évolution vers une dengue sévère de façon plus spécifique chez l'enfant mais ceux-ci semblent dépendre de la région. En effet, la présentation clinico-biologique de la dengue varie en fonction du sérotype et du génotype du virus ainsi qu'avec l'âge de l'enfant.

Malgré ces variations, les études ont permis de définir des signes d'alerte qui sont repris dans la définition de l'OMS. Ces derniers peuvent être utilisés de façon fiable chez l'adulte et chez l'enfant dans toutes les régions du monde. Néanmoins ces études concernent principalement les zones endémiques où les sérotypes de la dengue circulent de façon pérenne et où par conséquent les dengues secondaires sont plus fréquentes. Par ailleurs, beaucoup d'articles publiés sur le sujet s'appuient sur la classification OMS de 1997, or une nouvelle classification a été rédigée en 2009.

La dengue est un problème de santé publique majeur à La Réunion et se fait d'autant plus remarquer depuis la forte inflation des cas en 2018. En raison de l'absence d'étude de l'expression clinico-biologique de la dengue chez l'enfant réunionnais, il était intéressant de réaliser cette étude en s'appuyant sur les critères OMS de 2009. En effet, La Réunion est pour le moment une zone épidémique et non endémique. La plupart des cas sont donc des dengues primaires. Ceci pourrait expliquer le faible nombre de dengues sévères sur le territoire réunionnais comparés aux autres régions du monde. Aucun décès d'enfant réunionnais n'a été répertorié.

L'objectif principal de cette étude est de décrire la présentation clinique et biologique des cas de dengue chez l'enfant à La Réunion.

L'objectif secondaire est de repérer d'éventuels facteurs de risque, signes d'alerte ou facteurs protecteurs pour la survenue d'une dengue sévère, afin de favoriser une prise en charge optimale le plus précocement possible.

Partie III: Article (Format Brief Report)

Clinical and biological description of dengue in children during the 2019 epidemic in Reunion Island

References: 11

Tables/ Figures: 2 / 1

Appendix: 6

Funding sources: none.

Conflict of interest: none to declare.

Running title: Dengue in children in Reunion Island

Classification: Epidemiology, Indian Ocean, Dengue fever

Keywords: Dengue infection; Pediatric; infants; children; teens; young adults; Reunion Island

Abstract (50 words)

During the 2019 dengue fever outbreak in Reunion Island, 1594 patients (all ages) were included in our retrospective cohort study. Fifty-two children and 795 adults were laboratory confirmed. The dengue related rash was more common in children. Very few severe cases were detected in children and no death was recorded.

Abstract (200 words)

Background: Dengue infection is the fastest spreading mosquito-borne viral disease in tropical and subtropical countries. Millions are infected with dengue yearly. Reunion Island had large dengue outbreaks in recent years.

Objectives: To describe the clinical and biological characteristics of pediatric patients infected with dengue fever in Réunion. To identify possible risk factors, warning signs or protective factors for the occurrence of severe dengue fever in order to promote optimal management.

Methods: Monocentric retrospective cohort study including dengue fever cases retrieved from databases at the University Hospital of Reunion Island between January and June 2019.

Results: 1594 patients were included in our study. Fifty-two children and 795 adults were laboratory confirmed. A dengue-related rash was the only sign (p=0.015) that was more common in children than in adults OR= 2.41 95%CI (1.53–3.82). Compared to adults, children had less arthralgia (p<0.001) and myalgia (p=0.016). Very few severe dengue cases were detected in children, no death was recorded.

Conclusion: Reunion Island is still an epidemic zone. Very few severe cases and no death was reported in children compared to studies conducted in endemic zones.

Introduction

Dengue is an acute systemic mosquito-borne viral infection with four types of described serotypes. This is a major public health problem [1]. Reunion Island is not an endemic zone but there has been a high inflation of cases during the 2018 outbreak [2]. Most of the studies are conducted in endemic areas and there were no studies to describe the clinical and biological course of dengue fever in Reunionese children. In addition, there are few studies on clinical and laboratory differences between children and adults. The main objective was to describe the clinical and biological presentation of dengue cases in children in Reunion Island where most of the cases are primary infections by comparing pediatric and adult cases. According to literature, several factors can predict the severity of the infection [Appendix 1, 2, 3]. The secondary objective was to identify risk factors or warning signs for the appearance of severe dengue fever in order to promote optimal management as early as possible.

Materials and methods

Study design and population

We conducted a monocentric retrospective cohort study including dengue fever cases retrieved from databases at the southern University Hospital of Reunion Island between January and June 2019. The inclusion criteria consisted of confirmed diagnosis of dengue fever with clinical context and positive PCR test and patients with probable dengue fever (positive serology or clinical context according to WHO 2009 criteria) [1].

Data collection and definitions

For all patients were collected general characteristics, clinical signs, biological data, date of symptoms onset and date of first consultation. (Annex VI) Clinical features were reported on admission using medical chart reviews examination. Biological characteristics were reported using blood samples (minimum or maximum depending on the variable). The severity of cases was defined following the current 2009 WHO guidelines [1].

Statistical analysis of the data

Descriptive statistics were computed for continuous data (mean +/- standard deviation (SD) and for categorical data (frequency and proportion). Univariate analyses were performed to compare clinical and laboratory features between children and adults (with sensitivity analysis to test the robustness of age cut-off for adults), and to assess determinants associated with age in our setting. Children were divided in four age classes (less than 2 years of age, between 2 and 10 years old, teens between 10 and 14 years old and a last group from 15 to less than 18 years old) to examine characteristics in each group. Chi-squared test or the Fischer's exact test was used for categorical variables. Continuous variables were compared using the Student's t-test or the non-parametric Mann-Whitney test according to the sample distributions. One way analysis of variance or the Kruskal-Wallis test were performed for multiple sample comparisons. Normality was controlled using the Shapiro-Wilk test. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel estimates. Significance level was set to 5%. All tests were bilateral. Data were analyzed using SPSS software (IBM SPSS 23.0, IBM Corp. Armonk, NY).

Ethical and regulatory aspects

This study was approved by the local scientific committee. The reference methodology MR-004 from the French Data Protection Commission (CNIL) was used for the processing of personal data in this retrospective study. The collection of non-refusal participation was collected. The data were treated anonymously.

Results

Out of a total of 2366 cases of which 266 were minors suspected of having dengue, 1594 cases were enrolled in this study. Fifty-two children under 15 years of age and 795 adults were laboratory confirmed by PCR test.

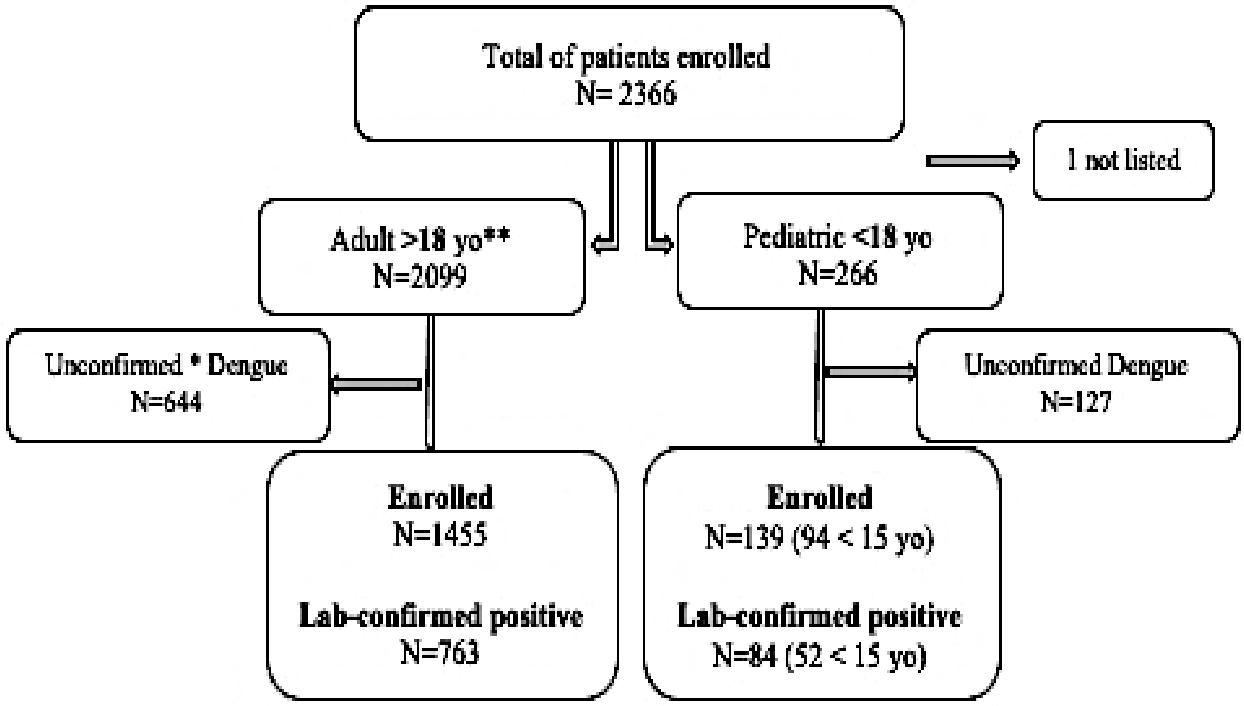


Figure 1: Flow Chart of confirmed and suspected dengue in Adults and Children in Reunion Island during the 2019 Outbreak (N=2366)

*Unconfirmed dengue: no biological and/or clinical examination not suggestive of dengue; **yo: years old

Cases were grouped into five age groups. Children cases were grouped into four age groups but after comparison, the 15–18 years old group appeared similar to the adults [Appendix 4]. For the rest of the study, they were grouped together. About half of the patients were female, and the median age was 6 years (range=1–15). The most affected groups were significantly children aged 2 to 15 years (p<0.001). Eighteen children under 15 years of age (34%) were hospitalized. The length of hospital stay was significantly greater in infants, adolescents and adults p=0.003. Children very rarely showed warning signs, whereas in adults the most frequent warning sign was mucosal bleeding (p=0.046). Only three children (5.7%) versus 257 adults (32%) presented with severe dengue according to the WHO classification (Table 1). A history of asthma (p=0.030) was more common in children (Table 1). The average number of days from symptom onset to hospital admission was different according to age, shorter for infants and children than adults (p=0.014).

Table 1: Demographics and other variables of patients from confirmed dengue, Reunion Island, 2019 (N=1594)

Variables	< 2 yo N=7	2-9 yo N=23	10-14 yo N=22	15-18 yo N=32	>18 yo N=763	P-value
Average age in years	0.9±0.7	5.9±2.2	12.5±1.6	16.7±0.8	48.3±23	**< 0.001**
Female sex, n (%)	5(71)	10(44)	9(41)	24(75)	434(57)	0.059
Personnal background						
• None	6(86)	15(65)	18(82)	20(63)	308(40)	**< 0.001**
• Diabetes	0	0	0	1(3)	146(19)	**< 0.001**
• Asthma	0	4(17)	4(18)	5(16)	46(6)	**0.030**
Time between onset of signs and consultation (days)	0.9±0.9	1.0±1.2	2.2±1.7	2.5±3.1	2.6±2.6	**0.014**
Total of hospitalisation	3(43)	6(26)	9(41)	14(44)	350(46)	0.417
Hospital stay (days)	4.7±2.5	2.5±1.0	4.1±2.1	2.6±2.0	5.4±4.9	**0.003**
Total severe dengue	0	2 (9)	1 (5)	9 (28)	248 (33)	-

yo: years old

A dengue-related rash was the only sign significantly (p=0.015) more common in children than in adults OR= 2.41 95%CI (1.53–3.82) (**Table 2**). Compared to adults, children had less arthralgia (p<0.001) and myalgia (p=0.016) [Appendix 5]. No children had an history of dengue, therefore all dengue cases were primary. The decrease in platelets was greater in infants than in the other groups (p=0.035), but the nadir remained within the normal range and at a higher level than in adults (p< 0.001) [Appendix 6]. Children with a confirmed diagnosis developed no acute kidney injury (n=0, p<0.001), no heart failure (n=0, p=0.017). There were no deaths among the children.

Table 2: Clinical and biological profile of patients with confirmed or probable dengue fever, Reunion Island, 2019 (N=1594)

Symptoms	Confirmed DF (n : 847)		p-value	Enrolled DF (n :1594)		p-value
	Children<15 (52)	Adults (795)		Children<15 (94)	Adults (1500)	
Fever	50(96)	656(83)	**0.003**	89(95)	1193(80)	**< 0.001**
Myalgie	19(37)	427(54)	**0.016**	35(37)	857(57)	**< 0.001**
Arthralgie	6(12)	328(41)	**< 0.001**	9(10)	623(42)	**< 0.001**
Eruption	13(31)	132(17)	**0.015**	29(31)	234(16)	**< 0.001**
Abdominal pain	17(33)	202(25)	0.256	30(32)	425(28)	0.460
Lethargy / restlessness	1(2)	20(3)	1	1(1)	38(3)	0.725
Faitness / dizziness	3(6)	103(13)	0.193	3(3)	213(14)	**< 0.001**
Epistaxis	1(2)	18(2)	1	3(3)	35(2)	0.487
Lowest platelet (G/L)	229±81	146±70	**< 0.001**	230±80	156±79	**< 0.001**
Platelets <75 G/L	0	91(13)	**< 0.001**	0	175(13)	**< 0.001**
Increase hematocrit (%)	1.7±4.5	2.8±5.0	0.184	0.9±3.3	2.0±5.2	**0.003**
Hemoglobin (g/dL) min	12.3±1.3	12.9±1.9	**0.016**	12.3±1.2	13.1±1.9	**< 0.001**
Lymphocyte (/mm^3) min	1.5±1.8	0.8±1.3	**< 0.001**	1.7±1.7	1.0±1.1	**< 0.001**
ALT (UI/L) max	48±91	61±86	0.401	37±72	60±82	**0.027**
Urea (mM) max	4.1±2.3	6.5±5.9	**< 0.001**	3.9±1.9	6.6±6.0	**< 0.001**
Créatinine (mM) max	190±72*	206±71	0.673	184±65**	205±72	0.408

* n=4, ** n=8, **DF** : Dengue fever, **G/L** : Giga/Liter, **g/dL** : gram/deciliter, **min** : minimum, **mm^3** : cubic millimetre, **ALT** : Alanine amino-transférase, **UI/L** : international units per litre, **max** : maximum, **mM** : mmol/L

Discussion

We included all patients with confirmed dengue admitted to the southern University Hospital of Reunion Island during the 2019 outbreak. The strength of this study from Reunion Island was that it is the first study to characterize children with dengue fever compared to adults using the revised WHO recommendations of 2009. Our study showed that the rash is more common in children than in adults. This could be explained by the fact that children consulted earlier. Indeed, this sign appears within 24-48 hours and the time from the onset to the consultation was shorter in infants and children than in adults. In addition, a study in French Guiana showed that rash was predictive of uncomplicated dengue [2]. We know that the 2019 outbreak was characterized by the DENV-2 serotype. In our study, only three children (5.7 %) *versus* 257 adults (32 %) presented with severe dengue, which was expected because SI related to DENV-2 virus carries a higher risk of severity than PI [3, 4]. Nevertheless, since the DENV serotype was not determined, we cannot exclude that another serotype was associated with the severity of PI or SI [5]. The number of patients was limited by the low number of serologies, or PCRs performed. Therefore, we could not use the IgM/IgG ratio >1.2 (WHO 2009) to distinguish primary infection (PI) from secondary infection (SI). In the absence of a second serum sample, it was not possible to determine the immunological status of all patients [6]. However, no history of dengue fever was reported in the pediatric population, although the high prevalence of asymptomatic dengue should not be overlooked. Reunion Island is not yet a dengue endemic area, so these were mainly cases of primary dengue.

We also chose to compare according to age categories, though, the low power did not allow us to conclude on infants, which according to the literature is different from older children [3, 7]. The predominance of arthralgia or myalgia in adults may be related to the difficulty of identifying these signs and symptoms by parents and children. In addition, in pediatric units, practices have evolved following outbreaks, meaning a child presenting with abdominal pain could be a case of dengue. Nonetheless, our study does not provide significant support for this finding. Internationally, this sign is even associated with the severity of dengue [8, 9].

The limitations of this study are related to the inherent weakness of a retrospective analysis. Multivariate regression analysis could not be performed due to lack of information. Due to the small number of cases of severe dengue and the lack of data, no risk or protective factors were identified for the child [10]. No severity factors presented in appendixes 1 and 2 were observed in our study. Differences in clinical manifestations between children and adults will develop with each outbreak [11], as the risk of secondary dengue infection increases, and it will be interesting to conduct a prospective study in this future context.

Conclusion

This study is the first description of the clinical manifestations of dengue in pediatric patients during the 2019 dengue fever outbreak. Reunion Island is still an epidemic zone. Very few severe cases and no death was reported in children compared to studies conducted in endemic zones.

Acknowledgments

We thank Dr Bernard-Alex Gaüzère and Dr Denis Nicolas for them continuous support. Finally, we thank Mrs. Elisa Legros for her editing in English.

Authors' Contributions

A.B, O.M, and P.G conceptualized and designed the study. M.L, and O.M participated in the acquisition, analysis and interpretation of data. M.L, M.R, and A.B wrote article. B.G, S.I, critically reviewed the manuscript All authors read and approved the final manuscript.

Abbreviations and acronyms

ALT:	Alanine aminotransferase
DF:	Dengue fever
G/L:	Giga/Liter
g/dL:	Gram/deciliter
Max:	Maximum
Min:	Minimum
mm^3:	Cubic millimetre
mM:	mmol/L
UI/L:	International units per liter
WHO:	World health organization
YO:	Years old

Tables / Figures

Figure 1: Flow Chart of confirmed and suspected dengue in Adults and Children in Reunion Island during the 2019 Outbreak (N=2366)

Table 1: Demographics and other variables of patients from confirmed dengue, Reunion Island, 2019 (N=1594)

Table 2: Clinical and biological profile of patients with confirmed or probable dengue fever, Reunion Island, 2019 (N=1594)

Appendix

Appendix 1: Characteristics of studies of risk factors for severe dengue in children

Appendix 2: Clinical and laboratory factors associated with dengue severity in children according to the literature review.

Appendix 3: List of studies references of the literature review in appendices 1 and 2

Appendix 4: Characteristics of patients according to age from lab-confirmed by PCR, Reunion Island, 2019 (N=847)

Appendix 5: Characteristics of the study population with clinical and biological signs associated with dengue fever: sensitive analysis with enrolled dengue fever, Reunion Island (N=1594)

Appendix 6: Clinical and biological profile of children prone to dengue fever, Reunion Island (N=847)

References

1. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO, Geneva, Switzerland. 2009: 1–160.

2. 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. *T Roy Soc Trop Med H*. 2012; 106: 773–5.

3. Pérez MA, Tellez Y, Solano S, Harris E, Rodriguez Y, Pérez L, 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*. 2005; 73: 1063–70.

4. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J Infect Dis*. 2000; 181: 2–9.

5. Cárdenas-Perea ME, Flores-Mendoza LK, Pérez-Contreras I, Díaz-Orea MA, Gómez-Conde E, Cortés-Hernández P, et al. Primary Dengue infection in patients requiring hospitalization during an outbreak in a low incidence Mexican region. *Vector-Borne Zoonot*. 2020; 20: 1–7.

6. Wang C-C, Lee I-K, Su M-C, Lin H-I, Huang Y-C, Liu S-F, et al. Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *T Roy Soc Trop Med H*. 2009; 103: 871–7.

7. Lien LB, Huang K-J, Huang J-H, Lan NT, Yeh T-M, Ha DQ, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 72: 370–4.

8. Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S, Amarilla S, Gonzalez N, Aguiar C, et al. Clinical characteristics and risk factors of dengue shock syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 1294–9.

9. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2007; 39: 76–81.

10. Wakimoto MD. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti-Infe*. 2015: 1–16.

11. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, Etienne A, Solet J-L, François C, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Eurosurveillance*. 2019; 2: 1–8.

Appendix 1: Characteristics of studies of risk factors for severe dengue in children (1/3)

R	Population / Sample size (N)/Country	Design (WHO class) /Period	Risks factors of severe dengue fever/Results
1	2-15 yo / Adults. N=1548/ Vietnam	P (1997) / 2006-2008	Signs of vascular leakage and shock were more frequent and more severe in children, while bleeding manifestations and organ involvement were more common in adults
2	< 1 yo/ N= 303/ Vietnam	P, CS (1997)/ 2004-2007	This study highlights the value of NS1 detection for diagnosis in infants.
3	114 Infants,1211 C, 346 Adults/ N=1671/Nicaragua	(1997) / 1999-2001	SDF was predominantly in infants 4–9 months of age and in children 5–9 yo, and SDI was a RF for severity in children. The only sign or symptom statistically associated with a negative dengue diagnosis was cough in children (OR 0.75, 0.6–0.9).
4	<18 yo / Adults N= 661. Taiwan	RP (1997)/ 06-12/2002	Adult patients were found to have higher incidences of headache (p=0.028), abdominal pain (p=0.004) upper gastrointestinal bleeding (p=0.013); lower platelet counts (p<0.001), prothrombin time (p=0.030) and serum albumin levels (p=0.037); a higher incidence of elevated ALAT levels (p=0.001); and a higher prevalence of DHF (14.4% vs. 3.6%; p=0.026).
5	<15 yo/N=68/ New Caledonia	RP (1997) / 1995-1996	This study showed relatively mild impairment in children
6	<16 yo/N=58/ Martinique	RP (1997) / 2001–2002	The main biological features: leukopenia (56%), neutropenia (80%), liver cytolysis (66%), thrombocytopenia (54%), increased ferritin levels.
7	<18 yo/N= 568/ India	CS (2012) / 2011-2016	Children between 5 and 10 yo were more commonly affected by dengue. Petechiae and skin bleeds were the most common bleeding manifestations. Epistaxis and melena were common mucosal bleeds. Younger age, persistent abdominal pain, tender hepatomegaly, ascites, pleural effusion, spontaneous bleeding, seizures, oliguria and paralytic ileus were considered as predictors of SDF.
8	C (<15), Adults, elderly (>60 yo)/N=322 / Malaysia	RP (2009) / 2013-2014	Lethargy (p=0.038) and vomiting were more common in children, while abdominal pain was more frequent in adults (p=0.040).
9	<15 yo/N=80/ Vietnam	CC (1997) / 05-07/2005	RF DSS: 7-12 yo, SDI, abdominal tenderness, hepatomegaly, lethargy, cold extremity presentation, hematocrit ≥ 50 %, platelet ≤75G/L.
10	<15 yo/N=471/ Paraguay	(2009) / 2011-2013	Age group >5 yo (OR 1.6 (95%CI:1–2.8) p<0.05), presence of abdominal pain (OR 2.5, (95%CI: 1.3–4.9) p=0.006), an TCA prolonged (OR 4 (95%CI: 1.6–10) p<0.001), low fibrinogen level (OR 2.5 (95%CI:1–5.9) p=0.02) were found significantly associated with DSS.
11	<12 yo/N=360/ India	(2009) / 2012-2018	Warning signs most commonly associated with SDF were pain abdomen, hepatomegaly, hypotension at admission and HCT>20% with concomitant platelet<50 G/L. Variables unlisted were Age> 6yo, retro-orbital pain, palmar erythema, joint pain, splenomegaly, positive tourniquet test, right hypochondriac pain and epigastric tenderness.
12	<15 yo/ Adults. N=286/ Thailand	(1997) / 2003-2004	More common in adults: petechiae, melena, headache, retro-orbital pain, joint pain, nausea-vomiting (p<0.05), hemoconcentration, thrombocytopenia, increased ALAT, higher PT (p<0.05). In children, more common: epistaxis, oliguria, liver enlargement (p<0.05).
13	<16yo/N=796/Dominican Republic	CS (2009)/ 2011-2012	RF of severe dengue and mortality were rash (P < 0.01), severe thrombocytopenia (p<0.01), anemia (p<0.01).
14	ND. N=777/ Thailand	CH (1997) / 2007-2010	6–10 yo had highest risk of DSS; however, mortality was highest in younger children and decreased with increasing age (OR 0.52, 95%CI 0.36–0.75 in 6-10 yo; OR 0.27, 95%CI 0.16–0.44 in 11-15yo compared with 1-5 yo children). Males were overrepresented among dengue cases; however, girls had higher risk of DSS (OR 1.19, 95%CI 1.14–1.24) and death (OR 1.57, 95%CI 1.14–2.17).

R: references; RF SDF: Risks factors of severe dengue fever; C: Children; yo: years old; P: prospective; CS: Cross sectional; RP: retrospective; CC: Case- control; CH; Cohort; ND: No description; SDF: severe dengue fever; AOR: adjusted odds ratio; SDI: Secondary dengue infection; DHF: dengue hemorrhagic fever; M: months; DSS: Dengue shock syndrome; (+ or -) LR: (positive or negative) Likelihood Ratio; WCC: white cell count; WS: Warning signs

R	Population / Sample size (N)/Country	Design (WHO class) /Period	Risks factors of severe dengue fever/Results
15	<18 yo/ N=746/ India	(1997) 09/2010 - 07/2012	RF of DHF: >6 yo (OR 1.85), hepatomegaly (OR 3.49), bleeding episodes (OR 1.43), WCC>5,000/µL(OR1.80), platelet≤100G/L (OR 3.72). RF of DSS: Hepatomegaly (OR 43.44), bleeding episodes (OR 5.58), pulse pressure ≤ 20 mmHg (OR 19.09), SBP<90 mmHg (OR 2.45), hematocrit > 40% (OR = 1.88), WCC > 5,000/µL (OR 2.36), platelet≤100G/L (OR10.60).
16	< 1 yo/ N=245/ Vietnam	CS (1997) / 1997 - 2002	No significant difference between the percentage of male and female infants with DSS (28.9% vs 21.4%; OR1.49, 95%CI= 0.79−2.81 p=0.2) No relationship between sex and severe complications of DHF (prolonged shock, GI bleeding, respiratory failure, encephalopathy in infants).
17	<12 yo/ N=261/ Puducherry	(2011) / 2012 - 2015	Platelet count did not always correlate well with the severity of bleeding.
18	5-12 yo/N=302/ El Salvador	CS (1997) / 05-10/2004	No differences in weight-for-age or BMI-for-age Z-scores between the three groups. No difference in height between children with DF and DHF. Excess nutrition does not appear to be a RF for severe forms of DF, nor does malnutrition appear to be predictive of good outcomes.
19	<18 yo/N=73/ India	CS (1997)/ 09 - 12/2005	Bleeding manifestations, presence of effusion on USG/X-ray, hematocrit >35%, WBC<4000 mm3, Na <130meq/l, bicarbonate level of <18mmol/l, deranged coagulation profile and serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) >40 IU were predictive of DSS.
20	<18 yo/N=483/ India	CS (1997) / 2008-2009	RF DHF (p<0.05): Spontaneous bleeding, hepatomegaly, signs of capillary leakage (ascite, pleural effusion), leucopenia<4000 mm3, >5yo
21	<18 yo/N=245/ India	(2011) / 2012-2014	RF for DSS (p<0.05) on univariate analysis: headache, retro-orbital pain, palmar erythema, joint pain, facial flush, splenomegaly, bleeding, giddiness, persistent vomiting, pleural effusion, ascites, hematocrit >20% with concomitant platelet <50 G/L, deranged liver function tests, gallbladder wall edema. On multivariate analysis, RF for SDF: >6yo, hepatomegaly, abdominal pain, oliguria. (p<0.05)
22	<15 yo/N=165/ Thailand	CC (1997)/ 2003-2005	RF of DSS: bleeding, SDI, hemoconcentration > 22% (OR (95%CI): 5.1 (1.5-17.1), 21.8 (5.3-90.8), 15.5 (4.4-54.6) respectively).
23	1- 12 yo/N=102/ India	(2009) / 07/2014-07/2015	Elevated transaminases were found to be higher in SDF than Non-SD (100%vs.80%, p=0.006). Using binary logistic regression, presence of severe hepatitis and shock at presentation was an independent predictor for acute liver failure (OR 77; 95%IC 13–457 p<0.001) and mortality (OR 55; 95%IC: 4.6–66 p<0.001) respectively.
24	ND. N=109/ India	(1997) / 2001 - 01/2003	Severe refractory shock, disseminated intravascular coagulation, acute Respiratory Distress Syndrome, hepatic failure and neurological manifestations singly or in combination were the commonest causes of death.
25	2 M-14 yo/N=110/ India	P (1997) 11/2008 - 07/2010	About 17.27% of children had >10-fold increase in the liver enzymes. There was no correlation between the degree of hepatic enlargement or hepatic tenderness with the abnormalities of liver functions. Any child with fever, jaundice and tender hepatomegaly in geographical areas where dengue is endemic, the diagnosis of dengue infection should be strongly considered
26	<15yo/Adults. N=5686/ Brazil	CS (2009) / 2010 - 2011	Multivariate analysis indicated that myalgia (OR 2.58; 95%CI 2.08–3.18), retro-orbital pain (OR 1.36; 95%CI 1.15–1.62), nausea (OR 1.92; 95%CI 1.60–2.30), arthralgia (OR 3.64; 95%CI 2.72–4.89) were the most frequent clinical symptoms in adults, whereas vomiting (OR 0.52; 95%CI 0.43–0.61) and skin rash (OR=0.46; 95%CI 0.25–0.85) were the most prevalent symptoms in children. Adults exhibited a higher hemoconcentration (OR 3.04; 95%CI 2.53–3.65), thrombocytopenia (OR 2.17; 95%CI 1.80–2.60), increased erythrocyte sedimentation rate (OR 1.81; 95%CI 1.53–2.14), increased ALT (OR 3.13; 95%CI 2.44–4.02) than did children. Adults exhibited a higher frequency of SDF (OR 1.74; 95%CI 1.12–2.72) and hospitalization (OR 2.21; 95%CI 1.59–3.06) relative to children.

R: references; RF SDF: Risks factors of severe dengue fever; C: Children; yo: years old; P: prospective; CS: Cross sectional; RP: retrospective; CC: Case- control; CH; Cohort; ND: No description; SDF: severe dengue fever; AOR: adjusted odds ratio; SDI: Secondary dengue infection; DHF: dengue hemorrhagic fever; M: months; DSS: Dengue shock syndrome; (+ or -) LR: (positive or negative) Likelihood Ratio; WCC: white cell count; WS: Warning signs

R	Population / Sample size (N)/Country	Design (WHO class) /Period	Risks factors of severe dengue fever/Results
27	< 15 yo/N=1601/ Nicaragua	CS (1997) 01/1999 - 12/2001	More shock (OR 1.91, 95%CI 1.35–2.71) and internal hemorrhage (OR 2.05, CI 1.16–3.78) were observed in the period of DENV-2, whereas increased vascular permeability was associated to a greater degree with the DENV-1 (OR 2.36, CI 1.80–3.09). The DENV-1 season was associated with more hospitalized primary dengue cases (OR 3.86, CI 2.72–5.48) and more primary DENV infections with severe manifestations (OR 2.93, CI 2.00–4.28).
28	< 16 yo/N=419/ Brazil	CS (1997) / 01-06/2008	In multivariate analysis, RF of DHF: > 5 yo (OR 4.94; 95%CI 1.30–18.71), abdominal pain (OR 8.59; 95%CI 3.17–23.27), hepatomegaly (OR 15.87; 95%CI, 5.38–46.85), positive tourniquet test (OR 10.84; 95%CI 3.96–29.71). Hypoalbuminemia occurred more frequently than hemoconcentration in DHF cases, and high aminotransferase levels were associated with severity.
29	< 14 yo/N=134/ Thailand	(1997) /1999 - 2002	Coryza, seizures, nausea/vomiting, rash, petechiae in the infants and younger children were significantly different from the older children.
30	ND/N=319/ India	RP (2012) / 1-12/2019	Children with SDF developed a higher number of acute kidney injury (n=20; 28.6%), as compared to dengue with WS group (n = 6; 11.8%).
31	4 M-12 yo/N=39/ India	P (1997) / 08-10/2003	Predictive markers for DSS were younger age at onset, altered sensorium, paralytic ileus, and significantly deranged PTT.
32	4 M-15 yo/N=181/ Brazil	CH (2009)/2007–2008	Abdominal pain (OR 2.63, 95%CI: 1.06–6.53) and lethargy (OR 3.40, 95%CI: 1.45–7.99) were independently associated with severe dengue.
33	<16yo/N=76/ French Guiana	(2009) / 2005–2006	Rash was predictive of uncomplicated dengue: risk of developing a SDF was 0.43 (95%CI 0.21–0.88; p=0.021) for patients with rash.
34	<18 yo. N=145/ Brazil	CH (2009) / 2007-2008	Lethargy had the best accuracy (+LR >19 and -LR <0.6). Pleural effusion and abdominal distension had higher sensitivity (82.6%). History of bleeding (epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding) and severe hemorrhage (pulmonary or gastrointestinal bleeding) in physical examination were more frequent in severe dengue disease (p<0.01), but with poor accuracy (+LR=1.89 and 3.89; -LR=0.53 and 0.60 respectively). Serum albumin was lower in severe dengue forms (p<0.01).
35	1 M-18 yo/N=484/ Indonesia	(1997) / 2009-2013	Duration of fever ≤4 days was the only significant predictor of disease progression (p=0.01)
36	<18 yo/Adults. N=17646/ Western Saudi Arabia	RP (2009)/ 2010 - 2016	RF of SDF in adults vs children were more SDI (AOR: 2.20, 95%CI:1.09–4.44 p=0.02), less neutropenia (AOR 0.41, 95%CI 0.17–0.97 p=0.04).
37	<15 yo/Adults. N=347/ Thailand	RP (1999) 01–06/2001	SDI was associated with DHF in children, OR (95%CI) =3.63 (1.94-6.82), p<0.0001, but not in adults, OR (95%CI) =0.6 (0.02-6.04) p=1. Dengue should be considered in patients with clinical gastrointestinal bleeding in association with increased liver enzymes.

R: references; RF SDF: Risks factors of severe dengue fever; C: Children; yo: years old; P: prospective; CS: Cross sectional; RP: retrospective; CC: Case-control; CH; Cohort; ND: No description; SDF: severe dengue fever; AOR: adjusted odds ratio; SDI: Secondary dengue infection; DHF: dengue hemorrhagic fever; M: months; DSS: Dengue shock syndrome; (+ or -) LR: (positive or negative) Likelihood Ratio; WCC: white cell count; WS: Warning signs

Appendix 2: Clinical and laboratory factors associated with dengue severity in children according to the literature review.

Clinical and laboratory factors	Study references	OR (95%CI)	p-value	Country
Sex (female)	14	[14] **1.19** (1.14–1.24)	< 0.001	Vietnam
Age group (6-10 yo); > 5 yo	9, 10, 11, 14, 20	[10] **1.6** (1–2.8)	< 0.050	Paraguay
	21, 28	[14] **1.40** (1.32–1.49)	< 0.001	Vietnam
		[20] **4.6** (1.32–15.79)	ND	India
		(21)	< 0.050	Brazil
		[28] **4.94** (1.30–18.71)	ND	
Secondary infection by dengue	3, 9, 22, 37	[22] **21.80** (5.30–90.80)	ND, ND, < 0.001	Vietnam
		[37] **3.63** (1.94-6.82)	<0.001	Thailand
<u>Type of dengue virus (DENV-1)</u>		-		
- More hospitalized primary dengue		**3.86** (2.72–5.48)	ND	
-More primary infections with severe manifestations	27	**2.93** (2.00–4.28)	ND	Nicaragua
		-		
<u>Type of dengue virus (DENV-2)</u>		-		
- More shock		**1.91** (1.35–2.71)	ND	
-More internal hemorrhage		**2.05** (1.16–3.78)	ND	
Abdominal pain	9, 10, 11, 13, 21, 28,	[10] **2.5** (1.3–4.9),	0.006	Vietnam
	32	[13] **3.00** (1.90–4.90)	ND	Paraguay
		(21)	< 0.050	India, Dominican
		[28] **8.59** (3.17–23.27)	ND	Republic
		[32] **2.63** (1.06–6.53)	0.030	Brazil
Hepatomegaly	9, 11, 12, 13, 15	[9] **7.50** (1.30–43.00)	0.020	Vietnam
	20, 21, 28	(12)	< 0.050	Thailand
		[13] **2.60** (1.80–3.70)	ND	Dominican
		[15] **43.44** (22.71–83.09)	< 0.001	Republic
		(20)	< 0.050	India
		(21)	< 0.050	
		[28] **15.87** (5.38–46.85)	ND	Brazil
Retro-orbital pain	11	-	-	India
Rash	13	-	< 0.010	Dominican Republic
Oliguria	21	-	< 0.050	India
Pulse pressure < 20 mmHg	15	**19.09** (9.64–37.80)	< 0.001	Thailand
Systolic blood pressure < 90mmHg	11, 15	[15] **2.45** (1.41–4.25)	ND, 0.001	India, Thailand
Lethargy	9, 32	[9] **15.80** (2.50–99)	0.003	Vietnam
		[32] **3.40** (1.45–7.99)	0.002	Brazil
Bleeding	15, 19, 20, 22, 34	[15] **5.58** (3.43–9.10)	< 0.001	Thailand
		[20] **1.90** (1.12–3.15)	0.008	India
		[22] **5.10** (1.50–17.10)	0.009	Brazil
		(34)	<0.010	
Platelet count < 100 G/L	15	**10.60** (4.98–22.55)	< 0.001	Thailand
Platelet count < 50 G/L	11	-	-	India
Platelet count < 30 G/L	13	**2.40** (1.60–3.60)	ND	Dominican Republic
Leukocyte count > 5000 /uL	15	**2.36** (1.44–3.86)	0.001	Thailand
Leukocyte count 4000-10000 /uL	14	**0.40** (0.18–0.98)	0.042	India
Hemoglobin < 9 g/dL	13	**1.90** (1.30–3.00)	ND	Dominican Republic
Hematocrit > 40 %	9, 15	[15] **1.88** (1.16–3.05)	0.010	Vietnam, Thailand
Hemoconcentration > 22 %	22	**15.50** (4.40–54.60)	< 0.001	Thailand
Hematocrit > 50 %	9	**13.50** (2.10–85.00)	0.005	Vietnam
PTT prolonged	10, 31	[10] **4** (1.6–10)	< 0.001, ND	Paraguay, India
Low fibrinogen level	10	**2.5** (1–5.9)	0.020	Paraguay
Hyponatremia < 130 meq/l	19	-	-	India
Bicarbonate level of < 18 mmol/l	19	-	-	India

OR: Odds Ratio; **CI**: confidence interval; **ND**: no description, **yo**: years old, **DENV**: virus of dengue, **G/L**: Giga/Liter; **uL**: microliter; **g/dL**: gram/deciliter; **PTT**: partial thromboplastin time; **meq/L**: thousandth of an Equivalent/ Liter

Appendix 3: List of studies references of the literature review in appendices 1 and 2

1. Dinh The T, Le Thi Thu T, Nguyen Minh D, Tran Van N, Tran Tinh H, Nguyen Van Vinh C, et al. Clinical features of dengue in a large vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. *PLOS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1679.
2. Bich Chau TN, Anders KL, Lien LB, Hung NT, Minh Hieu LT, Tuan NM, et al. Clinical and virological features of dengue in Vietnamese infants. *PLOS Negl Trop Dis.* 2010; 4: e657.
3. Pérez MA, Tellez Y, Solano S, Harris E, Rodriguez Y, Pérez L, 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.* 2005; 73: 1063–70.
4. Wang C-C, Lee I-K, Su M-C, Lin H-I, Huang Y-C, Liu S-F, et al. Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *T Roy Soc Trop Med H.* 2009; 103: 871–7.
5. Bourée P, Lançon A, Anquetil R, Ménager C. La dengue en Nouvelle-Calédonie. Étude de 68 cas pédiatriques. *Arch pédiatrie*. 2001; 8: 1311–7.
6. Monnin M, M'bou F. Une épidémie de dengue dans un service de pédiatrie. À propos de 58 cas au Lamentin (Martinique). *Arch pédiatrie*. 2005; 12: 144–50.
7. Ramabhatta S, Palaniappan S, Hanumantharayappa N, Begum SV. The Clinical and Serological Profile of Pediatric Dengue. *Indian J Pediatr*. 2017; 84: 897–901.
8. Woon YL, Hor CP, Hussin N, Zakaria A, Goh PP, Cheah WK. A two-year review on epidemiology and clinical characteristics of dengue deaths in malaysia, 2013-2014. *PLOS Negl Trop Dis.* 2016; 10: 16.
9. Pham TB, Nguyen TH, Vu TQH, Nguyen TL, Malvy D. Facteurs prédictifs du syndrome de choc lié à la dengue chez les enfants à l'hôpital des enfants malades n°1, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*. 2007: 5.
10. Lovera D, Martinez de Cuellar C, Araya S, Amarilla S, Gonzalez N, Aguiar C, et al. Clinical characteristics and risk factors of dengue shock syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35: 1294–9.
11. Pothapregada S, Sivapurapu V, Kamalakannan B, Thulasingham M. Role of early warning signs in children with severe dengue infection. *Int J Contemp Pediatr.* 2018; 5: 1423.
12. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol.* 2007; 39: 76–81.
13. Fernandez J, Mena Lora AJ, Soto Y, Morales A, Brito MO, Feris-Iglesias J. Disease severity and mortality caused by dengue in a dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90: 169–72.
14. Nguyet NM, Hien TT, Simmons CP, Farrar J, Van Vinh Chau N, Wills B, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84: 127–34.
15. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J. Prognostic indicators for dengue infection severity. *Int J Clin Pediatr.* 2013; 2: 12–18.
16. Lien LB, Huang K-J, Huang J-H, Lan NT, Yeh T-M, Ha DQ, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 370–4.
17. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Clinically profiling pediatric patients with dengue. *J Global Infect Dis*. 2016; 8: 115.
18. Clará AW, Miller L, Pleités EB, Adderson EE, Marón GM, MacDonald G, et al. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82: 324–9.
19. Chacko B, Subramanian G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatrics.* 2007; 54: 137–40.
20. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatrics*. 2011; 57: 451–6.
21. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 19: 661–4.
22. Taweewong Tantracheewathorn, Supapan Tantracheewathorn. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatrics.* 2011; 57: 451–6.
23. Prasad D, Bhriguvanshi A. Clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 97–101.
24. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 889–95.
25. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic involvement in dengue fever in children. *Iran J Pediatr.* 2012; 22: 6.
26. de Souza LJ, Bastos Pessanha L, Carvalho Mansur L, Assed de Souza L, Barbosa Tâmega Ribeiro M, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. B*raz J Infect Dis.* 2013; 17: 27–31.
27. Silva S, Cuadra R, Pérez MA, Mercado JC, Hammond SN, Harris E, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74: 449–56.
28. Ferreira RAX, Kubelka CF, Velarde LGC, Matos JPS de, Ferreira LC, Reid MM, et al. Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51: 753–60.
29. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Se Asian J Trop Med.* 2005; 36: 5.
30. Rajan M, Geminiganesan S, Sankaranarayanan S, Padmanaban R, Selvam MP. Renal manifestations in children with dengue fever hospitalized in pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 1014–7.
31. Shah I. Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatrics*. 2004; 50: 301–5.
32. Giraldo D, Sant'Anna C, Périssé ARS, March M de FP, Souza AP, Mendes A, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *T Roy Soc Trop Med H.* 2011; 105: 601–3.
33. 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. *T Roy Soc Trop Med H.* 2012; 106: 773–5.
34. Pone SM, Hökerberg YHM, de Oliveira R de VC, Daumas RP, Pone TM, Pone MV da S, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Jornal de Pediatria.* 2016; 92: 464–71.
35. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, Jansen MAC, Heesterbeek JAPH, Hoes AW, et al. Clinical course and management of dengue in children admitted to hospital: a 5 years prospective cohort study in Jakarta, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: 314–9.
36. Hegazi MA, Bakarman MA, Alahmadi TS, Butt NS, Alqahtani AM, Aljedaani BS, et al. Risk factors and predictors of severe dengue in saudi population in jeddah, western saudi arabia: a retrospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 102: 613–21.
37. Wichmann O, Hongsiriwon S, Bowonwatanuwong C, Chotivanich K, Sukthana Y, Pukrittayakamee S. Risk factors and clinical features associated with severe dengue infection in adults and children during the 2001 epidemic in Chonburi, Thailand. *Trop Med Int Health*. 2004; 9: 1022–9.

Appendix 4: Characteristics of patients according to age from lab-confirmed by PCR, Reunion Island, 2019 (N=847)

Characteristics	< 2 yo N=7	2-9 yo N=23	10-14 yo N=22	15-18 yo N=32	>18 yo N=763	P-value
Average age in years	0.9±0.7	5.9±2.2	12.5±1.6	16.7±0.8	48.3±23	< 0.001
Female sex, n (%)	5(71)	10(44)	9(41)	24(75)	434(57)	0.059
Nutritional status						
• Weight (average)	8.7±3.1	21.9±9.3	48.1±20.6	57.5±12.2	71.2±17.7	**< 0.001**
• BMI (average)	16.9±.1.5	17.2±6.1	19.2±5.6	21.0±3.2	26.8±7.2	**< 0.001**
Personnal background						
• None	6(86)	15(65)	18(82)	20(63)	308(40)	**< 0.001**
• Diabetes	0	0	0	1(3)	146(19)	**< 0.001**
• Asthma	0	4(17)	4(18)	5(16)	46(6)	**0.030**
• Sickle cell disease	0	0	1(4)	0	0	0.123
• Other hemoglobinopathy	0	0	0	1(3)	3(0.4)	0.608
• Leukemia	0	1(4)	0	0	3(0.4)	0.497
• Others	1(14)	3(13)	0	5(16)	260(34)	-
Time between onset of signs and consultation (days)	0.9±0.9	1.0±1.2	2.2±1.7	2.5±3.1	2.6±2.6	**0.014**
Characteristics of fever						
• None, n (%)	0	1	1	2	137(18)	0.125
• Febrile, n (%)	7(100)	22(96)	21(96)	30(94)	626(82)	-
• Average temperature	38.7±0.9	38.3±1.0	38.3±1.2	38.6±1.4	38.1±1.2	0.440
Hospitalisation (total)	3(43)	6(26)	9(41)	14(44)	350(46)	0.417
• Duration (days)	4.7±2.5	2.5±1.0	4.1±2.1	2.6±2.0	5.4±4.9	**0.003**
• STHU	0	1(4)	2(9)	8(25)	61(8)	**0.043**
• Medecine	3(43)	5(22)	8(36)	9(28)	294(39)	0.364
• ICU	0	0	0	0	56(7)	**0.016**
Complication	0	0	0	1(3)	46(6)	0.153
Co-infection	0	0	0	2(6)	89(12)	**0.010**
Pregnancy in progress	0	0	0	2(6)	81(11)	**0.019**
Warning signs						
Yes	4(57)	8(40)	7(41)	10(42)	245(37)	0.847
Hospitalized	3(43)	6(26)	9(41)	14(44)	350(46)	0.417
Personal background	1(14)	8(35)	4(18)	12(38)	455(60)	**< 0.001**
Lethargy or restlessness	1(14)	0	0	1(3)	14(2)	0.358
Persistent vomiting	1(14)	1(4)	3(14)	2(6)	34(5)	0.430
Mucosal bleeding	0	0	3(14)	1(3)	85(11)	**0.046**
Abdominal pain	2(29)	7(30)	8(36)	11(34)	191(25)	0.582
Hepatomegaly > 2 cm	0	0	0	0	3(0.4)	0.910
Pleural effusion	0	0	0	0	3(0.4)	0.960
Ascites	0	0	0	0	4(0.5)	0.933
Decrease platelet (%)	-10.8±15.3	-2.1±6.5	-0.0±16.0	-4.1±7.0	-1.4±74.5	**0.035**
Increase hematocrit (%)	0.6±1.0	1.8±4.9	2.1±5.0	1.8±5.4	2.8±5.0	0.112
Total						
0	3(43)	12(60)	10(59)	14(58)	410(63)	0.643
1	4(57)	8(40)	5(29)	7(29)	184(28)	
2	0	0	2(12)	3(13)	53(8)	
3	0	0	0	0	8(1)	
Severe dengue						
• Shock	0	0	0	0	20 (3)	-
• Fluid accumulation	0	0	0	0	1(0.1)	-
• Severe bleeding	0	0	0	1 (3)	41 (5)	-
• AST or ALT >=1000	0	1 (4)	0	0	9 (1)	-
• Impaired consciousness	0	1 (4)	1 (5)	2 (6)	40 (4)	-
• Heart and other organs	0	0	0	7 (22)	209 (27)	-
Total severe dengue	0	2 (9)	1 (5)	9 (28)	248 (33)	-

PCR: Polymerase Chain reaction, **BMI**: Body Mass Index; **STHU**: Short-term hospitalization unit, **ICU**: Intensive Care Unit; **AST/ALT:** Aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase

Appendix 5: Characteristics of the study population with clinical and biological signs associated with dengue fever: sensitive analysis with enrolled dengue fever, Reunion Island (N=1594)

Variables		Confirmed DF (N=847)		P-value	Enrolled DF (N=1594)		P-value
		Children<15 (52)	Adults (795)		Children<15 (94)	Adults (1500)	
Sex	• Female	24 (46)	458 (58)	-	40 (43)	867 (58)	-
	• Male	28 (54)	337 (42)	-	54 (57)	633 (42)	-
Age	• 0-2 yo[1]	7 (14)	-	-	13 (14)	-	-
	• 2-10 yo	23 (44)	-	-	48 (51)	-	-
	• 10-15 yo	22 (42)	-	-	33 (35)	-	-
	• > 15 yo	0	-	-	0	-	-
PBG	• None	39 (75)	328 (41)	-	73 (78)	630 (42)	-
	• Diabetes	0	147 (19)	-	0	286 (19)	-
	• Asthma	8 (15)	51 (6)	-	13 (14)	110 (7)	-
	• Sickle cell disease	1	0	-	1	1	-
	• Others	3 (6)	265 (33)	-	6 (6)	463 (31)	-
H	• None	34 (65)	431 (54)	-	67 (71)	912 (61)	-
	• STHU	3 (6)	69 (9)	-	6 (6)	105 (7)	-
	• Medecine	16 (31)	303 (38)	-	22 (23)	496 (33)	-
	• ICU	0	56 (7)	-	0	94 (6)	-
S	• Wet season	41 (80)	536 (70)	-	69 (74)	978 (67)	-
	• Dry season	10 (20)	226 (30)	-	24 (26)	483 (33)	-
Signs	Fever	50(96)	656(83)	0.003	89(95)	1193(80)	**< 0.001**
	Asthenia	37(71)	526(66)	0.455	61(64)	1012(68)	0.608
	Anorexia	27(52)	345(43)	0.232	44(47)	705(47)	0.971
	Myalgia	19(37)	427(54)	0.016	35(37)	857(57)	**< 0.001**
	Arthralgia	6(12)	328(41)	< 0.001	9(10)	623(42)	**< 0.001**
	Eruption	13(31)	132(17)	0.015	29(31)	234(16)	**< 0.001**
	Vomiting	12(23)	206(26)	0.647	28(30)	447(30)	0.998
	Abdominal pain	17(33)	202(25)	0.256	30(32)	425(28)	0.460
	Diarrhea	5(10)	152(19)	0.066	8(9)	306(20)	**0.002**
	Hepatomegaly	0	3	1	0	6(0.4)	1
	Retro-orbital pain	10(19)	153(19)	0.998	14(15)	268(18)	0.454
	Headache	30(58)	386(49)	0.257	53(56)	773(52)	0.361
	Seizure	2(4)	9(1)	0.167	2(2)	19(1)	0.354
	Faitness / dizziness	3(6)	103(13)	0.193	3(3)	213(14)	**< 0.001**
	Lethargy / restlessness	1(2)	20(3)	1	1(1)	38(3)	0.725
	Hypotension	2(4)	30(4)	1	6(6)	59(4)	0.273
	Ascite	0	4	1	0	8(0.5)	1
	Pleural effusion	0	3	1	0	12(1)	1
	Epistaxis	1(2)	18(2)	1	3(3)	35(2)	0.487
	Gingivorrhagia	2(4)	28(4)	0.706	5(5)	57(4)	0.409
	Petechiae	5(10)	31(4)	0.063	7(7)	59(4)	0.106
	Hematemesis	0	12(2)	1	0	20(1)	0.626
	Severe bleeding	0	42(5)	0.103	0	79(5)	**0.013**
	Liver failure	1(2)	1(1)	0.471	2(2)	19(1)	0.354
	Kidney failure	0	141(18)	< 0.001	0	274(18)	**< 0.001**
	Heart failure	0	69(9)	0.017	1(1)	149(10)	**< 0.001**
	Respiratory failure	0	17(2)	0.618	0	28(2)	0.406
	Lowest platelet (G/L)	229±81	146±70	< 0.001	230±80	156±79	**< 0.001**
	Platelets <75 G/L	0	91(13)	< 0.001	0	175(13)	**< 0.001**
	Peak hematocrit %	37.1±4.0	40.4±5.1	< 0.001	36.6±3.6	40.7±4.9	**< 0.001**
	Increase hematocrit (%)	1.7±4.5	2.8±5.0	0.184	0.9±3.3	2.0±5.2	**0.003**
	Hemoglobin (g/dL) min	12.3±1.3	12.9±1.9	0.016	12.3±1.2	13.1±1.9	**< 0.001**
	Neutrophil (/mm3) min	3.2±2.6	2.7±2.5	0.234	3.8±3.1	3.2±3.0	**0.043**
	Lymphocyte (/mm3) min	1.5±1.8	0.8±1.3	< 0.001	1.7±1.7	1.0±1.1	**< 0.001**
	PTT ratio max	1.16±0.46	1.13±0.46	0.801	1.16±0.38	1.09±0.45	0.482
	PT min (%)	79.4±11.8	89.7±18.4	0.037	82.0±16.1	92.0±18.8	**0.023**
	AST (U/L) max	96±208	143±711	0.696	131±497	130±561	0.986
	ALT (U/L) max	48±91	61±86	0.401	37±72	60±82	**0.027**
	Sodium (mM) min	136.1±2.3	135.9±3.7	0.828	136.2±2.3	136.1±4.1	0.873
	Urea (mM) max	4.1±2.3	6.5±5.9	< 0.001	3.9±1.9	6.6±6.0	**< 0.001**
	Créatinine (mM) max	190±72*	206±71	0.673	184±65**	205±72	0.408

[1] yo: years old. * n=4 ** n=8; PBG: Personnal background; H: Hospitalization; S: Seasons; DF: Dengue fever; STHU: Short-term hospitalization unit, ICU: Intensive Care Unit; G/L: Giga/Liter; g/dL: gram/deciliter; mm^3: cubic millimetre; min: minimum, PTT: partial thromboplastin time; PT: Prothrombin time, max: maximum, UI/L: international units per liter, AST/ALT: Aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase, mM : mmol/L

Appendix 6: Clinical and biological profile of children prone to dengue fever, Reunion Island (N=847)

Signs	Infants N=7	Children N=23	Teens N=22	15-18 N=32	Adults>18 N=763	P-value
Fever	7(100)	22(96)	21(96)	30(94)	626(82)	**0.011**
Anorexia	5(71)	12(52)	10(46)	12(38)	333(44)	0.496
Myalgia	1(14)	8(35)	10(46)	19(59)	408(54)	0.068
Arthralgia	0	3(13)	3(14)	16(50)	312(41)	**< 0.001**
Eruption	4(57)	6(26)	6(27)	6(19)	126(17)	0.077
Vomiting	2(29)	3(13)	7(32)	11(34)	195(26)	0.426
Abdominal pain	2(29)	7(30)	8(36)	11(34)	191(25)	0.582
Diarrhea	2(29)	2(9)	1(5)	6(19)	146(19)	0.184
Hepatomegaly	0	0	0	0	3(0.4)	0.910
Rétro-orbital pain	0	3(13)	7(32)	16(50)	137(18)	**< 0.001**
Headache	0	13(57)	17(77)	22(69)	364(48)	**< 0.001**
Seizure	0	1(4)	1(5)	1(3)	8(1)	0.506
Confusion	0	1(4)	1(5)	0	50(7)	0.248
Faintness / dizziness	0	1(4)	2(9)	2(6)	101(13)	0.225
Hypotension	0	1(4)	1(5)	3(9)	27(4)	0.611
Ascites	0	0	0	0	4(0.5)	0.933
Pleural effusion	0	0	0	0	3(0.4)	0.960
Epistaxis	0	0	1(5)	0	18(2)	0.514
Gingivorrhagia	0	1(4)	2(9)	0	28(4)	0.206
Digestive haemorrhage	0	0	0	0	23(3)	0.300
Petechiae	1(14)	4(17)	0	0	31(4)	**0.021**
Bruises	0	0	0	0	3(0.4)	0.960
Hematemesis	0	0	0	0	12(2)	0.640
Hematuria	0	0	0	1(3)	22(3)	0.564
Severe bleeding	0	0	0	1(3)	41(5)	0.213
Chest pain	0	0	0	0	32(4)	0.146
Rachis pain	0	2(9)	2(9)	4(13)	143(19)	0.149
Liver failure	0	1(4)	0	0	9(1)	0.623
Kidney failure	0	0	0	7(22)	134(18)	**0.001**
Cardiac failure	0	0	0	0	69(9)	**0.005**
Neurological injury	0	1(4)	1(5)	2(6)	29(4)	0.908
Lowest platelet levels (G/L)	254±62	252±76	191±83	187±45	144±70	**< 0.001**
Decrease platelet (%)	-10.8±15.3	-2.1±6.5	-0.0±16.0	-4.1±7.0	-1.4±74.5	**0.035**
Peak Hematocrit (%)	34.1±3.2	36.1±3.5	39.5±3.5	39.1±6.9	40.5±5.0	**< 0.001**
Increase Hematocrit (%)	0.6±1.0	1.8±4.9	2.1±5.0	1.8±5.4	2.8±5.0	0.112
Hemoglobin (g/dL) min	11.3±1.1	12.0±1.2	13.1±1.1	12.9±2.4	12.9±1.9	**0.010**
White blood cells (/mm^3) max	9.1±3.5	6.5±2.4	4.9±2.8	4.8±2.5	5.5±3.2	**0.004**
Neutrophil (/mm^3) max	4.0±3.2	3.5±2.1	3.3±2.7	3.5±2.4	3.7±2.6	0.883
Neutrophil (/mm^3) min	3.6±3.4	3.1±2.2	3.0±2.9	2.9±2.2	2.7±2.5	0.772
Lymphocytes (/mm^3) max	4.5±2.9	2.0±2.1	0.9±0.5	0.8±0.5	1.3±1.5	**< 0.001**
Lymphocytes (/mm^3) min	3.0±2.5	1.7±1.9	0.7±0.3	0.6±0.3	0.8±1.4	**< 0.001**
PTT ratio max	1.34*	1.36±0.23	0.90±0.59	1.00±0.38	1.13±0.46	**0.023**
PT min	83.0*	78.6±7.9	79.7±16.8	80.9±11.3	89.8±19.5	**0.007**
AST (UI/L) max	192±240	111±280	56±67	36±34	147±723	**< 0.001**
ALT (UI/L) max	85±93	52±119	34±50	24±23	62±87	**< 0.001**
Sodium (mM) min	135.3±2.6	136.5±2.5	136.0±1.9	137.5±2.2	135.9±3.6	0.202
Urée (mM) min	2.8±1.0	4.0±0.8	4.7±3.5	3.7±0.9	6.6±6.0	**< 0.001**
Créatinine (mM) max	265*	159±88**	178*	240±33**	205±72	0.710
GFR (ml/min/1.73m^2) min	-	-	-	93±109	131±103	0.187

*** n=1 ** n=2; G/L**: Giga/Liter; **g/dL**: gram/deciliter; **mm^3:** cubic millimetre**; min**: minimum; **max**: maximum; **PTT:** partial thromboplastin time; **PT:** Prothrombin time, **AST/ALT**: Aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase; **UI/L**: international units per liter; **mM**: mmol/L; **GFR**: Glomerular filtration rate; **ml/min/1.73m^2:** milliliter/minute/1.73square meter

PARTIE IV : Discussion générale

I- Interprétation des résultats de l'analyse univariée et confrontation à la littérature

1) Caractéristiques générales

A- Sexe ratio

La dengue était plus fréquente chez les enfants de sexe masculin (54%), alors que chez les adultes, les femmes étaient plus souvent touchées que les hommes (58%). Cette étude ne pouvait pas conclure à l'association entre le sexe féminin et la sévérité comme au Vietnam. (45)

B- L'âge

L'âge moyen des enfants atteints de la dengue était de 0,9 ± 0,7 an pour les nourrissons (7), 5,9 ± 2,2 ans pour les enfants (23), 12,5 ± 1,6 ans pour les adolescents (22) et 16,7 ± 0,8 ans pour les jeunes adultes (32) ($p < 0,001$). La tranche d'âge des deux cas de dengue sévère était comprise entre 2 et 10 ans. Cela concordait avec les données en Inde ou au Vietnam où la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 5 et 10 ans. (27, 43, 50)

C- Le climat

Comme attendu en raison de la prolifération saisonnière des moustiques vecteurs, le nombre de cas de dengue était plus important au cours de la saison des pluies avec 41 enfants touchés (80 %) alors que durant la saison sèche, seuls 10 enfants (20 %) ont été atteints.

2) Délai avant consultation

Le délai entre l'apparition des signes et la consultation aux urgences a été respectivement de 0,9 ± 0,9 jours, 1,0 ± 1,2 jours, 2,2 ± 1,7 jours, 2,5 ± 3,1 jours, 2,6 ± 2,6 jours ($p = 0,014$) pour les nourrissons, enfants, adolescents, jeunes adultes et adultes. Cela évoquait que plus l'enfant était jeune, plus les parents consultaient tôt, probablement par inquiétude.

3) Différences cliniques et biologiques entre adultes et enfants

A- La fièvre

La fièvre était plus fréquente chez les enfants (96 %) que chez les adultes (83 %) (p = 0,003) mais cela pourrait être lié aux biais d'informations de cette étude rétrospective. La fièvre n'a pas toujours été objectivée à l'admission. Néanmoins, cette donnée a été recueillie lorsqu'elle était rapportée lors de l'interrogatoire. Par ailleurs, les enfants étaient plus souvent conduits à l'hôpital pendant la phase fébrile que les adultes.

B- Arthralgies, myalgies

Les myalgies étaient présentes chez 37 % des cas de dengue chez l'enfant, *versus* 54 % des cas chez l'adulte (p = 0,016). Pour ce qui est des arthralgies, elles étaient plus fréquentes chez les adultes (41 %) que chez les enfants (12 %) (p < 0,001). La prédominance de ces symptômes chez les adultes pourrait être liée à la difficulté de les identifier chez les enfants, en particulier chez les plus jeunes. Aussi en période d'épidémie de dengue, il conviendra d'évoquer la dengue en présence de myalgies et/ou d'arthralgies surtout chez l'adulte.

C- Comorbidités

Parmi les antécédents, l'asthme était plus fréquent chez l'enfant (17 %) que chez l'adulte (6 %) (p = 0,030). Était-ce une vraie différence ou était-ce lié à un mécanisme de sélection qui les avait conduits à consulter davantage au service des Urgences (en crise ou en gêne respiratoire), impliquant davantages d'informations ? Néanmoins, la littérature souligne que les facteurs pronostiques de sévérité sont les terrains drépanocytaires, asthmatiques et diabétiques. Cependant faute d'analyse multivariée, notre étude ne peut conclure. (6) D'autre part, aucun cas de diabète n'a été observé chez les moins de 15 ans dans notre étude.

D- Eruption cutanée

Selon la littérature, l'apparition d'une éruption cutanée est fréquente dans la dengue. En effet, ce signe apparaît en deux temps, soit dans les 24-48 heures de manière fugace, dit exanthème rubéoliforme, soit vers le cinquième jour avec l'apparition d'une éruption érythémateuse avec des zones saines décrite comme « des ilots de blanc dans une mer rouge ». (22) Dans notre étude, la

présence d'une éruption cutanée en contexte épidémique de dengue associée à une hyperthermie était le seul signe clinique significatif qui était plus présent chez l'enfant (31 %) que l'adulte (17 %) (p = 0,015), comme dans l'étude brésilienne. (53) Cela pourrait s'expliquer par le fait que les enfants consultent plus tôt. Par ailleurs, une étude réalisée en Guyane française a montré que l'éruption cutanée était prédictive d'une dengue non compliquée (p = 0,021). (67) La conclusion suggérait que l'absence d'éruption pouvait être un signe d'alerte de la survenue de formes sévères avec une valeur prédictive positive de plus de 80%.

E- Douleurs rétro-orbitaires et céphalées

Les douleurs rétro-orbitaires étaient significativement plus fréquentes chez les 15 à 18 ans (50 %) (p < 0,001) et les céphalées étaient plus fréquentes chez les adolescents de 10 à 15 ans (77 %) avec une significativité inférieure à 0,001. Mais cette différence pourrait s'expliquer par le fait que ces symptômes sont aussi des signes plus difficiles à décrire ou à rapporter par les plus jeunes.

F- Saignement

L'apparition de pétéchies était plus importante chez les enfants de 2 à 10 ans (17 %) que chez les adultes (4 %) (p = 0,021). Cette donnée rejoignait les conclusions des études indienne et thaïlandaise qui avaient constaté que les pétéchies étaient une manifestation plus fréquente chez les nourrissons et les enfants. (41, 44)

Quant au saignement des muqueuses (signe d'alerte décrit par l'OMS), il était plus fréquent chez les adolescents (14%) et les adultes (11 %) (p = 0,046).

Enfin, il n'y a pas d'hémorragie sévère chez les moins de 15 ans. En effet, physiologiquement les enfants ont une perméabilité microvasculaire intrinsèquement plus élevée et ont tendance à développer surtout des états de choc, alors que les adultes ont tendance à présenter des complications hémorragiques ou des atteintes organiques graves. (68) Les hémorragies graves chez l'enfant nécessitant une transfusion érythrocytaire sont exceptionnelles, ces hémorragies sont presque toujours secondaires à une défaillance multiviscérale grave. (65) Au niveau mondial, la mortalité est de 1 à 5 % lors d'une hémorragie et de 20 % lors d'un état de choc sévère, la forme la plus observée en zone hyper-endémique (mort en moins de 24 heures) et la plus fréquente chez l'enfant. (4)

G- Biologie

Les normes utilisées chez l'enfant sont présentées dans l'Annexe 7. Les enfants ne présentaient pas de thrombopénie profonde (< 75 G/L) *versus* seulement 13 % des adultes (p < 0,001). Le taux de plaquettes le plus bas chez les enfants (229 ± 81) restait dans les normes (p < 0,001). Cependant, la thrombopénie est un signe fréquent et parfois très sévère chez l'enfant comme l'ont montré les études en Thaïlande et en République Dominicaine (31, 69). L'absence de thrombopénie chez l'enfant réunionnais pourrait s'expliquer par un examen trop précoce et l'absence d'un bilan de contrôle qui aurait permis de suivre la cinétique d'évolution des plaquettes.

Le pic d'hématocrite était dans les normes chez les enfants (37,1 ± 4,0 %) et chez les adultes (40,4 ± 5,1 %) (p < 0,001), mais nous ne disposions le plus souvent que d'un seul examen biologique.

Par ailleurs, il n'y avait pas d'anémie majeure notifiée. En effet, le minimum chez les enfants était en moyenne de 12,3 g/dL *versus* 12,9 g/dL chez l'adulte (p = 0,016) alors qu'en République Dominicaine, l'anémie profonde a été décrite comme un facteur de sévérité chez l'enfant. (69)

La lymphopénie était significativement plus profonde (p < 0,001) chez l'adulte (0,8 ± 1,3 /mm^3) que chez l'enfant (1,5 ± 1,8 /mm^3). Cette donnée est surprenante puisque la lymphopénie dans la dengue chez l'enfant est massive et maximale dès le premier jour et représente souvent la seule perturbation biologique. (65)

Pour ce qui est de la coagulation, le taux de prothrombine (TP) était plus abaissé chez l'enfant (79,4 ± 11,8 %) que chez l'adulte (89,7 ± 18,4 %) (p = 0,037) mais restait dans les normes [70 - 100 %] comme décrit dans la littérature. En effet, le TP n'est habituellement pas affecté dans la dengue. Devant une diminution, il faut rechercher une insuffisance hépatocellulaire ou une CIVD, associées qui sont de mauvais pronostics. (65)

H- Dengue sévère

Cette analyse univariée a révélé très peu de cas de dengue sévère chez l'enfant. En effet, nous n'avons retrouvé que 3 cas (6 %) chez les moins de 15 ans contre 32 % chez les adultes. Or selon la littérature, le sérotype DENV-2 (qui a été prédominant durant cette épidémie) serait associé à une sévérité accrue. (7) Aucun enfant n'a été hospitalisé dans l'unité de surveillance continue ou en service de réanimation. Or sur le plan physiopathologique, les enfants ont une perméabilité microvasculaire intrinsèquement plus élevée. Cela explique que dans les zones endémiques, ils ont tendance à développer des fuites vasculaires suivies d'états de choc. Le faible pourcentage de dengues sévères pourrait s'expliquer par la grande proportion voire la quasi-exclusivité de dengue

primaire dans cette cohorte. En effet, il existe une hypothèse débattue encore aujourd'hui, celle de l'*Antibody Dependent Enhancement* (ADE) ou augmentation de l'infection dépendante des anticorps, décrite par Halstead, qui soutient que l'infection secondaire est un facteur favorisant la gravité de la dengue : c'est l'hypothèse de l'infection séquentielle. (4)

Enfin, la classification de l'OMS a décrit des signes d'alerte à rechercher, car ces signes évoquent l'évolution vers une dengue sévère. Or cette étude n'a pas permis de conclure sur leur association avec la sévérité. Les rares cas d'accès sévères pourraient s'expliquer par l'information éclairée délivrée aux patients des signes d'alerte à surveiller lors de leur passage à l'hôpital.

I- Défaillances d'organes

Les défaillances d'organes constatées étaient l'insuffisance rénale (18%) ($p < 0,001$) et l'insuffisance cardiaque (9 %) ($p = 0,0017$). Seuls les adultes ont été touchés. En effet, les adultes sont plus souvent sujets aux atteintes d'organes lors d'une infection par la dengue. (68)

II- Forces et limites de l'étude

1) Force

L'originalité de ce travail réside dans le fait qu'il s'agissait de la première étude sur la dengue menée sur la population pédiatrique à l'île de la Réunion. D'autre part, les critères d'inclusion reposaient sur la confirmation biologique de la dengue par le test PCR et sur la dernière classification de l'OMS en 2009 alors que plusieurs autres plusieurs études avaient utilisé les critères OMS de 1997. Aussi, le groupe des suspicions de dengue a été gardé pour vérifier la sensibilité des critères diagnostiques de l'OMS. Concernant les cas d'études, des catégories d'âge ont été conçues pour comparer des groupes similaires. Une étude statistique a été réalisée au préalable entre les 15 à 18 ans et les adultes afin de déterminer si nous pouvions les inclure dans le groupe « enfant » ou non. Ces deux derniers étant similaires, ils ont été fusionnés.

Enfin, la plupart des études publiées ont été réalisées dans des territoires dans lesquels la dengue est endémique. Décrire la dengue chez l'enfant dans un territoire épidémique comme La Réunion suggérait d'observer davantage de dengue primaire et ses conséquences.

2) Limites

La principale limite de notre étude était son caractère rétrospectif et monocentrique. En effet, cela implique un biais d'informations et un manque de données (notamment peu d'examens biologiques reflétant l'évolution ou le suivi). Par ailleurs, certains patients ont été exclus au vu d'une sérologie négative alors que cette dernière n'a été réalisée qu'une seule fois et parfois avant le cinquième jour. De ce fait, la négativité de ce test n'exclut pas formellement la dengue. Aussi, faute du titrage sérologique, la recommandation de l'OMS pour distinguer l'infection primaire et secondaire n'a pas été utilisée, en effet, un rapport IgM/IgG > 1,2 oriente vers une infection primaire. Le petit nombre de confirmations biologiques par PCR, ayant induit la petite taille de notre cohorte, reflétait la situation épidémique. Pour des raisons logistiques, la sérologie n'a pas pu être réalisée auprès de toute la population. La dengue était évoquée lorsque d'autres cas étaient décrits dans la région. Cette insuffisance de données et le faible nombre de dengue sévère ont conduit à l'impossibilité de réaliser une analyse multivariée et d'établir les facteurs liés à la sévérité. Enfin, le manque de puissance de notre étude n'a pas permis d'explorer davantage le groupe des nourrissons qui se différencie des autres catégories d'âge selon la littérature. (46)

3) Mise en pratique et perspective

A- Mise en pratique

Les conclusions de l'analyse statistique étaient concordantes avec l'exercice du praticien. En effet, en contexte épidémique, le médecin généraliste évoquait rapidement la dengue chez l'enfant lorsqu'il était abattu, algique, qu'il se plaignait de douleurs abdominales ou de troubles digestifs (vomissements ou diarrhées) ou lorsqu'il présentait une éruption. Les arthralgies étaient difficiles à mettre en évidence à l'interrogatoire mais étaient évoquées devant un enfant immobile et difficile à mobiliser. Cela expliquait la présence plus élevée des arthralgies ou des myalgies chez les adultes dans cette étude.

Il convient de poursuivre le travail de prévention afin de limiter la circulation de la dengue et ainsi empêcher l'arrivée du sérotype DENV-4. L'ARS a rédigé un document d'informations à l'attention des professionnels de santé libéraux et qui pourra contribuer à limiter le retard diagnostic (Annexe VIII). L'état de vigilance doit être particulièrement accrue en période d'épidémie pour agir le plus précocement possible.

B- Perspectives

L'analyse de la littérature a constaté l'intérêt de l'imagerie notamment l'échographie qui permet de documenter précocement les épanchements non flagrants cliniquement. C'est un outil qui est utilisé dans les pays en voie de développement (4) et qui pourrait être utile sur le territoire réunionnais. Les signes de gravité à rechercher à l'échographie sont l'ascite, l'œdème de la paroi de la vésicule biliaire, un épanchement péri-rénal, péri-pancréatique, sous capsulaire rénal et péri-cardiaque. Ces signes sont hautement significatifs chez les enfants avec une dengue sévère. (70)
Enfin, la co-circulation de plusieurs sérotypes (déjà trois à La Réunion) créerait un risque pour les personnes précédemment infectées par le sérotype DENV-2 de développer une forme sévère de la maladie en cas de seconde infection. (7) La surveillance des sérotypes en circulation reste donc une priorité pour l'année 2021. Une étude prospective pédiatrique de plus grande échelle sera à envisager pour rechercher les facteurs de sévérité les plus fréquents sur le territoire réunionnais.

Conclusion

L'évolution d'une infection par la dengue est similaire entre l'adulte et l'enfant mais il existe quelques différences clinico-biologiques. L'interprétation des différences entre ces deux populations reste cependant délicate du fait d'un biais d'information dans la description des signes cliniques. En effet, un enfant ne pourra pas toujours exprimer clairement sa plainte.

Dans cette étude comparant les caractéristiques cliniques de la dengue entre adultes et enfants, il a été conclu que l'éruption cutanée et les pétéchies sont plus communes chez les enfants, alors que les adultes présentent davantage d'arthralgies, de myalgies, une numération plaquettaire plus basse et une lymphopénie plus profonde.

Au total, durant l'épidémie de 2019, il y a eu très peu de dengue sévère chez l'enfant à l'île de la Réunion et aucun décès n'est survenu. Cela peut s'expliquer par le fait que la dengue n'est pas encore endémique à La Réunion, la population n'a donc pas encore été exposée aux trois sérotypes présents sur l'île. Cependant, au vu des dernières flambées épidémiques, le risque que la dengue devienne une pathologie endémique augmente.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif a induit un manque de données et la faible puissance n'a pas permis d'analyser les facteurs liés à la sévérité pour les cas notifiés. Une grande étude prospective multicentrique avec un échantillon plus large serait à envisager. En effet, l'analyse de la littérature associée à ce travail a identifié que certains facteurs de sévérité non énumérés dans la classification de l'OMS de 2009 (Le sexe féminin, la catégorie d'âge 6-10ans, l'infection secondaire, l'hypotension < 90mmHg, l'anémie, un TCA allongé, un taux de fibrinogène bas et une hyponatrémie**)** ont été associés à la dengue sévère chez l'enfant dans les zones hyper-endémiques.

Annexes

Annexe I : Caractérisation des relations entre les composants du système (E = Environnement, H = Hôte, Ve = Vecteur moustique et Vi = Virus).

Relation	De type	Porte sur	Surveillance	Contrôle
1 (*cf.* Fig. 1) E → Ve	Favorise/contraint	Densité de gîtes ; T° et P°	Dénombrement des gîtes potentiels par unité d'espace	Vidange régulière des gîtes en eau ; contrôles vectoriels durant les périodes de confort du moustique
2 Ve → E	Attiré par ; Localisation	Lieu humide	Container index ; House Index ; Bréteau Index	Ovitrap, fumigation, moustiquaires de fenêtre
3 H → Ve	Transmet	Sang ; virus	Système de surveillance et de déclaration des cas de dengue	Destruction des moustiques dans le domicile du malade
4 Ve → H	Transmet	Virus	Taux de piqûres contaminantes	Mesure individuelle de protection contre les piqûres
5 H → E	Aménage	Occupation du sol	Repérage des chantiers de construction en zone urbaine	Législation particulière sur ces zones
6 E → H	Contraint	Réseaux de circulation	Connaissance des flux de population et de concentration	Contrôle vectoriel sur les principaux lieux d'échanges de population
7 Vi → H	Infecte	Cellules	Taux de plaquettes dans le sang	Transfusion de globules rouges et de plaquettes
8 H → Vi	Réplique/lutte	Anticorps	Séroprévalence au sein de la population	Mise au point d'un vaccin
9 Vi → Ve	Pénètre	Cellules	Taux de moustiques contaminés	Moustique transgénique non porteur de la dengue
10 Ve → Vi	Réplique	Virus	Dissémination dans le corps du moustique	Lâché de mâles stériles pour éviter la transmission aux œufs ; réduire durée de vie (par ex. lutte biologique)
11 E → Vi	Influence	Température (T°)	Vitesse de développement extrinsèque	Réduire la durée de vie du moustique
12 Vi → E	Localisation	Présence de virus	Présence de virus dans l'environnement	Aucun a priori, le virus ne persiste pas longtemps dans la nature

Les colonnes indiquent respectivement le sens de la relation, sa nature, l'objet sur lequel elle est agissante, les moyens de son observation et de son contrôle. (6)

Annexe II : Prise en charge des cas de dengue

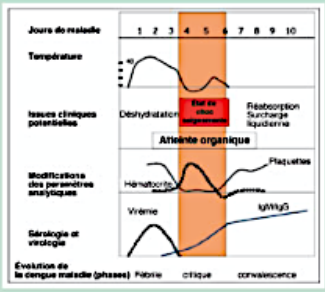
Prise en charge des cas de dengue

Evaluation

Diagnostic présomptif
Résidence/voyage dans une zone d'endémie plus fièvre et deux des symptômes suivants:
- Anorexie et nausées
- Éruption cutanée
- Algies et douleurs
- Signes d'alerte
- Leucopénie
- Épreuve du garrot positive

Confirmation de la dengue par le laboratoire (*importante en l'absence de signes de fuite plasmatique*)

Signes d'alerte:
- Douleurs ou sensibilité à la palpation au niveau abdominal
- Vomissements persistants
- Accumulation clinique de liquide
- Saignements des muqueuses
- Léthargie ou agitation
- Hépatomégalie >2 cm
- Laboratoire : hausse de l'hématocrite en même temps qu'une baisse rapide de la numération plaquettaire



Classification

négatif → Etats concomitants, contexte social → négatif → **Dengue sans signe d'alerte**

Etats concomitants, contexte social → positif → **Dengue avec signes d'alerte**

positif → **Dengue avec signes d'alerte**

positif → **Dengue sévère**

Prise en charge

Groupe A	Groupe B		Groupe C
Patients pouvant être renvoyés chez eux	**Transfert à l'hôpital**		**Nécessité d'un traitement d'urgence**
Critères d'appartenance à ce groupe Patients ne présentant pas de signes d'alerte ET capables : • de tolérer des quantités suffisantes de liquide par voie orale • d'uriner au moins une fois toutes les 6 heures	**Critères d'appartenance à ce groupe** Patients présentant l'une des caractéristiques suivantes • États concomitants ; grossesse, nourrisson, grand âge, diabète sucré • Contexte social comme le fait de vivre seul ou loin d'un hôpital	**OU** **Présence de signes d'alerte:** • douleurs abdominales ou sensibilité à la palpation • vomissements persistants • accumulation clinique de liquide • saignements des muqueuses • léthargie/agitation • hépatomégalie >2 cm • Paramètres biologiques: hausse de l'hématocrite	**Critères d'appartenance à ce groupe** Patients présentant l'une quelconque des caractéristiques suivantes: • Fuite plasmatique sévère avec choc et/ou accumulation de liquide et détresse respiratoire • Hémorragie sévère • Défaillance organique sévère

Annexe II bis : Prise en charge des cas de dengue (Suite)

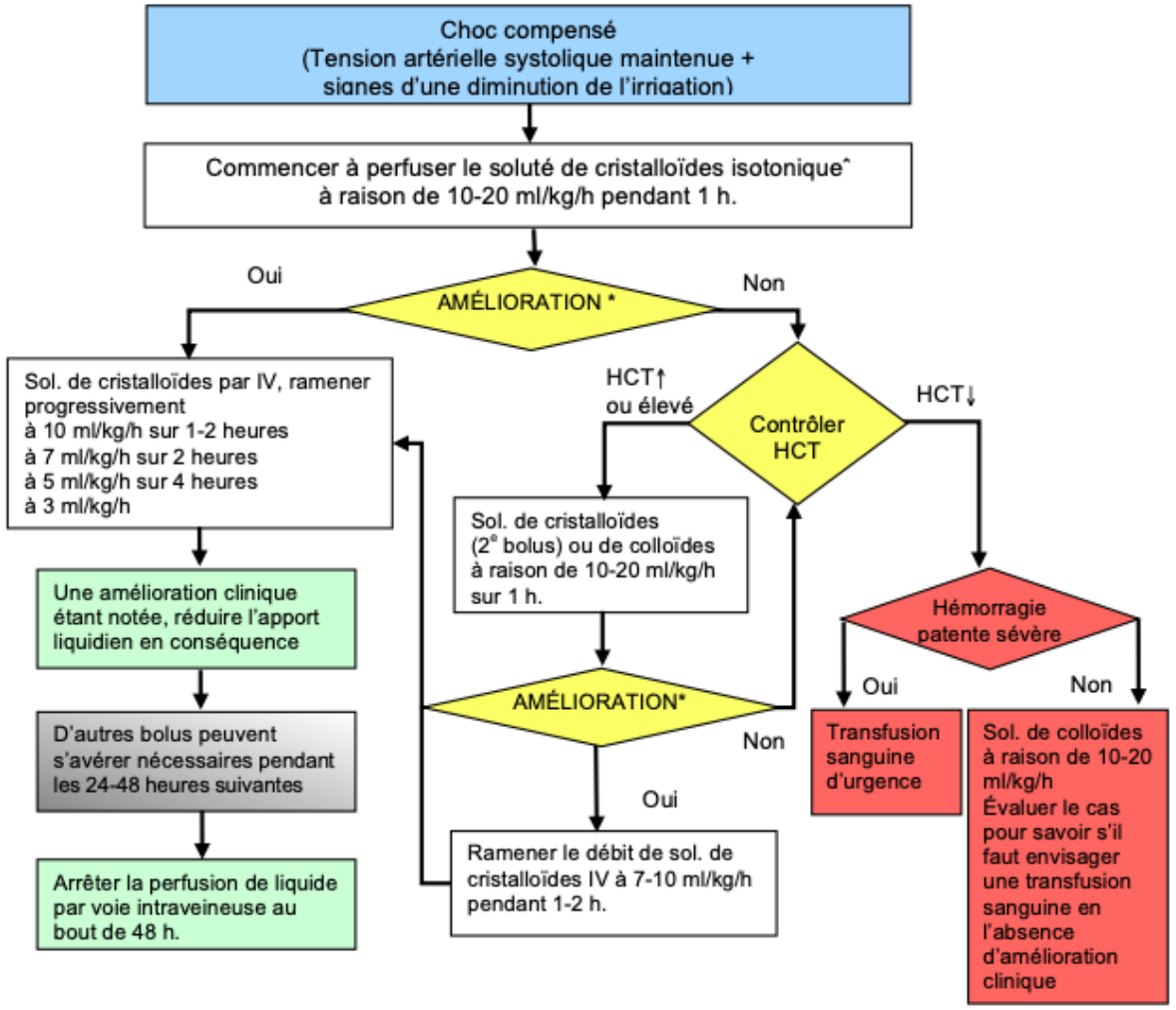
Prise en charge des cas de dengue (suite)

Prise en charge

Groupe A **Patients pouvant être renvoyés chez eux**	Groupe B **Transfert à l'hôpital**		Groupe C **Nécessité d'un traitement d'urgence**
Analyses de laboratoire • Numération-formule sanguine (NFS) • Hématocrite	**Analyses de laboratoire** • Numération formule sanguine (NFS) • Hématocrite		**Analyses de laboratoire** • Numération-formule sanguine (NFS) • Hématocrite • Autres tests des fonctions organiques selon les indications
Traitement Conseiller: • un repos suffisant au lit • de boire suffisamment • de prendre du paracétamol, au maximum 4 grammes par jour pour un adulte; posologie adaptée pour un enfant Les patients ayant un hématocrite stable peuvent être renvoyés chez eux.	**Traitement** • Encourager le patient à boire • S'il ne tolère pas les liquides par voie orale, commencer la perfusion intraveineuse d'une solution saline à 0,9 % ou de lactate de Ringer à un débit d'entretien	**Traitement** • Déterminer un hématocrite de référence avant la perfusion intraveineuse • Administrer des solutés isotoniques comme une solution saline à 0,9 %, du lactate de Ringer ; commencer par 5 7 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures, puis réduire à 3 5 ml/kg/h pendant 2 à 4 heures, puis réduire encore à 2 3 ml/kg/h ou moins selon la réponse clinique **Réévaluer l'état clinique et refaire l'hématocrite** • Si l'hématocrite reste au même niveau ou augmente très peu -> continuer à un débit de 2-3 ml/kg/h à nouveau pendant 2 à 4 heures • En cas d'aggravation des signes vitaux et de hausse rapide de l'hématocrite -> augmenter le débit à 5-10 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures **Réévaluer l'état clinique, refaire l'hématocrite et revoir la vitesse de perfusion en fonction des résultats** • Diminuer progressivement le remplissage vasculaire intraveineux lorsque la fuite plasmatique régresse à la fin de phase critique. **Signes indicateurs:** • Diurèse et/ou absorption de liquide suffisantes • Baisse de l'hématocrite au-dessous de la valeur initiale chez un patient dans un état stable	**Traitement du choc compensé** • Commencer la réanimation en perfusant en intraveineuse un soluté isotonique de cristalloïdes à un débit de 5–10 ml/kg/h pendant 1 heure • Réévaluer l'état du patient **Si l'état du patient s'améliore:** • Le débit de la perfusion intraveineuse doit être progressivement réduit : 5-7 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures, puis 3-5 ml/kg/h pendant 2 à 4 heures, puis 2-3 ml/kg/h pendant 2 à 4 heures. Le débit sera ensuite encore diminué en fonction de l'état hémodynamique. • Les perfusions de solutions en IV peuvent continuer pendant 24 à 48 heures. **Si l'état du patient reste instable:** • Vérifier l'hématocrite après le premier bolus • Si l'hématocrite augmente/reste élevé (>50 %), administrer un deuxième bolus de soluté de cristalloïdes à raison de 10 20 ml/kg/h pendant 1 heure. • ***Si l'état du patient s'améliore*** après le second bolus, ramener le débit à 7-10 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures, puis poursuivre la baisse du débit comme ci-dessus • ***Si l'hématocrite baisse***, c'est un signe d'hémorragie; il faut faire les tests de compatibilité et transfuser du sang dès que possible **Traitement du choc hypotensif** • Commencer la réanimation en perfusant un soluté de cristalloïdes ou de colloïdes en bolus intraveineux: 20 ml/kg sur 15 minutes. **Si l'état du patient s'améliore** • Administrer un soluté de cristalloïdes/colloïdes à un débit de 10 ml/kg/h sur 1 heure, puis réduire progressivement le débit comme ci-dessus. **Si l'état du patient reste instable** • Réexaminer l'hématocrite déterminé avant le premier bolus • ***Si l'hématocrite était faible*** (<40 % chez l'enfant et la femme adulte, <45 % chez l'homme adulte), c'est un signe d'hémorragie; il faut faire des tests de compatibilité et transfuser du sang (voir ci-dessus) • ***Si l'hématocrite était élevé*** par rapport à la valeur initiale, passer à un soluté de colloïdes, administré en IV sous forme de second bolus de 10-20 ml/kg sur une heure; réévaluer l'état après ce second bolus • ***Si l'état du patient s'améliore***, ramener le débit à 7-10 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures, puis revenir à un soluté de cristalloïdes en IV et réduire le débit comme ci-dessus • Si l'état reste instable, refaire l'hématocrite après le second bolus • ***Si l'hématocrite baisse,*** c'est un signe d'hémorragie, voir ci-dessus • ***Si l'hématocrite augmente***/reste élevé (>50 %), continuer la perfusion de colloïdes en administrant un troisième bolus de 10-20 ml/kg sur 1 heure, puis ramener le débit à 7-10 ml/kg/h pendant 1 à 2 heures; revenir ensuite à un soluté de cristalloïdes et réduire le débit comme ci-dessus. **Traitement des complications hémorragiques:** • Administrer 5-10 ml/kg de concentré érythrocytaire frais ou 10-20 ml/kg de sang total frais
Suivi - Examens quotidiens pour surveiller l'évolution de la maladie • Baisse de la numération leucocytaire • Défervescence • Signes d'alerte (jusqu'à ce que le patient soit sorti de la phase critique - Conseiller de revenir immédiatement à l'hôpital si des signes d'alerte apparaissent - Conseils écrits pour la prise en charge (par exemple, une fiche concernant les soins à domicile pour la dengue)	**Suivi** • Courbe de température • Volumes de liquides absorbés et émis • Diurèse, volume et fréquence • Signes d'alerte • Hématocrite, numération leucocytaire et plaquettaire	**Suivi** • Signes vitaux et irrigation périphérique (toutes les 1 à 4 heures jusqu'à ce que le patient soit sorti de la phase critique) • Diurèse (toutes les 4 à 6 heures) • Hématocrite (avant et après le remplissage vasculaire, puis toutes les 6 à 12 heures) • Glycémie • Autres fonctions organiques (bilan rénal, hépatique, coagulation, selon les indications)	

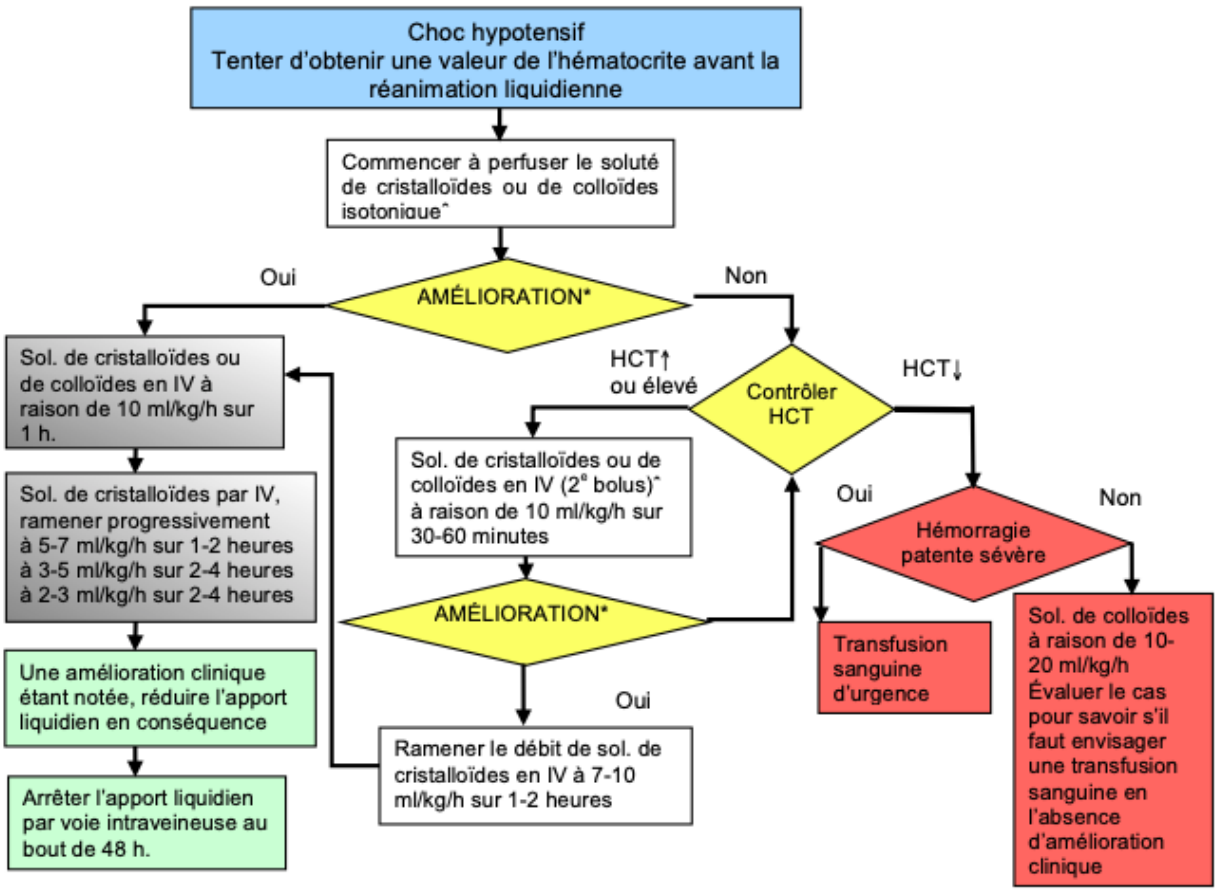
Critères pour autoriser la sortie de l'hôpital
-->Tous les critères qui suivent doivent être remplis
- Absence de fièvre pendant 48 heures
- Amélioration de l'état clinique
- Tendance à l'augmentation de la numération plaquettaire
- Absence de détresse respiratoire
- Hématocrite stable sans remplissage vasculaire intraveineux

Annexe III : Algorithme de prise en charge liquidienne 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 = hématocrite, ↑ = en augmentation ↓ = en diminution.

Annexe IV : Algorithme de prise en charge liquidienne en cas de choc hypotensif : patients pédiatriques et adultes

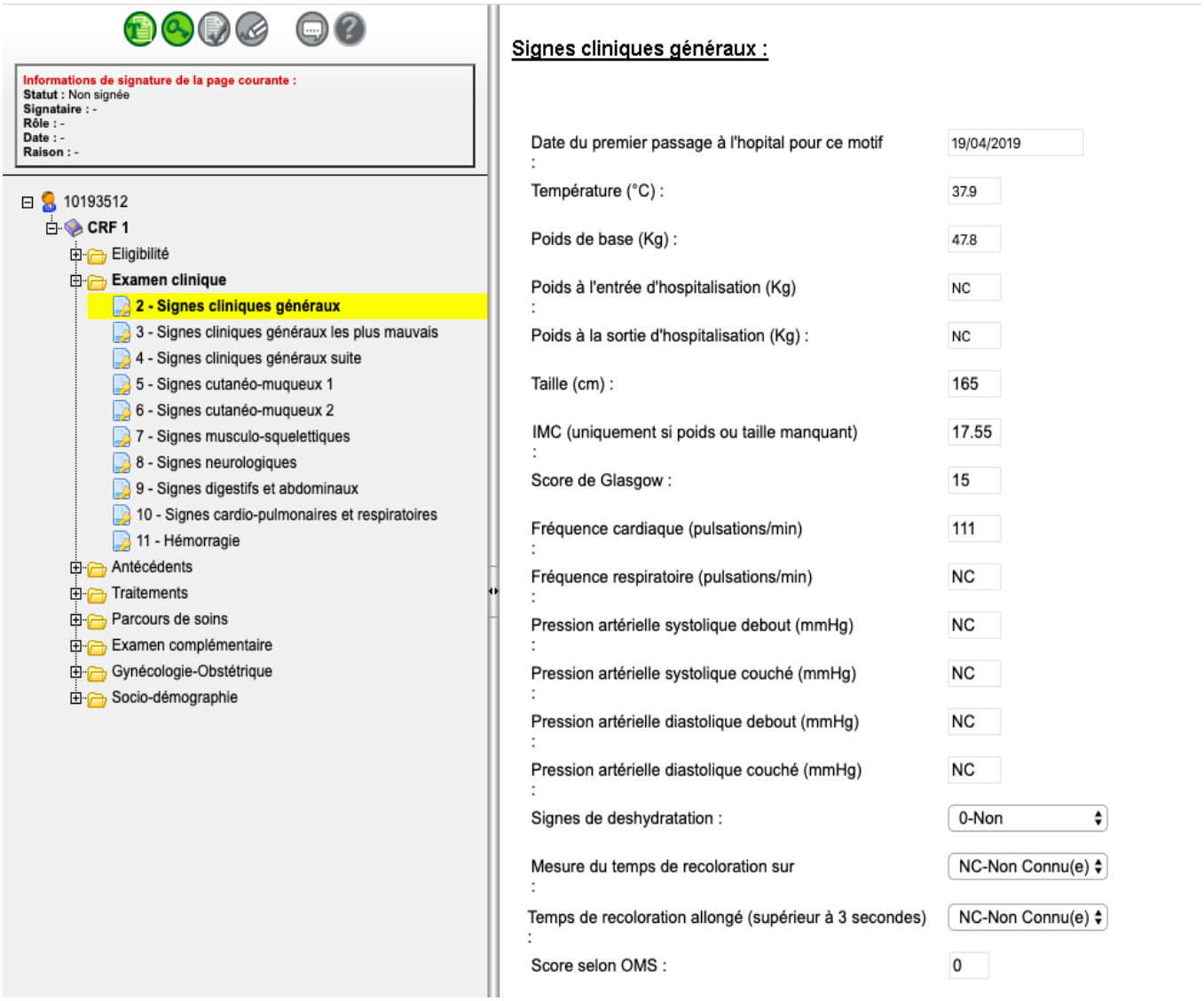


^ Il est préférable d'administrer un soluté de colloïdes si le patient a déjà reçu antérieurement des bolus de cristalloïdes.
* Réévaluer l'état clinique du patient, les signes vitaux, l'amplitude des pulsations, le temps de remplissage capillaire et la température des extrémités.
IV = intraveineux,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

Annexe V : Facteurs cliniques et biologiques associé à la sévérité de la dengue chez l'enfant selon la littérature d'après Wakimoto

Facteurs cliniques et biologiques	Études	OR ajusté (95% CI)	p-valeur	Pays
Hépatomégalie	Pongpan (2013) [31], Pham (2007) [47], Mena Lora (2014) [69]	43.44 (22.71–83.09) ; 7.50 (1.30–43.00) ; 2.60 (1.80–3.70)	<0.001; 0.02; ND	Thaïlande, Vietnam, République Dominicaine (DR)
Infection secondaire de dengue	Tantracheewathorn (2007) [26]	21.80 (5.30–90.80)	<0.001	Thaïlande
Différentielle de pression ≤ 20 mmHg	Pongpan [31]	19.09 (9.64–37.80)	<0.001	Thaïlande
Léthargie	Pham [47], Giraldo (2011) [55]	15.80 (2.50–99) ; 3.40 (1.45–7.99)	0.003; 0.002	Vietnam, Brésil
Hémoconcentration > 22%	Tantracheewathorn [26]	15.50 (4.40–54.60)	<0.001	Thaïlande
Hématocrite ≥ 50%	Pham [47]	13.50 (2.10–85.00)	0.005	Vietnam
Taux plaquettaire ≤ 100,000/µl	Pongpan [31]	10.60 (4.98–22.55)	<0.001	Thaïlande
Hémorragies	Pongpan [31], Tantracheewathorn [26], Gupta (2011) [56]	5.58 (3.43–9.10) ; 5.10 (1.50–17.10) ; 1.90 (1.12–3.15)	<0.001; 0.008; 0.009	Thaïlande (2) ; Inde
Virus de dengue type DENV-2	Pichainarong (2006) [50]	4.94 (2.57–9.47)	0.001	Thaïlande
Douleur abdominale	Mena Lora [69], Giraldo [55]	3.00 (1.90–4.90) ; 2.63 (1.06–6.53)	ND ; 0.03	DR, Brésil
Taille du corps (1,5 écart-type au-dessus de la moyenne ou plus)	Pichainarong [50]	3.00 (1.20–7.48)	0.001	Thaïlande
Pression artérielle systolique < 90 mmHg	Pongpan [31]	2.45 (1.41–4.25)	0.001	Thaïlande
Taux plaquettaire < 30,000/µl	Mena Lora [69]	2.40 (1.60–3.60)	ND	DR
Leucocyte > 5000/µl	Pongpan [31]	2.36 (1.44–3.86)	0.001	Thaïlande
Hémoglobine < 9 g	Mena Lora [69]	1.90 (1.30–3.00)	ND	DR
Hématocrite > 40%	Pongpan [31]	1.88 (1.16–3.05)	0.010	Thaïlande
Groupe d'âge (6–10 ans); > 5 ans	Anders [45] Gupta [56]	1.40 (1.32–1.49) ; 4.6 (1.32–15.79)	<0.001	Vietnam, Inde
Sexe féminin	Anders [45]	1.19 (1.14–1.24)	<0.001	Vietnam
Leucocyte 4000 to <10,000/µl	Gupta [56]	0.40† (0.18–0.98)	0.042†	Inde

Annexe VI : Base de données



Annexe VII : Valeurs normales chez l'enfant en fonction de l'âge

Âge (années)	Fréquence cardiaque (/min)	PAS - PAD (mmHg)
Nouveau-né	140-180	60 - 35
< 1	120-150	90 - 65
1-2	110-130	95 - 65
2-5	105-120	100 - 60
5-12	90 - 110	110 - 60
>12	70-100	120 - 65

	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 VIII : Fiche explicative sur la dengue rédigée par l'ARS

LE POINT SUR LA DENGUE

DOCUMENT DESTINE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE. ETAT DES CONNAISSANCES (Avril 2017)

ars Agence de Santé Océan Indien — Santé publique France Cire océan Indien — Union Régionale Médecins Libéraux Océan Indien

La dengue est une arbovirose transmise d'Homme à Homme par l'intermédiaire des moustiques du genre *Aedes*. Le virus responsable de cette maladie appartient à la famille des *Flaviridae* (genre flavivirus) et compte quatre sérotypes différents (DENV-1 à DENV-4). L'infection par le virus induit une immunité durable contre le sérotype infectant, mais n'entraîne pas d'immunité croisée à long terme contre les autres sérotypes. L'homme infecté est le principal réservoir de virus. Compte tenu de la grande fréquence des formes asymptomatiques (autour de 80%), il existe de très nombreux porteurs sains en période de circulation virale.

SYMPTOMES ET EVOLUTION

> La phase fébrile aiguë

Les premiers signes surviennent après une période dincubation de 4 à 10 jours. Dans sa forme classique, la dengue se caractéris e par une hyperthermie d'apparition brutale accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants : frissons, céphalées, douleurs articulaires et/ou musculaires, nausées, vomissements. Une éruption cutanée peut également survenir , généralement vers le 5 ème jour des symptômes. Cette phase fébrile aiguë dure généralement de 3 à 5 jours (extrêmes : 2 à 7 jours) ; plus de 95% des cas n e présenteront aucun signe de gravité et guériront sans complication en moins de 7 jours.

> La phase critique

Dans 2 à 4% des cas, le patient peut développer une phase cri - tique caractérisée par un syndrome de fuite plasmatique plus ou moins sévère et une élévation de l'hématocrite. Cette phase apparaît typiquement (mais pas obligatoirement) au moment de la défervescence thermique, autour du 4-5 ème jour. Elle est généra- lement brève (24 à 48h) mais peut évoluer vers une forme sévère caractérisée par des manifestations hémorragiques majeures, un état de choc et/ou la défaillance d'un ou plusieurs organes.

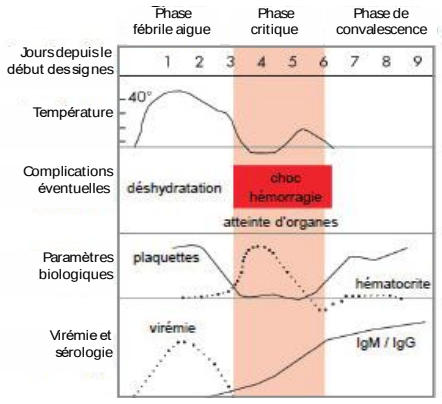
Le plus souvent, l'évolution vers une forme sévère est annoncée par un (des) signe(s) d'alerte :

- Fièvre >39°C après le 5 ème jour ;
- Douleurs abdominales intenses, diarrhées persistantes, vo- missements incoercibles avec refus total d'alimentation ;
- Œdèmes et/ou épanchement mineur ;
- Saignements des muqueuses ne cédant pas spontanément ;
- Agitation ou léthargie prononcée ;
- Thrombopénie ;
- Signes d'hémoconcentration.

> La phase de convalescence

Elle est annoncée par une apyrexie depuis plus de 2 jours, une reprise de l'appétit et une sensation générale de mieux-être même si l'asthénie peut être plus longue à régresser .

Phases évolutives de la dengue (source : OMS)



DECLARATION DES CAS DE DENGUE

La déclaration des cas de dengue permet la mise en place immédiate d'une investigation épidémiologique et de mesures de contrôle (lutte anti- vectorielle et actions de sensibilisation).

Tout cas de dengue confirmé doit faire l'objet d'une déclaration immédiate à la plateforme de veille, d'alerte et d'urgences sanitaires de l'ARS-OI.
Par ailleurs, les cas cliniquement très évocateurs ainsi que les suspicions de cas sévère ou de cas groupés peuvent également être signalés avant même d'obtenir une confirmation biologique.

Critères cliniques de suspicion : fièvre ≥ 38,5°C associée à un ou plusieurs symptômes non spécifiques (douleurs musculo-articulaires, manifestations hémorragiques, céphalées frontales, asthénie, signes digestifs, douleur rétro-orbitaire, éruption maculo-papuleuse) en l'absence de tout autre point d'appel infectieux.

signaler, alerter

Plateforme de Veille et d'Urgences sanitaires

A la Réunion

Tel : 0262 93 94 15 - Fax : 0262 93 94 56

ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr

A Mayotte

Tel : 0269 61 83 20 - Fax : 0269 31 69 76

ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr

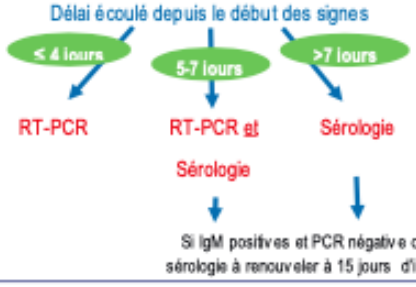
RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

> La confirmation biologique

Elle est essentielle pour la prise en charge en cas d'évolution vers une forme sévère, ainsi que pour le suivi de la situation épidémiologique. Tout cas suspect doit faire l'objet d'une confirmation biologique (figure ci-contre), soit par RT-PCR et/ou sérologie selon le délai écoulé depuis la date de début des signes.

La RT-PCR doit être réalisée en première intention lorsque le délai le permet car elle reste le seul moyen de confirmer un cas sur un prélèvement unique. Lorsque le diagnostic repose sur la sérologie, un second prélèvement (à 15 jours d'intervalle minimum) est essentiel pour confirmer le cas.

Confirmation biologique de l'infection par la dengue



> La prise en charge thérapeutique des cas durant la phase fébrile

- Traiter les douleurs et la fièvre par du paracétamol, en respectant l'intervalle minimal de 6 heures entre les prises et sans dépasser 60 mg/Kg/jour chez l'enfant et 3 g/jour chez l'adulte. **L'aspirine, l'ibuprofène et autres AINS ne doivent en aucun cas être utilisés** en raison du risque hémorragique.
- Prévenir la déshydratation et la perte de sel par des mesures diététiques et/ou la prescription de solutés de réhydratation orale.

> La recherche des signes d'alerte

- Rechercher l'apparition de signes d'alerte (cf p.1), notamment autour du 4-5ème jour (une pratique efficace est d'assurer un suivi téléphonique des patients).
- Sensibiliser le malade et son entourage sur la reconnaissance des signes d'alertes dont la survenue nécessite une consultation médicale immédiate.

L'apparition de signes d'alerte ou de sévérité nécessite un bilan immédiat en milieu hospitalier. En l'absence de ces signes, la dengue est une maladie qui ne nécessite pas un recours à l'hôpital.

> La surveillance des patients à risque

Certains patients sont plus à risque de développer une forme sévère et justifient une surveillance particulière :

- Enfants < 2 ans ou personnes âgées ;
- Femmes enceintes ;
- Drépanocytaires ;
- Patients atteints d'une maladie chronique ;
- Patients sous insuline, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires ;
- Immunodéprimés ;
- Intoxications au paracétamol,
- Prise d'aspirine ou d'AINS ;
- Chirurgie, traumatisme ou AVC récent.

GESTES DE PREVENTION A RAPPELER AUX PATIENTS

La prévention du risque dengue passe aussi par la lutte contre les moustiques autour de vos établissements, de vos cabinets en entretenant les abords et la végétation, également chez vos patients qu'ils soient ou non cliniquement suspects.

Des gestes simples peuvent être réalisés au quotidien :

- Eliminer les eaux stagnantes dans son environnement (vider les soucoupes, vérifier l'écoulement des gouttières, respecter les jours de collecte des déchets, vider les petits récipients, ...),

- Eliminer les déchets pouvant générer des gîtes larvaires,

- Se protéger contre les piqûres de moustiques (diffuseurs, répulsifs, vêtements couvrants, moustiquaires...). **Cette recommandation est particulièrement importante pour les personnes virémiques** afin de protéger leur entourage contre un risque de transmission secondaire. Pour les nourrissons et jeunes enfants potentiellement virémiques ou dont une personne de l'entourage est susceptible d'être virémique, l'usage de la moustiquaire pour la sieste est recommandé.

Pour toute information ou intervention du service de lutte anti-vectorielle de l'ARS à La Réunion, un numéro vert est à votre disposition :

N° Vert 0 800 110 100



Liens utiles

— **ARS Océan Indien :**
https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/moustiques-maladies-2

— **Santé publique France :**
http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue

— **Fiche de signalement (déclaration obligatoire) :**
www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12686.do

Service communication ARS-OI - Avril 2017

Bibliographie

1. Cellules d'intervention en région Océan indien. Le point sur la dengue. *Santé publique France*. **2018**.

2. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. La dengue. **2018**.

3. Direction générale de la Santé, Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. Questions–réponses sur la dengue. **2007**.

4. Aubry P, Gaüzère B-A. La dengue. *Site de médecine tropicale*. **2019**.

5. Organisation mondiale de la Santé. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue. *Relevé épidémiologique hebdomadaire sur la dengue*. **2018**.

6. Daudé É, Vaguet A, Paul R. La dengue, maladie complexe. *Natures sciences sociétés*. **2015**; 23: 331–42.

7. Silva S, Cuadra R, Pérez MA, Mercado JC, Hammond SN, Harris E, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg*. **2006;** 449–56.

8. Liu Y-M, Li X-H. Neurological manifestations of dengue infection. *Front Cell Infect Mi*. **2017**; 7: 13.

9. Wang C-C, Lee I-K, Su M-C, Lin H-I, Huang Y-C, Liu S-F, et al. Differences in clinical and laboratory characteristics and disease severity between children and adults with dengue virus infection in Taiwan, 2002. *T Roy Soc Trop Med H*. **2009**; 103: 871–7.

10. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis*. **2002**; 8: 1474–9.

11. Watts DM, Porter KR, Putvatana P, Vasquez B, Calampa C, Hayes CG, et al. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet*. **1999**; 354: 4.

12. Deparis X. Mécanismes physiopathologiques de la dengue revue critique des hypothèses. *Médecine tropicale*. **2009**; 69: 351–7.

13. Elling R, Henneke P, Hatz C, Hufnagel M. Dengue fever in children: Where are we now? *Pediatr Infect Dis J*. **2013**; 32: 1020–2.

14. Wakimoto MD, Camacho LAB, Guaraldo L, Damasceno LS, Brasil P. Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity. *Expert Rev Anti-Infe*. **2015**; 13: 1441–56.

15. D'Ortenzio E, Balleydier E, Baville M, Filleul L, Renault P. Dengue à La Réunion et dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien. *Médecine et maladies infectieuses*. **2011**; 41: 475–9.

16. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte. **2016**: 9.

17. Organisation mondiale de la Santé. Dengue à La Réunion (France). Bulletin d'information sur les flambées épidémiques. **2019**: 4.

18. Bourée P, Lançon A, Anquetil R, Ménager C. La dengue en Nouvelle-Calédonie. Étude de 68 cas pédiatriques. *Arch pédiatrie*. **2001**; 8: 1311–7.

19. Haute Autorité de santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer L'île de La Réunion. **2019**: 32.

20. Gérardin P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Arch pédiatrie*. **2010**; 17: 86–90.

21. Cellules d'intervention en région Océan indien, Institut de veille sanitaire. Intensification de la circulation de la dengue à La Réunion. *Le point épidémio*. **2016**; 33: 2.

22. Organisation mondiale de la Santé. Guide pour prise en charge clinique de la dengue. *Bibliothèque de l'OMS*. **2013**: 114.

23. Hung NT, Lei H, Lan NT, Lin Y, Huang K, Lien LB, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis.* **2004**; 189: 221–32.

24. Minodier P, Imbert P. Conduite à tenir devant un enfant fébrile au retour de voyage. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. **2020**; 33: 118–45.

25. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. **2007**; 39: 76–81.

26. Taweewong Tantracheewathorn MD. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatrics*. **2015**; 57: 451–6.

27. Prasad D, Bhriguvanshi A. Clinical profile, liver dysfunction and outcome of dengue infection in children: a prospective observational study. *Pediatr Infect Dis J*. **2020**; 39: 97–101.

28. Ferreira RAX, Kubelka CF, Velarde LGC, Matos JPS de, Ferreira LC, Reid MM, et al. Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. **2018**; 51: 753–60.

29. Pone SM, Hökerberg YHM, de Oliveira R de VC, Daumas RP, Pone TM, Pone MV da S, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Jornal de pediatria*. **2016**; 92: 464–71.

30. Karyanti MR, Uiterwaal CSPM, Hadinegoro SR, Jansen MAC, Heesterbeek JAPH, Hoes AW, et al. Clinical course and management of dengue in children admitted to hospital: a 5 years prospective cohort study in Jakarta, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J*. **2019**; 38: 314–9.

31. Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J. Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *Int J Clin Pediatr*. **2013**; 2: 12–18.

32. Marois I. Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère. *Archive ouverte pluridisciplinaire HAL*. **2018**: 112.

33. Monnin M, M'bou F. Une épidémie de dengue dans un service de pédiatrie. À propos de 58 cas au Lamentin (Martinique). *Arch pédiatrie*. **2005**; 12: 144–50.

34. Mosnier E, Demar M, Bernit E, Rousset D, Nacher M, Abboud P, et al. Dengue infection in sickle cell patients in French Guiana. *Journal of virology and retrovirology*. **2015**: 5.

35. Haut Conseil de la Santé Publique. Stratégie de diagnostic biologique de la dengue. **2011**: 43.

36. Changal KH, Raina AH, Raina A, Raina M, Bashir R, Latief M, et al. Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM ratio in early dengue: an observational hospital based clinico-serological study from North India. *BMC Infect Dis*. **2016**; 16: 715.

37. Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. Dengue and Chikungunya Infections in Children. *Indian J Pediatr*. **2019**; 86: 287–95.

38. Alejandria M. Dengue hemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. *Infectious diseases*. **2014**: 15.

39. Organisation mondiale de la Santé. Dengue et dengue sévère. **2019**.

40. Woon YL, Hor CP, Hussin N, Zakaria A, Goh PP, Cheah WK. A two-year review on epidemiology and clinical characteristics of dengue deaths in Malaysia, 2013-2014. *PLos Negl Trop Dis*. **2016**; 10: 16.

41. Ramabhatta S, Palaniappan S, Hanumantharayappa N, Begum SV. The Clinical and Serological Profile of Pediatric Dengue. *Indian J Pediatr*. **2017**; 84: 897–901.

42. Hung NT, Lan NT, Lei H-Y, Lin Y-S, Lien LB, Huang K-J, et al. Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. **2005**; 72: 370–4.

43. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M. Risk factors for shock in children with dengue fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. **2015**; 19: 661–4.

44. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Se Asian J Trop Med*. **2005**; 36: 5.

45. Anders KL, Chau NVV, Hung NT, Thuy TT, Lien LB, Farrar J, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg***. 2011;** 84: 127–34.

46. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L. Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. **2005**; 73: 1063–70.

47. Pham TB, Nguyen TH, Vu TQH, Nguyen TL, Malvy D. Facteurs prédictifs du syndrome de choc lié à la dengue chez les enfants à l'hôpital des enfants malades n°1, Hô-Chi-Minh ville, Vietnam. *Bull Soc Pathol Exot*. **2007;** 100: 43–47.

48. Chacko B, Subramanian G. Clinical, laboratory and radiological parameters in children with dengue fever and predictive factors for dengue shock syndrome. *J Trop Pediatrics*. **2007**; 54: 137–40.

49. Marón GM, Clará AW, Diddle JW, Pleités EB, Miller L, MacDonald G, et al. Association between nutritional status and severity of dengue infection in children in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg***. 2010; 82**: 324–9.

50. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Clinically profiling pediatric patients with dengue. *J Global Infect Dis*. **2016**; 8: 115.

51. Trang NTH, Long NP, Hue TTM, Hung LP, Trung TD, Dinh DN, et al. Association between nutritional status and dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. **2016**; 16: 172.

52. Kamath SR, Ranjit S. Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India. *Indian J Pediatr*. **2006**; 73: 889–95.

53. De Souza LJ, Pessanha LB, Mansur LC, De Souza LA, Ribeiro MBT. Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. B*raz J Infect Dis.* **2013**: 5.

54. Pothapregada S, Sivapurapu V, Kamalakannan B, Thulasingham M. Role of early warning signs in children with severe dengue infection. *Int J Contemp Pediatr*. **2018** ; 5: 1423.

55. Giraldo D, Sant'Anna C, Périssé ARS, March M de FP, Souza AP, Mendes A, et al. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *T Roy Soc Trop Med H*. **2011**; 105: 601–3.

56. Gupta V, Yadav TP, Pandey RM, Singh A, Gupta M, Kanaujiya P, et al. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Trop Pediatrics*. **2011**; 57: 451–6.

57. Murray-Smith S, Weinstein P, Row D. Dengue fever with encephalopathy in Australia. *Am J Trop Med Hyg.* **1996**; 54: 253–5.

58. Phakhounthong K, Chaovalit P, Jittamala P, Blacksell SD, Carter MJ, Turner P, et al. Predicting the severity of dengue fever in children on admission based on clinical features and laboratory indicators: application of classification tree analysis. *BMC pediatr*. **2018**; 18: 109.

59. Fong CY, Hlaing CS, Tay CG, Ong LC. Post-dengue encephalopathy and parkinsonism. *Pediatr Infect Dis J*. **2014**; 33: 1092–4.

60. Nanda SK, Jayalakshmi S, Mohandas S. Pediatric ischemic stroke due to dengue vasculitis. *Pediatr Neurol*. **2014;** 51: 570–2.

61. Fong CY, Hlaing CS, Tay CG, Abdul Kadir KA, Goh KJ, Ong LC. Longitudinal extensive transverse myelitis with cervical epidural hematoma following dengue virus infection. *European journal of pediatric neurology*. **2016**; 20: 449–53.

62. Kankirawatana P, Chokephaibulkit K, Puthavathana P, Yoksan S, Apintanapong S, Pongthapisit V. Dengue Infection Presenting with Central Nervous System Manifestation. *J Child Neurol*. **2000**; 15: 544–7.

63. Jagadishkumar K, Jain P, Manjunath VG, Umesh L. Hepatic involvement in dengue fever in children. *Iran J Pediatr.* **2012**; 22: 6.

64. Rajan M, Geminiganesan S, Sankaranarayanan S, Padmanaban R, Selvam MP. Renal manifestations in children with dengue fever hospitalized in pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr*. **2020**; 87: 1014–7.

65. Hatchuel Y. La dengue chez l'enfant. *mt pédiatrie.* **2012**; 15: 57–78 .

66. Verhagen LM, de Groot R. Dengue in children. *J Infect*. **2014**; 69: S77–86.

67. 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. *T Roy Soc Trop Med H.* **2012**; 106: 773–5.

68. Dinh The T, Le Thi Thu T, Nguyen Minh D, Tran Van N, Tran Tinh H, Nguyen Van Vinh C, et al. Clinical features of dengue in a large vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. *PLos Negl Trop Dis*. **2012**; 6: e1679.

69. Lora AJM, Fernandez J, Morales A, Soto Y, Feris-Iglesias J, Brito MO. Disease severity and mortality caused by dengue in a dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg.* **2014;** 90: 169–172.

70. Bharath Kumar Reddy KR, Laksmana RR, Veerappa BG, Shivananda. Ultrasonography as a tool in predicting the severity of dengue fever in children—a useful aid in a developing country. *Pediatr Radiol*. **2013**; 43: 971–7.

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.



Résumé

Description clinique et biologique de la population pédiatrique atteinte de la dengue à La Réunion durant l'épidémie de 2019

Contexte : La dengue est la maladie virale transmise par les moustiques qui se propage le plus rapidement dans les pays tropicaux et subtropicaux. Des millions de personnes sont infectées par la dengue chaque année. L'île de La Réunion a connu d'importantes épidémies de dengue ces dernières années.

Objectifs : Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients pédiatriques infectés par la dengue à La Réunion. Identifier les éventuels facteurs de risque, signes d'alerte ou facteurs de protection de la survenue d'une dengue sévère afin de favoriser une prise en charge optimale.

Méthodes : Étude de cohorte rétrospective monocentrique incluant les cas de dengue récupérés dans les bases de données du CHU de La Réunion entre janvier et juin 2019.

Résultats : 1594 patients ont été inclus dans notre étude de cohorte rétrospective. Cinquante-deux enfants et 795 adultes ont été confirmés en laboratoire. Une éruption cutanée liée à la dengue était le seul signe ($p = 0,015$) qui était plus fréquent chez les enfants que chez les adultes OR=2,41 IC 95 % (1,53-3,82). Par rapport aux adultes, les enfants présentaient moins d'arthralgies ($p < 0,001$) et de myalgies ($p = 0,016$). Très peu de cas graves de dengue ont été détectés chez les enfants, aucun décès n'a été enregistré.

Conclusion : L'île de La Réunion est toujours une zone épidémique. Très peu de cas sévères et aucun décès n'ont été rapportés chez les enfants par rapport aux études menées en zone endémique.

Discipline : Médecine Générale
Mots-clés : Dengue ; pédiatrie ; nourrissons ; enfants ; adolescents ; Ile de La Réunion

Clinical and biological description of the pediatric population affected by dengue fever in Reunion Island during the epidemic of 2019

Background: Dengue infection is the fastest spreading mosquito-borne viral disease in tropical and subtropical countries. Millions are infected with dengue yearly. Reunion Island had large dengue outbreaks in recent years.

Objectives: To describe the clinical and biological characteristics of pediatric patients infected with dengue fever in Réunion. To identify possible risk factors, warning signs or protective factors for the occurrence of severe dengue fever in order to promote optimal management.

Methods: Monocentric retrospective cohort study including dengue fever cases retrieved from databases at the University Hospital of Reunion Island between January and June 2019.

Results: 1594 patients were included in our retrospective cohort study. Fifty-two children and 795 adults were laboratory confirmed. A dengue-related rash was the only sign ($p = 0.015$) that was more common in children than in adults OR=2.41 95% CI (1.53-3.82). Compared to adults, children had less arthralgia ($p < 0.001$) and myalgia ($p = 0.016$). Very few severe dengue cases were detected in children, no death was recorded

Conclusion: Reunion Island is still an epidemic zone. Very few severe cases and no death was reported in children compared to studies conducted in endemic zones.

Discipline: General Medicine
Keywords: Dengue fever; pediatric; infants; children; teens; Reunion Island