



**HAL**  
open science

# Analyse des manifestations pulmonaires de la dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion

Mathilde Cadic

► **To cite this version:**

Mathilde Cadic. Analyse des manifestations pulmonaires de la dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03681128

**HAL Id: dumas-03681128**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03681128>**

Submitted on 30 May 2022

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

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

UNIVERSITÉ DE LA RÉUNION

**UFR SANTÉ**

Année : 2022

N° : 2022LARE038M

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**ANALYSE DES MANIFESTATIONS PULMONAIRES DE LA DENGUE  
LORS DE L'ÉPIDÉMIE DE 2019 SUR L'ÎLE DE LA RÉUNION**

Présentée et soutenue publiquement le 06 mai 2022 à 18 h 00

à La Réunion

**Par Mathilde CADIC**

**JURY :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur GUILLEMINAULT Laurent**

**Rapporteur :**

**Monsieur le Professeur GAZAILLE Virgile**

**Assesseur :**

**Madame le Docteure MOITON Marie Pierre**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur HUCHOT Éric**

## **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.

## **ABRÉVIATIONS**

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**DENV-** : Sérotype de dengue

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**CIVD** : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

**Ig** : Immunoglobuline

**RT-PCR** : Retro-Transcriptase Polymérase Chain Reaction

**HTA** : Hypertension artérielle

**ICC** : Insuffisance cardiaque chronique

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**DDB** : Dilatation de bronches

**AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**USC** : Unité de soins continue

**PAM** : Pression artérielle moyenne

**CRP** : Protéine C réactive

**ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase

**ALAT** : Alanine-Amino-Transférase

**Max** : Maximal

**Min** : Minimal

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION .....	5
1. Cycle larvaire.....	5
2. Epidémiologie.....	6
3. Impact économique .....	9
4. Physiopathologie .....	9
5. Signes cliniques et biologiques .....	10
6. Particularités pulmonaires .....	12
7. Méthodes diagnostiques .....	13
8. Traitements et préventions.....	14
JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE .....	15
MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	16
RÉSULTATS .....	18
1. Sélection de la population .....	18
2. Comparaison de la population avec atteinte pulmonaire à celle sans atteinte pulmonaire .....	18
3. Comparaison, au sein de la population avec atteinte pulmonaire, des patients présentant une dengue sévère à ceux sans dengue sévère .....	24
4. Descriptif des atteintes radiologiques et scannographiques.....	28
DISCUSSION .....	30
CONCLUSION.....	33
BIBLIOGRAPHIE.....	34
ARTICLE DE THESE .....	38

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Cycle larvaire du moustique (Source département de Charente Maritime)	5
<b>Figure 2</b> : Répartition mondiale des cas de dengue (Source (2))	6
<b>Figure 3</b> : Location géographique des cas de dengue à La Réunion en 2019 (Source (10))	7
<b>Figure 4</b> : Incidence de la dengue à La Réunion de 2018 à 2021 (Source CIRE Océan Indien)	8
<b>Figure 5</b> : Classification des cas de dengue grave (Source (1))	11
<b>Figure 6</b> : Méthode diagnostique au cours d'une Dengue primaire (Source (1))	13
<b>Figure 7</b> : Diagramme de flux de la population de l'étude	18

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Données concernant les caractéristiques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.	19
<b>Tableau 2</b> : Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.	21
<b>Tableau 3</b> : Données concernant les caractéristiques cliniques pulmonaires des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.	22
<b>Tableau 4</b> : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations avec ou sans atteinte pulmonaire	23
<b>Tableau 5</b> : Données concernant les caractéristiques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère.	24
<b>Tableau 6</b> : Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère	25
<b>Tableau 7</b> : Données concernant les caractéristiques cliniques et radiologique pulmonaires des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère.	26
<b>Tableau 8</b> : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère.	27
<b>Tableau 9</b> : Répartition des atteintes scannographiques des 19 scanners anormaux	28

## INTRODUCTION

La dengue est une arbovirose appartenant au genre *Flavivirus*.

La famille des *Flavivirus* comprend plus de 70 membres dont des pathogènes humains comme la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise.

La dengue est transmise par le moustique femelle *Aedes*. Il existe deux espèces *Aedes* vectrices de la dengue : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (aussi appelé moustique tigre) qui sont également vectrices des virus Chikungunia et Zika.

### 1.Cycle larvaire

La vie des moustiques comprend une phase immature aquatique et une phase adulte aérienne. Ils se développent en 4 étapes : œuf, larve, nymphe et adulte. Ils effectuent cette métamorphose complète entre 5 jours et plusieurs mois en fonction des conditions environnementales. Contrairement aux autres moustiques, *Aedes* pond ses œufs non pas à la surface de l'eau mais sur une surface solide humide. Ces derniers ne poursuivront leur cycle de croissance qu'une fois entièrement recouverts d'eau, dans l'intervalle ils sont en « quiescence » ce qui leur permet de coloniser des territoires lointains par « voyage » sans être altérés.

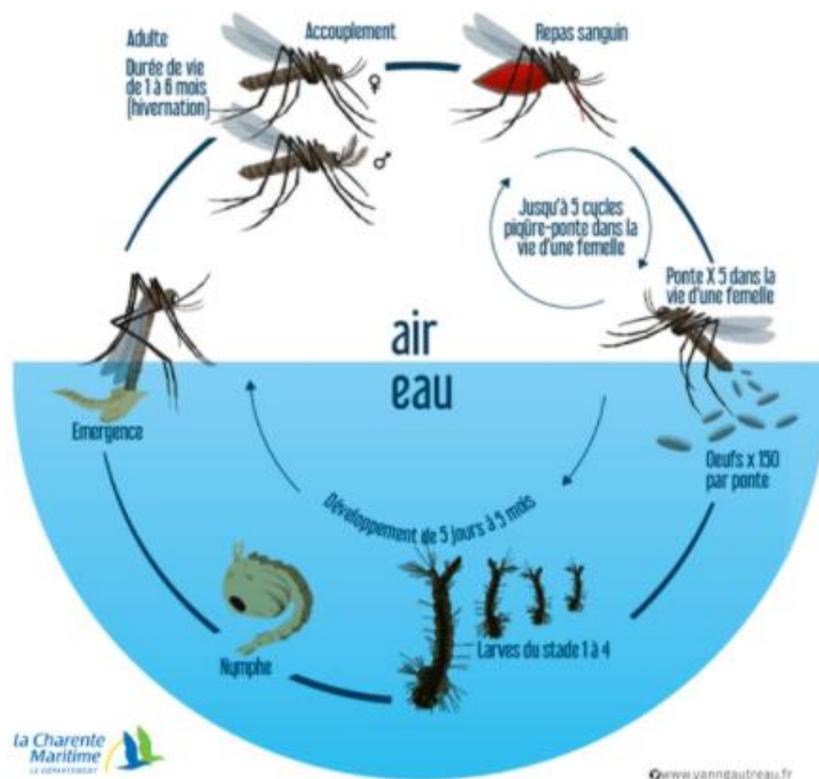
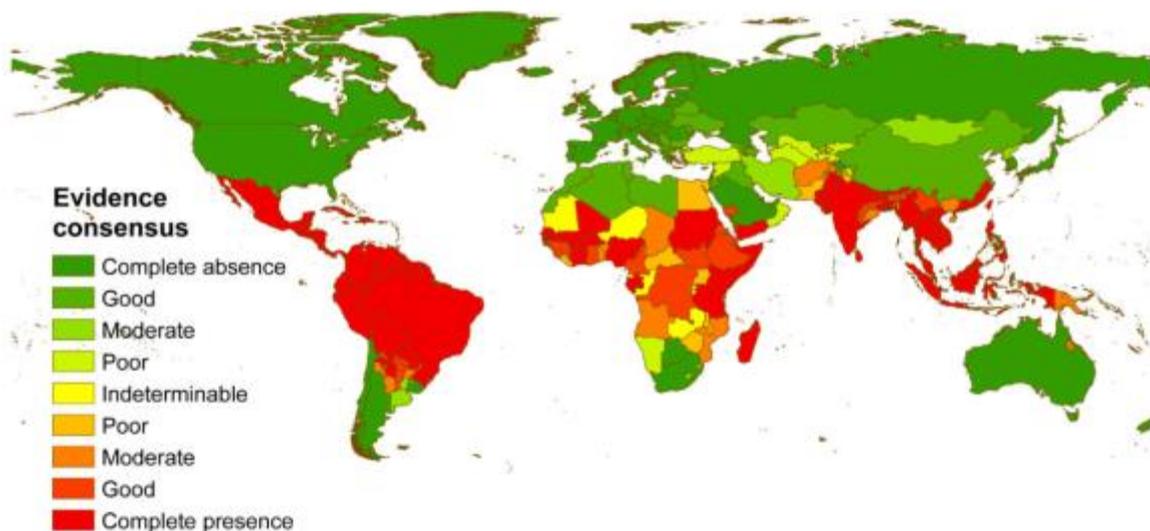


Figure 1 : Cycle larvaire du moustique (Source département de Charente Maritime)

## 2. Epidémiologie

### Dans le monde

Actuellement plus de 55% de la population mondiale est exposée au virus de la dengue, soit 3.9 milliards de personnes réparties dans plus de 120 pays. On estime à plus de 350 millions le nombre annuel d'infections à l'échelle mondiale et 20 à 25 000 décès par an. Virus endémique, l'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud représentent respectivement 70, 16 et 14% des infections mondiales. L'Inde pour l'Asie, le Brésil et le Mexique pour l'Amérique représentent plus de la moitié des infections dans ces continents. (1,2)



**Figure 2 :** Répartition mondiale des cas de dengue (Source (2))

Les premières références décrivant la maladie remontent à la fin du premier millénaire en Chine. Sa distribution mondiale a débuté au cours du 18<sup>ème</sup> siècle en même temps que le commerce maritime. (3,4)

Au cours des dernières décennies, le virus de la dengue a fortement progressé en termes de nombre et de répartition mondiale.

Cette expansion s'explique par la dissémination du moustique *Aedes*. Celle-ci est favorisée par la forte capacité d'adaptation du moustique à un nouvel environnement, aux changements climatiques, au développement des échanges internationaux ainsi qu'à la multiplication des zones urbaines et semi-urbaines. Tout ceci est potentialisé par un mauvais contrôle de la surveillance de la maladie et des vecteurs.(5–7)

Inévitablement, il est décrit de plus en plus de co-infections avec des pathologies comme la Leptospirose, le VIH, le Chikungunya ou le Paludisme mais également des transmissions via les transfusions sanguines (8). Plusieurs cas de co-infections avec le virus H1N1 ont été décrits majorant la virulence des deux virus et la réponse immune de l'hôte (9).

## En France métropolitaine

Initialement restreint aux régions tropicales et subtropicales, ce virus se développe de plus en plus dans les régions tempérées ; l'Europe est aujourd'hui à risque d'épidémie. En France métropolitaine le moustique *Aedes albopictus* s'est progressivement disséminé depuis 2004. Actuellement il est implanté et actif dans 51 départements français. Il est répertorié chaque année une dizaine de cas autochtones et des centaines de cas d'importation. Face à cette maladie émergente la HAS a classé la dengue comme maladie à déclaration obligatoire, afin d'organiser une surveillance sanitaire sur le territoire français. (10)

## A La Réunion

Les deux espèces de moustique *Aedes* sont présentes avec une surreprésentation du moustique *Aedes Albopictus*.

Une épidémie historique de DENV-2 a touché La Réunion en 1977-78 avec 30% de la population atteinte.

Entre 2014 et 2016, les principaux sérotypes circulants étaient le DENV-1, le DENV-2 et le DENV-3. Depuis 2017, le sérotype le plus couramment notifié est le DENV-2, le DENV-1 et le DENV-4 étant signalés occasionnellement parmi les cas importés ainsi que de rares cas locaux pour le DENV-1.

Le sud de l'île est la partie la plus touchée. Dans l'ouest et le nord de l'île, le nombre de cas augmente et de nouvelles zones de transmission ont été détectées.

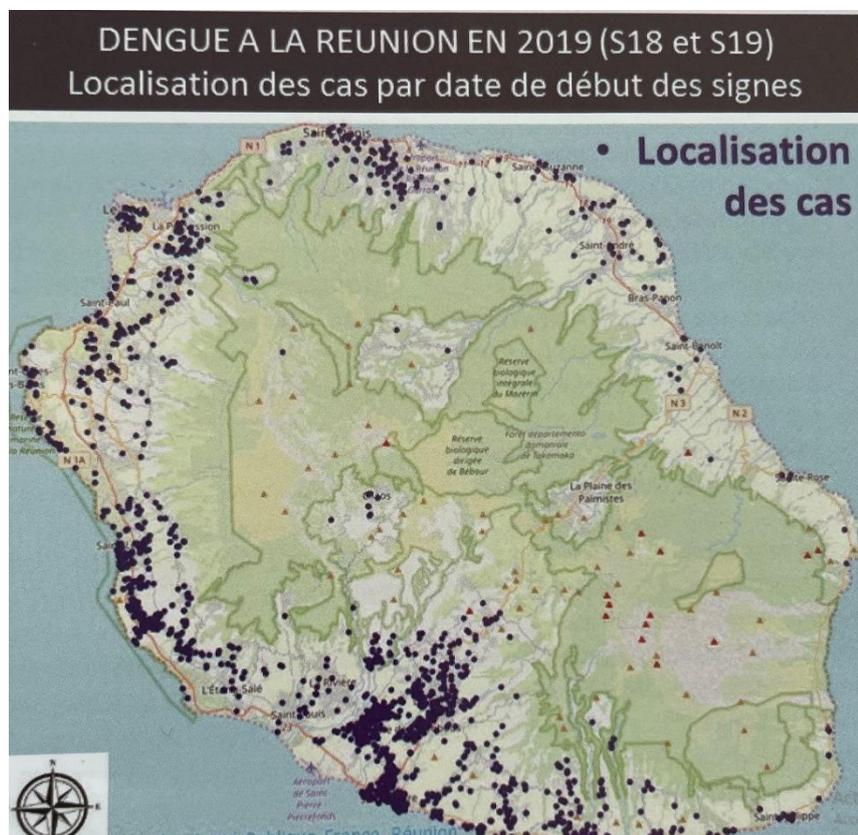
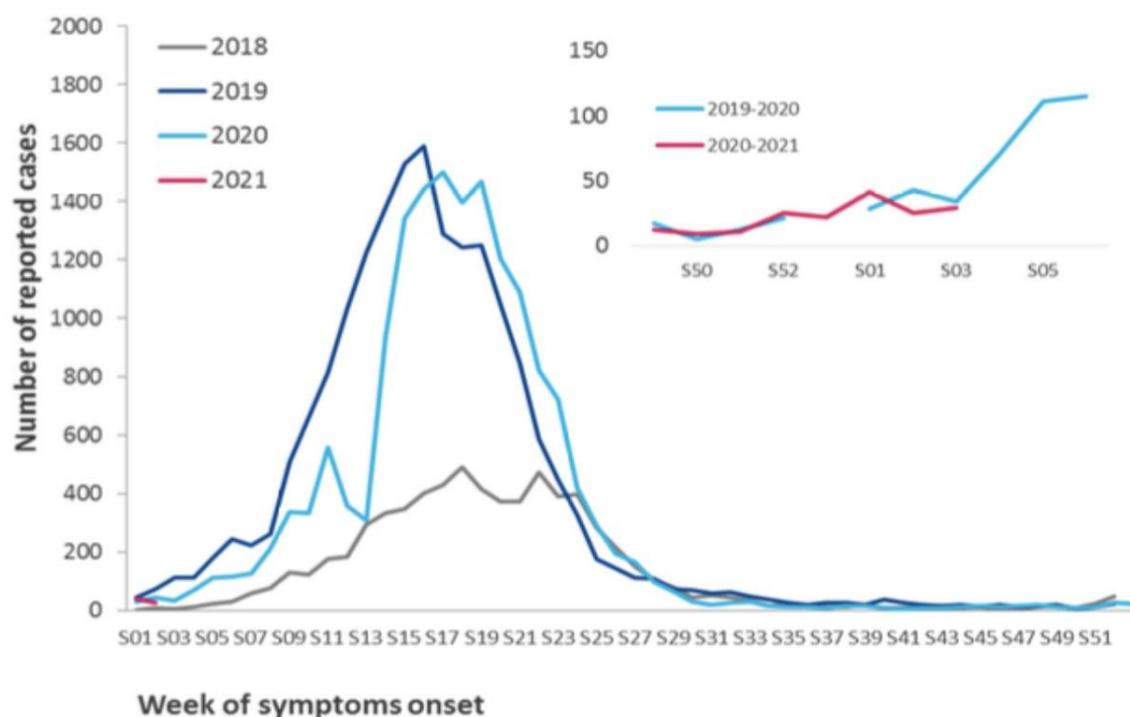


Figure 3 : Location géographique des cas de dengue à La Réunion en 2019 (Source (10))

Depuis 2018, La Réunion subit une très forte augmentation du nombre de cas de dengue, avec presque 7 000 cas en 2018 soit une augmentation de 6 000% par rapport à 2017 (100 cas).

Le 10 juillet 2018, les autorités locales ont déclenché le niveau 4 du plan d'organisation de la réponse de sécurité civile (Orsec) contre la dengue, ce qui correspond à une épidémie de niveau moyen. Ce niveau est toujours en cours actuellement.



**Figure 4** : Incidence de la dengue à La Réunion de 2018 à 2021 (Source CIRE Océan Indien)

Du 1er janvier au 30 avril 2019, plus de 7 700 cas confirmés ont été notifiés. A cette échéance, 50 000 cas probables avaient été signalés sur l'île depuis 2018, dont 22 000 en 2019. Au total, dix-huit décès liés à la dengue ont été rapportés entre 2018 et 2019. Le nombre de consultations dans les services d'urgence motivées par la dengue est passé de 475 en 2018 à 1 102 en 2019. Le nombre d'hospitalisations a lui aussi augmenté, passant de 12 en 2017 à 156 en 2018 puis à 271 au 30 avril 2019. Une hospitalisation dure en moyenne 2 à 4 jours. Le taux d'hospitalisation post urgences était de 40%.

### 3. Impact économique

La dengue coûte en Amérique plus de 2 milliards de dollars et plus de 1 milliard en Asie du Sud Est. (11,12)

Ces chiffres ne tiennent pas compte du coût de la lutte antivectorielle ni du véritable impact économique et social de cette maladie, car ils ne mesurent pas l'impact global comme les pertes d'emploi, l'absentéisme scolaire, l'impact sur le tourisme. (4)

Devant l'explosion de la maladie, la dernière décennie a vu une recrudescence de la recherche virologique, la pathogénèse et l'immunologie de la dengue ; mais aussi le développement d'antiviraux, de vaccins et moyens de lutte antivectorielle en vue d'un contrôle et d'une prévention de la maladie.

### 4. Physiopathologie

Le virus de la dengue infecte certains tissus plus spécifiquement, notamment les cellules sinusoidales du foie et de la rate, les macrophages et cellules polynucléées sanguines, mais aussi l'endothélium pulmonaire et rénal. (13)

La protéine non structurale NS1 en particulier, induit une hyperperméabilité endothéliale systémique, notamment pulmonaire, en perturbant le glycocalyx de surface. Elle déclenche en même temps la libération de cytokines inflammatoires favorisant d'autant plus la fuite vasculaire. (14)

*Soe et al*, ont également démontré que la fuite vasculaire des cellules infectées par la dengue est principalement due à des modulations des interactions intercellulaires. (15) La fonction barrière vasculaire des cellules infectées varie en fonction de la lignée cellulaire, du sérotype de DENV et de la charge virale.

## 5. Signes cliniques et biologiques

Il existe quatre sérotypes de dengue : DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4 répartis de façon inégale dans le monde. Au sein de ces sérotypes il existe une multitude de géotypes distincts témoignant d'une grande variabilité génétique du virus, d'un potentiel de virulence important et donc de manifestations cliniques différentes (16). Plusieurs auteurs ont notamment montré que la DENV-2 est associée à une majoration des événements hémorragiques et la DENV-1 à une fuite capillaire plus importante. (17–19)

### Clinique

Environ 400 millions de personnes sont infectées chaque année, 96 millions présentent des symptômes dont 500 000 ont des formes graves soit 1 à 3% du nombre de cas total. Les formes graves sont plus fréquemment trouvées chez les enfants de moins de 15 ans, le sexe féminin, un indice de masse corporelle élevé, lors des secondes infections ou chez les nourrissons primo-infectés d'une mère atteinte lors de la grossesse.(3,20). A l'inverse, il existe une diminution de la gravité de la dengue chez les individus noirs par rapport aux individus blancs. (21,22)

La grande majorité des dengues sont asymptomatiques. Lorsque celles-ci sont symptomatiques, elles sont dans plus de 95% des cas des formes bénignes. Elles s'expriment alors par de la fièvre, des céphalées, des douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies, éruptions cutanées, nausées, vomissements, adénopathies.

Les formes sévères (1-3% des cas totaux) résultent d'une fuite plasmatique massive pouvant amener à des états de choc, des détresses respiratoires, des hémorragies sévères ou encore des atteintes organiques graves (foie, système nerveux central, cœur ou autres organes).

L'étude Brésilienne *Werneck et al* de 2018 a montré un taux onze fois plus important de décès en cas de comorbidité associée telle que le diabète, l'asthme, l'anémie... Cette mortalité augmentée est due à la fragilité de ces patients mais également à des formes de dengue sévère plus fréquentes. (23)

La transmission interhumaine du virus se fait donc par l'intermédiaire du moustique. L'insecte en piquant un individu contaminé par le virus de la dengue, devient porteur sain de ce virus. Après une incubation de 4 à 10 jours, le moustique peut alors le transmettre à d'autres individus et ce tout au long de sa vie.

Une fois infecté, l'individu subit une période d'incubation pouvant aller de 4 à 10 jours, les symptômes durent en moyenne entre 2 à 7 jours avec une aggravation de ceux-ci vers le 4<sup>ème</sup> jour conjointement à la baisse de la fièvre. La défervescence est la période critique où la perméabilité capillaire est la plus importante et s'accompagne d'une augmentation de l'hématocrite et des manifestations hémorragiques cliniques (pétéchies, gingivorragies, épistaxis, hémoptysie...). L'individu est contaminant entre 2 jours avant et 7 jours après le début des

symptômes. Une convalescence d'une quinzaine de jours est souvent observée ; il est également décrit la persistance d'une asthénies et d'arthralgies de plus de 2 ans en post dengue (24).

La guérison entraîne une immunité à vie contre le sérotype à l'origine de l'infection, mais pas contre les trois autres. Une réinfection, notamment le deuxième contact avec le virus, accroît le risque de développer une dengue sévère par phénomène de *facilitation immunologique* : les anticorps produits lors de la première infection ne sont pas capables de neutraliser ce nouveau sérotype et facilitent au contraire sa multiplication dans les monocytes, déclenchant une réaction inflammatoire intense (via des cytokines activant le complément) avec augmentation de la perméabilité vasculaire. (20,25)

Des signes d'alerte cliniques et biologiques ont été définis par l'OMS en 2009 redéfinissant la classification initiale de 1997. Cette nouvelle classification a été mise en place pour anticiper la progression vers des formes graves. (1)



**Figure 5:** Classification des cas de dengue grave (Source (1))

## Biologie

L'un des premiers signes biologiques observé est une leucopénie  $<5000/\text{mm}^3$  induite par une infection des cellules de l'hématopoïèse par le virus. La thrombopénie est mixte : centrale par destruction des mégacaryocytes et périphérique par destruction plaquettaire par des auto-anticorps et/ou agrégation excessive. Elle n'est donc pas un bon critère prédictif d'une hémorragie. Il est fréquemment observé une cytolysse hépatique, et une rhabdomyolyse.

Une dengue sévère est associée à une augmentation de l'hématocrite  $>20\%$  consécutive à une fuite plasmatique, une hypo albuminémie, une thrombopénie sévère, des troubles de l'hémostase (CIVD) et une acidose métabolique. (1)

## **6. Particularités pulmonaires**

Les manifestations pulmonaires les plus décrites sont les épanchements pleuraux, les pneumopathies infectieuses, les œdèmes pulmonaires non cardiogéniques et les manifestations hémorragiques telles que les hémoptysies et hémorragies intra-alvéolaires. Toutefois ces manifestations pulmonaires restent rares dans la littérature

et sont développées généralement dans des rapports de cas. (26–29)

*Rodrigues et al* ont analysé les atteintes pulmonaires scannographiques chez des patients infectés par la dengue. Parmi les 29 patients qui ont eu un scanner, plus de 50% avaient des anomalies scannographiques pulmonaires dont 55% étaient des épanchements pleuraux (si unilatéral il était le plus souvent à droite), 27% présentaient des atteintes en verre dépoli, 20% des condensations alvéolaires avec atteinte nodulaire parfois associée (6%). Il n'a pas été démontré de différence significative d'atteinte pulmonaire entre les dengues sévères ou non dans cette étude. (30)

*Machiori et al*, ont également analysé 9 scanners thoraciques, de patients atteints de dengue sévère. Ils retrouvent chez 88% d'entre eux des opacités en verre dépoli péri-hilaire, pouvant être ou non associées à des condensations alvéolaires et des épanchements pleuraux dans 55% des cas. (31)

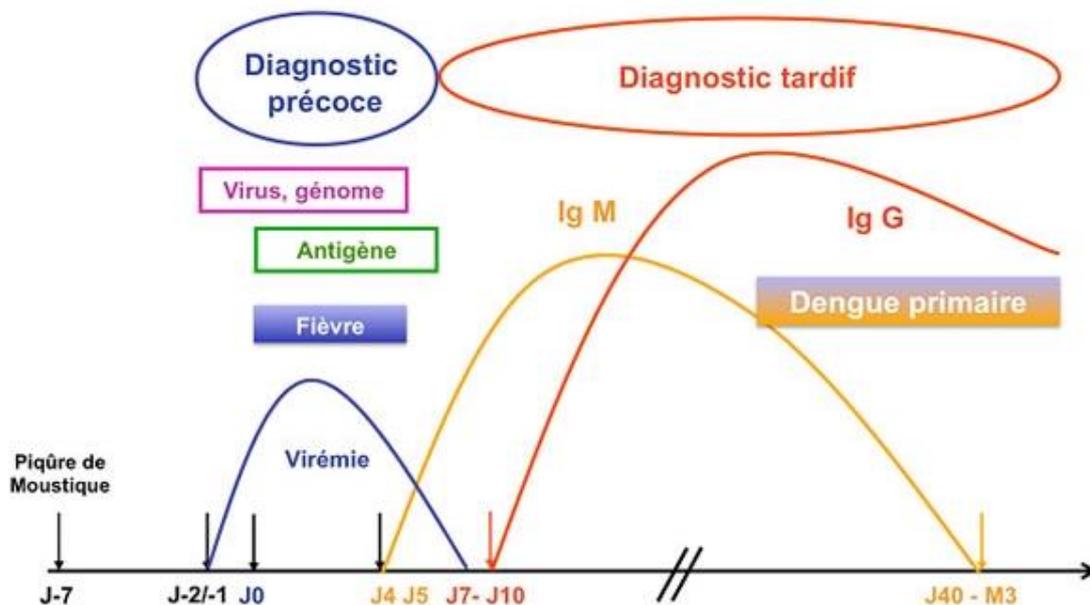
## 7. Méthodes diagnostiques

L'une des méthodes diagnostiques est la détection des anticorps sanguins par sérologie. Les IgM apparaissent à partir du cinquième jour des signes cliniques et persistent en moyenne 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent peu après (dengue primaire) ou en même temps (dengue secondaire) que les IgM et persistent toute la vie. En présence d'IgG seules, le diagnostic de dengue n'est établi qu'en cas d'augmentation du titre d'anticorps (IgG) sur des prélèvements successifs à un intervalle minimum de 10 jours. (1)

Le Gold standard reste la détection du génome viral, des antigènes viraux ou du virus par amplification génique (RT-PCR). Elle est à prioriser comme diagnostic précoce jusqu'au septième jour du début des symptômes car plus spécifique que la sérologie.

Le ministère français de la santé a donc établi un plan diagnostique :

- Jusqu'à 5 jours après le début des signes (J5) : RT-PCR
- Entre J5 et J7 : RT-PCR et sérologie
- Après J7 : sérologie uniquement (IgG et IgM) avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt 10 jours après le premier prélèvement.



**Figure 6:** Méthode diagnostique au cours d'une Dengue primaire (Source (1))

Des tests diagnostiques précoces utilisant la détection de la protéine de structure virale NS1 sont également disponibles mais ont des sensibilités variables allant de 54 à 93% et moindre en cas de réinfection. Elle offre l'avantage d'être détectée dans le sang et les tissus dès le début de l'infection et jusqu'à 9 jours après la fièvre. (32,33). Il a été mis en évidence que l'augmentation de la virémie et du taux de NS1 sont associés à la gravité de la maladie. (34)

## 8. Traitements et préventions

Il n'existe pas de traitement spécifique de la dengue. A l'heure actuelle seuls des traitements symptomatiques sont utilisés. Une forme sévère non prise en charge est mortelle dans 20% des cas, une réhydratation intra-veineuse bien conduite réduit ce taux à moins de 1%. (1)

*Cam et al*, ont étudié l'intérêt de l'oxygénothérapie haut débit dans les dengues sévères avec détresse respiratoire aiguë chez les enfants. Celle-ci a montré son intérêt dans la réduction de la fréquence respiratoire et la majoration de la saturation artérielle. (35)

Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence l'intérêt de la corticothérapie, notamment l'étude de *Zhang et Kramer*, méta-analyse n'ayant pas mis en évidence de bénéfice à l'utilisation des corticoïdes dans les dengues sévères en choc, ni dans les dengues précoces pour stopper leur évolutivité. (36)

L'OMS recommande d'éviter l'utilisation des AINS pouvant favoriser le risque hémorragique.

En 2015, le premier vaccin contre la dengue, Dengvaxia, a été enregistré dans 11 pays endémiques. Son utilisation est autorisée pour les 9-45 ans. Vaccin tétravalent recombinant, il est efficace dans 60% des cas. Cette efficacité dépend du sérotype (efficacité supérieure pour DENV-3 et 4), de l'âge lors de la vaccination ainsi que du statut sérologique initial (plus efficace si déjà exposé au virus de la dengue).

Il réduit essentiellement les formes graves, mais chez l'enfant il aggraverait une primo-infection en servant de facilitateur immunologique. (37)

C'est pour cela que le Haut Comité pour la santé publique a émis un avis défavorable à son utilisation dans les départements d'Outre-mer touchés par la dengue.

D'autres vaccins sont actuellement à l'étude.

La prévention contre le moustique *Aedes* est donc la clé contre le développement du virus de la dengue.

Cette prévention passe par des mesures individuelles contre les piqûres de moustique : port de vêtements longs, répulsifs cutanés, moustiquaire. A la différence du moustique *Anophèle*, l'*Aedes* pique en période diurne avec un pic d'agressivité au lever du jour et au crépuscule. Ces mesures de protection doivent donc être prises tout au long de la journée.

La prévention passe aussi par la lutte antivectorielle en supprimant les zones d'eaux stagnantes (gîte larvaire), traitements insecticides chimiques ou biologiques (sur mesures préfectorales), introduction de moustiques *Aedes* infectés par la bactérie *Wolbachia* ou modifiés génétiquement pour empêcher leur reproduction. Malheureusement ces efforts sont souvent initiés trop tard ou trop peu pour avoir un effet sur l'épidémie mondiale. (5)

## JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

Au regard de la littérature actuelle, l'étude des manifestations pulmonaires de la dengue reste peu développée. Les principales publications concernent des rapports de cas clinique en zone endémique.

La dengue est un problème de santé publique majeur à La Réunion et ce d'autant plus depuis l'inflation des cas en 2018.

Le but de ce travail est d'étudier les manifestations pulmonaires cliniques, biologiques et scannographiques de la dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion.

L'objectif principal de l'étude est de décrire la fréquence de l'atteinte respiratoire dans la population réunionnaise atteinte de dengue en 2019.

Les objectifs secondaires sont :

- La description de cette population en fonction de caractéristiques cliniques : âge, sexe, délai de survenue des symptômes, comorbidités, traitements associés, autre signe de dengue grave ; et biologiques : hématicrite, signes biologiques de dengue menaçante ou grave.
- La comparaison de la population avec et sans atteinte pulmonaire : âge, sexe, comorbidités, traitements associés, association aux critères des formes graves, taux de plaquettes, fonction rénale, cytolysse associée.
- La comparaison, chez les patients avec atteinte pulmonaire, des dengues sévères ou non, selon la classification OMS 2009.
- L'étude de la fréquence et du type de lésions observées en radiographie thoracique et en tomographie thoracique quand elles ont été réalisées.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

### Type d'étude et population cible

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, mono-centrique réalisée au sein du CHU de La Réunion entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 30 juin 2019.

Le critère d'inclusion consistait en un diagnostic confirmé de dengue avec manifestation clinique et un test RT-PCR positif. Les patients avec TROD test positif ou sérologie positive mais sans RT-PCR positive étaient exclus.

Le second critère d'exclusion était un refus d'utilisation des données par le patient.

### Collecte des données

Pour tous les patients, les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été extraites à partir d'une base de données anonymisées issues du logiciel Crossway.

Les données cliniques ont été recueillies par examen des dossiers médicaux. Les caractéristiques biologiques ont été rapportées à l'aide d'échantillon de sang (minimum ou maximum selon les variables).

Les données scannographiques ont été relues par l'auteur en première lecture et par une radiologue thoracique experte du domaine en seconde lecture. Pour chacun des scanners étaient recherchées les atteintes parenchymateuses (verre dépoli, condensation, nodule, syndrome bronchique, syndrome interstitiel, signes de surcharge cardiaque), la présence ou non d'embolie pulmonaire si l'imagerie le permettait, les atteintes des plèvres et du péricarde, les anomalies médiastinales et, en cas de coupe abdominale, les anomalies sous diaphragmatiques.

### Analyse statistique des données

Les analyses univariées ont été effectuées pour comparer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec et sans atteinte pulmonaire. Elles ont également été utilisées pour comparer, au sein des patients avec atteinte pulmonaire, les caractéristiques de la population entrant dans la définition OMS 2009 de dengue sévère en comparaison des patients avec atteinte pulmonaire sans critère de sévérité.

En l'absence de définition consensuelle, nous avons défini les atteintes pulmonaires comme suit :

- Présence d'hémoptysie ; au regard de quelques hémorragies intra-alvéolaires rapportées dans la littérature.
- Et/ou une atteinte radiologique estimée être en rapport avec une atteinte pulmonaire de la dengue au vu des données de la littérature et non en rapport avec une autre étiologie.
- Et/ou une atteinte scannographique estimée être en rapport avec une atteinte pulmonaire de la dengue au vu des données de la littérature et non en rapport avec une autre étiologie.

L'ensemble des données biologiques des patients avec atteinte pulmonaire a pu être recueilli, en revanche tous les patients du groupe sans atteinte pulmonaire n'ont pas eu de biologie (au minimum 694 patients sur 801).

Les variables catégorielles sont présentées à l'aide d'effectifs et de pourcentages et les variables continues à l'aide de moyennes et d'écart-types.

Des analyses univariées ont été conduites pour comparer les caractéristiques des patients avec atteinte pulmonaire par rapport aux autres patients avec un diagnostic de dengue confirmé et au sein des patients avec atteinte pulmonaire pour comparer les dengues sévères aux formes non sévères.

Le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables catégorielles. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test de Student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney selon les distributions des groupes.

La normalité des distributions a été contrôlée par le test de Shapiro-Wilk et l'égalité des variances par le test de Levene.

Le seuil de significativité a été établi à 5%. Tous les tests étaient bilatéraux. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS (IBM SPSS 23.0, IBM Corp. Armonk, NY).

#### Ethique et aspects réglementaires

Cette recherche rétrospective n'entre pas dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine, telle que définie dans la loi Jardé. Elle a été approuvée par le comité scientifique local. La méthodologie de référence MR-004 de la Commission Française de la Protection des Données (CNIL) a été utilisée pour le traitement des données personnelles, à savoir : anonymisation des données, information individuelle de chaque patient et recueil de sa non-opposition.

# RÉSULTATS

## 1.Sélection de la population

Du 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 30 juin 2019, au sein du CHU de La Réunion, 2366 patients ont été sélectionnés comme cliniquement suspects de dengue. Sur ces 2366 patients nous avons inclus uniquement ceux avec une RT-PCR dengue positive soit 847 patients. Parmi ces 847 patients 46 présentaient une ou des atteintes pulmonaires. Il y avait 6 patients avec hémoptysie dont 2 doublons radiologiques et 1 scannographique ; 31 patients avec radiographie thoracique pathologique dont 7 doublons scannographiques et 1 hémoptysie ; 19 patients avec scanner thoracique pathologique dont 7 doublons radiologiques et 1 hémoptysie. Sur ces 46 patients, 27 présentaient les critères OMS 2009 de dengue sévère.

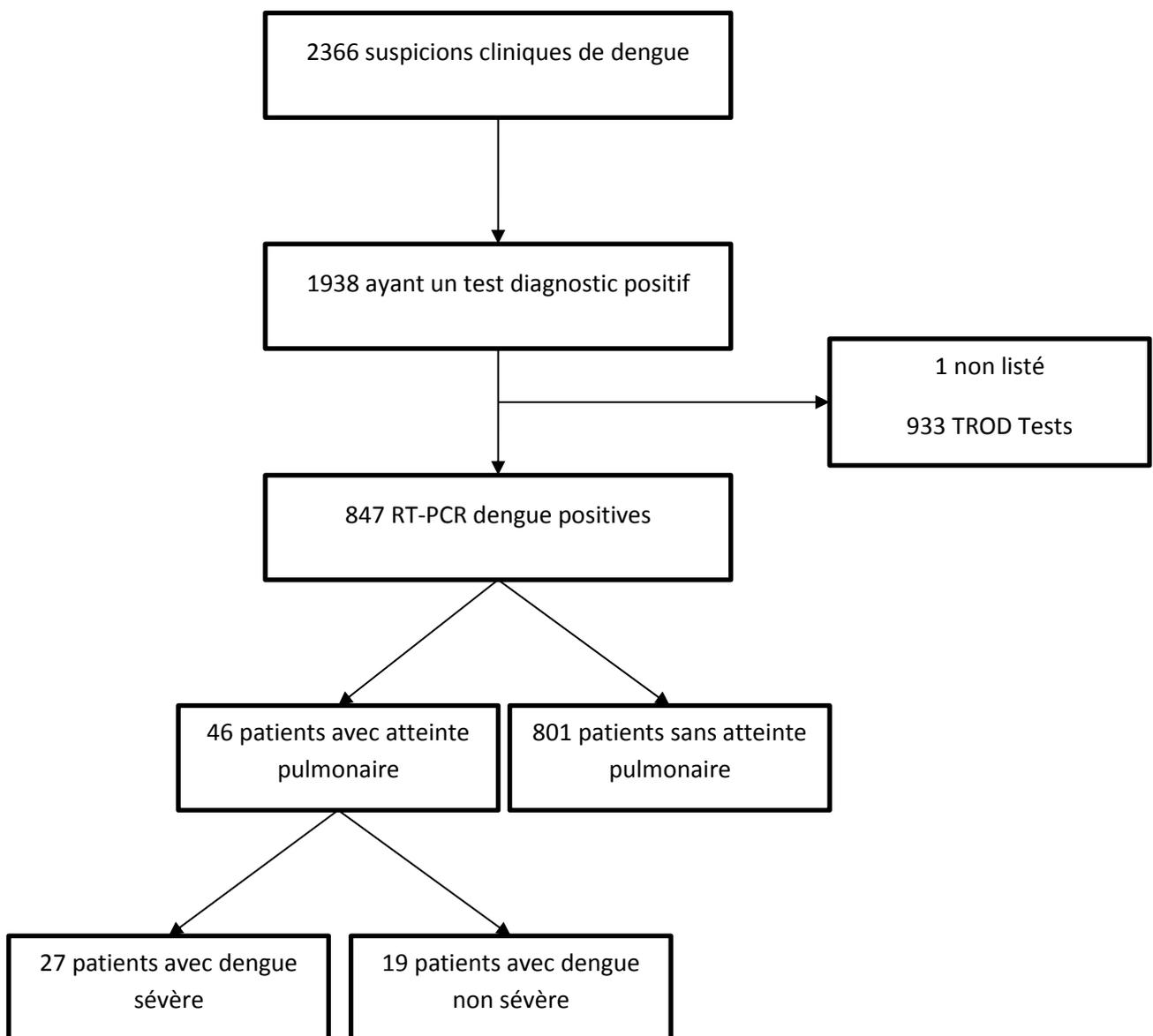


Figure 7: Diagramme de flux de la population de l'étude

## 2. Comparaison de la population avec atteinte pulmonaire à celle sans atteinte pulmonaire

**Tableau 1** : Données concernant les caractéristiques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

Caractéristiques générales n(%), moyenne ± écart-type	Avec atteinte pulmonaire n 46	Sans atteinte pulmonaire n 801	p
<b>Genre masculin, n (%)</b>	23 (50)	342 (42.7)	0.333
<b>Age :</b>			
>65ans, n (%)	27 (58.7)	219 (27.3)	<0.001*
<18ans, n (%)	0 (0)	84 (10.5)	0.011*
Années (moyenne ± écart-type)	68±19	47±23	<0.001*
<b>Comorbidités :</b>			
Diabète, n (%)	15 (32.6)	136 (17)	0.013*
Diabète compliqué, n (%)	7 (15.2)	71 (8.9)	0.182
HTA, n (%)	27 (58.7)	207 (25.8)	<0.001*
ICC, n (%)	4 (8.7)	17 (2.1)	0.023*
BPCO, n (%)	2 (4.3)	9 (1.1)	0.116
Asthme, n (%)	5 (10.9)	54 (6.7)	0.243
DDB, n (%)	2 (4.3)	1 (0.1)	0.008*
Cancer, n (%)	2 (4.3)	31 (3.9)	0.699
<b>Traitements :</b>			
Paracétamol, n (%)	3 (6.5)	45 (5.6)	0.740
AINS, n (%)	2 (4.3)	7 (0.9)	0.081
Corticoïde, n (%)	5 (10.9)	14 (1.7)	0.002*
Réhydratation, n (%)	20 (43.5)	238 (29.7)	0.055
Anticoagulant, n (%)	7 (15.2)	37 (4.6)	0.007*
Antiagrégant plaquettaire, n (%)	11 (23.9)	90 (11.2)	0.020*
<b>Hospitalisations :</b>			
Toutes, n (%)	39 (84.8)	341 (43.3)	<0.001*
USC/réanimation, n (%)	13 (28.3)	43 (5.4)	<0.001*
>5jours, n (%)	21 (45.7)	114 (14.2)	<0.001*
Durée, jours (n=39, 341)	6.3±4.2	5.1±4.8	0.129
Délai de consultation, jours (n=44, 707)	2.5±2.6	2.5±2.7	0.981
<b>Etat de choc, n (%)</b>	5 (10.9)	17 (2.1)	0.005*
<b>Dengue sévère, n (%)</b>	27 (58.7)	138 (17.2)	<0.001*
<b>Décès, n (%)</b>	9 (19.6)	6 (0.7)	<0.001*

\*p significatif (<0.05)

Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DDB : dilatation de bronche ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; USC : unité de soins continue

Il n'y avait pas de différence significative de genre entre les deux populations. Les patients avec atteinte pulmonaire étaient significativement plus âgés que ceux sans atteinte pulmonaire, avec un âge moyen de 68 ans versus 47 ans ( $p < 0.0001$ ).

Les patients avec atteinte pulmonaire présentaient plus de diabète (32.6% vs 17%,  $p = 0.013$ ), d'hypertension artérielle (58.7% vs 25.8%,  $p < 0.0001$ ), d'insuffisance cardiaque chronique (8.7% vs 2.1%,  $p = 0.023$ ) et de dilatations de bronches (4.3% vs 0.1%,  $p = 0.008$ ) que les patients sans atteinte pulmonaire.

Dans la cohorte avec atteinte pulmonaire la prise de corticoïdes (10.9% vs 1.7%,  $p = 0.002$ ), d'anti-coagulants (15.2% vs 4.6%,  $p = 0.007$ ) et d'anti-agrégants (23.9% vs 11.2%,  $p = 0.02$ ) était significativement plus importante que dans la cohorte sans atteinte pulmonaire.

Quatre-vingt-quatre pour cent des patients avec atteinte pulmonaire ont été hospitalisés versus 43% dans le groupe sans atteinte pulmonaire ( $p < 0.0001$ ). Au sein de la population hospitalisée, 28.3% des patients avec atteinte pulmonaire l'étaient en USC et/ou réanimation contre 5.4% pour les autres patients ( $p < 0.0001$ ). Une hospitalisation de plus de 5 jours était retrouvée chez 45.7% du groupe avec atteinte pulmonaire contre 14.2% dans l'autre groupe ( $p < 0.0001$ ).

La proportion de décès dans la population avec atteinte pulmonaire était significativement plus importante que dans la population sans atteinte pulmonaire (19.6% vs 0.7%,  $p < 0.001$ ). Vingt-sept patients remplissaient les critères OMS 2009 de dengue sévère dans le groupe avec atteinte pulmonaire contre 138 patients dans le groupe sans atteinte pulmonaire, soit 58.7% contre 17.2% ( $p < 0.0001$ ). Il en est de même pour les patients en état de choc, défini par une PAM  $< 65$  mmHg et un remplissage vasculaire minimal de 250cc, avec 10.9% des patients avec atteinte pulmonaire en choc contre 2.1% des patients sans atteinte pulmonaire ( $p = 0.005$ ).

**Tableau 2** : Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

<b>Caractéristiques cliniques générales n(%), moyenne</b>	<b>Avec atteinte pulmonaire n 46</b>	<b>Sans atteinte pulmonaire n 801</b>	<b>p</b>
<b>Fièvre, n (%)</b>	41 (89.1)	665 (83)	0.255
<b>Asthénie, n (%)</b>	37 (80.4)	526 (65.7)	0.031*
<b>Céphalées, n (%)</b>	16 (34.8)	400 (49.9)	0.044*
<b>Douleurs rétro-orbitaires, n (%)</b>	5 (10.9)	158 (19.7)	0.114
<b>Myalgies, n (%)</b>	15 (32.6)	431 (53.8)	0.005*
<b>Arthralgies, n (%)</b>	10 (21.7)	324 (40.4)	0.009*
<b>Eruptions cutanées, n (%)</b>	1 (2.2)	144 (18)	0.001*
<b>Signes neurologiques, n (%)</b>	15 (32.6)	185 (23.1)	0.154
<b>Douleurs abdominales, n (%)</b>	9 (19.6)	210 (26.2)	0.303
<b>Nausées, n (%)</b>	11 (23.9)	245 (30.6)	0.328
<b>Vomissements, n (%)</b>	12 (26.1)	206 (25.7)	0.956
<b>Diarrhées, n (%)</b>	6 (13)	151 (18.9)	0.304
<b>Hépatomégalie, n (%)</b>	1 (2.2)	2 (0.2)	0.154
<b>Hémorragies, n (%)</b>	12 (26.1)	116 (14.5)	0.047*

\*p significatif (<0.05)

Il y avait statistiquement plus d'asthénie (80.4% vs 65.7%, p=0.031) et d'hémorragie toute cause (26.1% vs 14.5%, p=0.047) dans le groupe avec atteinte pulmonaire par rapport au groupe sans atteinte pulmonaire. En revanche, on retrouvait plus de céphalées (34.8% vs 49.9%, p=0.044), de myalgies (32.6%vs 53.8%, p=0.005), d'arthralgies (21.7% vs 40.4%, p=0.009) et d'éruptions cutanées (2.2% vs 18%, p=0.001) dans la cohorte sans atteinte pulmonaire qu'avec atteinte pulmonaire. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les atteintes digestives.

**Tableau 3** : Données concernant les caractéristiques cliniques pulmonaires des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

<b>Caractéristiques cliniques pulmonaires n(%), moyenne</b>	<b>Avec atteinte pulmonaire n 46</b>	<b>Sans atteinte pulmonaire n 801</b>	<b>p</b>
<b>Dyspnée, n (%)</b>	21 (45.7)	63 (7.9)	<0.001*
D'effort, n (%)	19 (41.3)	53 (6.6)	<0.001*
De repos, n (%)	15 (32.6)	41 (5.1)	<0.001*
<b>Expectorations, n (%)</b>	8 (17.4)	6 (0.7)	<0.001*
<b>Douleurs thoraciques, n (%)</b>	8 (17.4)	24 (3)	<0.001*
<b>Toux, n (%)</b>	16 (34.8)	39 (4.9)	<0.001*
<b>Epanchements pleuraux, n (%)</b>	11 (23.9)	0 (0)	<0.001*
<b>Hémoptysies, n (%)</b>	6 (13)	0 (0)	<0.001*
<b>Oxygénothérapie, n (%)</b>	16 (34.8)	21 (2.6)	<0.001*
<b>Décompensation cardiaque, n (%)</b>	9 (19.6)	12 (1.5)	<0.001*

\* p significatif (<0.05)

Toutes les caractéristiques cliniques pulmonaires étaient retrouvées significativement supérieures dans le groupe avec atteinte pulmonaire par rapport au groupe sans atteinte pulmonaire et ce avec un  $p < 0.0001$  pour toutes les données. Les caractéristiques étaient : la dyspnée (45.7% vs 7.9%) qu'elle soit de repos (41.3% vs 6.6%) ou d'effort (32.6% vs 5.1%) ; les expectorations (17.4% vs 0.7%) ; les douleurs thoraciques (17.4% vs 3%) ; les épanchements pleuraux (23.9% vs 0%) ; les hémoptysies (13% vs 0%) ; la nécessité d'une oxygénothérapie (34.8% vs 2.6%). Étaient retrouvées également plus de décompensations cardiaques (19.6% vs 1.5%,  $p < 0.001$ ) dans le groupe avec atteinte pulmonaire.

**Tableau 4** : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations avec ou sans atteinte pulmonaire

Caractéristiques biologiques n(%), moyenne ± écart-type	Avec atteinte pulmonaire n 46	Sans atteinte pulmonaire n 801	<i>p</i>
<b>Plaquettes :</b>			
<75G/L, n (%)	18 (39.1)	164 (22.6)	0.015*
<50G/L, n (%)	13 (28.3)	117 (16.1)	0.046*
Taux min, G/L	113±79	141±81	0.025*
<b>Hémoglobine min, g/dL</b>	11.3±2.8	12.9	0.001*
<b>Hématocrite min, %</b>	34±8.3	38.1±5.4	0.002*
<b>Leucocytes max, G/L</b>	9.5±6.7	5.6±3.4	<0.001*
<b>Polynucléaires max, G/L</b>	6.0±4.9	3.6±2.7	0.038*
<b>Lymphocytes max, G/L</b>	1.3±0.7	1.26±1.5	0.75
<b>CRP max, mg/L</b>	58.1±72	22.2±36	0.002*
<b>Créatininémie max, µM</b>	209±251	107±117	0.009*
<b>ASAT max, UI/L</b>	497±1544	126±592	0.112
<b>ALAT max, UI/L</b>	245±777	77±232	0.150

\*test Chi 2 et test Student, *p* significatif (<0.05)

Abréviations : CRP : protéine C réactive ; ASAT : Aspartate-Amino-Transférase ; ALAT : Alanine-Amino-Transférase ; max : maximal ; min : minimal

Il était retrouvé plus de thrombopénies profondes (plaquettes<75G/L) à très profondes (plaquettes <50G/L) dans le groupe avec atteinte pulmonaire, respectivement (39.1% vs 22.6%,  $p=0.015$ ) et (28.3% vs 16.1%,  $p=0.046$ ). Le taux moyen de plaquettes dans ce groupe était de 113G/L±79 contre 141G/L±81 dans le groupe sans atteinte pulmonaire ( $p=0.025$ ). Le taux d'hémoglobine moyen était également inférieur dans ce groupe (11.3g/dL±2.8 vs 12.9g/dL±2,  $p=0.001$ ), tout comme le taux moyen d'hématocrite minimal (34%±8.3 vs 38.1%±5.4,  $p=0.002$ ) entre les deux groupes.

Les marqueurs inflammatoires biologiques étaient significativement augmentés dans la cohorte avec atteinte pulmonaire : leucocytose maximale moyenne à 9.5G/L±6.7 contre 5.6G/L±3.4 ( $p<0.0001$ ) et CRP maximale moyenne à 58.1mg/L±72 contre 22.2mg/L±36 ( $p=0.002$ ).

On retrouvait une majoration de la créatininémie moyenne chez les patients avec atteinte pulmonaire (209µM±251 vs 107µM±117,  $p=0.009$ ). Il n'y avait pas de différence significative de cytololyse hépatique entre les deux groupes.

### 3. Comparaison, au sein de la population avec atteinte pulmonaire, des patients présentant une dengue sévère à ceux sans dengue sévère

**Tableau 5** : Données concernant les caractéristiques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

Caractéristiques générales n(%), moyenne ± écart-type	Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27	Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19	<i>p</i>
<b>Genre masculin, n (%)</b>	15 (55.6)	8 (42.1)	0.368
<b>Age :</b>			
>65ans, n (%)	13 (48.1)	14 (73.7)	0.079
Année (moyenne±écart type)	62.9±20.9	75.4±13.6	0.066
<b>Comorbidités :</b>			
Diabète, n (%)	9 (33.3)	6 (31.6)	0.900
Diabète compliqué, n (%)	5 (18.5)	2 (10.5)	0.682
HTA, n (%)	14 (51.9)	13 (68.4)	0.258
ICC, n (%)	4 (14.8)	0 (0)	0.131
BPCO, n (%)	2 (7.4)	0 (0)	0.504
Asthme, n (%)	4 (14.8)	1 (5.3)	0.387
DDB, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
Cancer, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
<b>Traitements :</b>			
Paracétamol, n (%)	3 (11.1)	0 (0)	0.257
AINS, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
Corticoïde, n (%)	4 (14.8)	1 (5.3)	0.387
Réhydratation, n (%)	14 (51.9)	6 (31.6)	0.169
Anticoagulant, n (%)	5 (18.5)	2 (10.5)	0.682
Antiagrégant plaquettaire, n (%)	7 (25.9)	4 (21.1)	1
<b>Hospitalisations :</b>			
Toutes, n (%)	24 (88.9)	15 (78.9)	0.424
USC/réanimation, n (%)	13 (48.1)	0 (0)	<0.001*
Durée, jours (n=24, 15)	7.2±4.6	4.9±3	0.368
Délai de consultation, jours (n=25, 19)	3±2.8	1.9±2.1	0.079
<b>Décès, n (%)</b>	9 (33.3)	0 (0)	0.006*

\* *p* significatif (<0.05)

Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DDB : dilatation de bronche ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; USC : unité de soins continue

Il n'était pas retrouvé de différence significative de genre, d'âge, de comorbidité, ou de thérapeutique entre les patients avec dengue sévère versus sans dengue sévère. Les patients avec dengue sévère étaient plus souvent hospitalisés dans les services d'USC/réanimation que les patients sans dengue sévère (48.1% vs 0%,  $p < 0.0001$ ). Ils présentaient une mortalité plus importante (9 patients contre aucun,  $p = 0.006$ ).

**Tableau 6** : Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

<b>Caractéristiques cliniques générales n(%)</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19</b>	<b>p</b>
<b>Fièvre, n (%)</b>	24 (88.9)	17 (89.5)	1
<b>Asthénie, n (%)</b>	22 (81.5)	15 (78.9)	1
<b>Céphalées, n (%)</b>	7 (25.9)	9 (47.4)	0.134
<b>Douleurs rétro-orbitaires, n (%)</b>	2 (7.4)	3 (15.8)	0.635
<b>Myalgies, n (%)</b>	10 (37)	5 (26.3)	0.442
<b>Arthralgies, n (%)</b>	8 (29.6)	2 (10.5)	0.160
<b>Eruptions cutanées, n (%)</b>	0 (0)	1 (5.3)	0.413
<b>Signes neurologiques, n (%)</b>	10 (37)	5 (26.3)	0.442
<b>Douleurs abdominales, n (%)</b>	6 (22.2)	3 (15.8)	0.716
<b>Nausées, n (%)</b>	8 (29.6)	3 (15.8)	0.320
<b>Vomissements, n (%)</b>	7 (25.9)	5 (26.3)	1
<b>Diarrhées, n (%)</b>	4 (14.8)	2 (10.5)	1
<b>Hépatomégalie, n (%)</b>	0 (0)	1 (5.3)	0.413
<b>Hémorragies, n (%)</b>	10 (37)	2 (10.5)	0.086

\* p significatif (<0.05)

Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant les caractéristiques cliniques générales entre les deux cohortes.

**Tableau 7 :** Données concernant les caractéristiques cliniques et radiologiques pulmonaires des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère.

<b>Caractéristiques cliniques pulmonaires n(%)</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19</b>	<i>p</i>
<b>Dyspnée, n (%)</b>	15 (55.6)	6 (31.6)	0.105
D'effort, n (%)	14 (51.9)	5 (26.3)	0.079
De repos, n (%)	13 (48.1)	2 (10.5)	0.005*
<b>Expectorations, n (%)</b>	7 (25.9)	1 (5.3)	0.115
<b>Douleurs thoraciques, n (%)</b>	6 (22.2)	2 (10.5)	0.440
<b>Toux, n (%)</b>	11 (40.7)	5 (26.3)	0.308
<b>Epanchements pleuraux, n (%)</b>	8 (29.6)	3 (15.8)	0.320
<b>Hémoptysies, n (%)</b>	6 (22.2)	0 (0)	0.034*
<b>Oxygénothérapie, n (%)</b>	12 (44.4)	4 (21.1)	0.095
<b>Décompensation cardiaque, n (%)</b>	9 (33.3)	0 (0)	0.006*
<b>Imageries :</b>			
Radiographies, n (%)	17 (63)	14 (73)	0.442
Scanner, n (%)	14 (51.9)	5 (26.3)	0.079
<b>Types d'atteintes radiologiques :</b>			
Interstitielle, n (%)	2 (7.4)	1 (5.3)	1
Syndrome alvéolaire, n (%)	13 (48.1)	11 (57.9)	0.514
Bilatérale, n (%)	10 (37)	5 (26.3)	0.442

\* *p* significatif (<0.05)

Il était retrouvé plus de dyspnée de repos dans le groupe dengue sévère (48.1% vs 10.5%,  $p=0.005$ ). Tous les patients avec hémoptysie rentraient dans le groupe dengue sévère, soit 6 patients au total ( $p=0.034$ ). Les 9 patients avec décompensation cardiaque étaient également dans le groupe dengue sévère ( $p=0.006$ ).

Aucune différence significative n'avait été retrouvée concernant les radiographies thoraciques et les scanners thoraciques, tant sur le nombre que sur le type d'atteinte, entre les patients présentant ou non une dengue sévère.

**Tableau 8** : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

Caractéristiques biologiques n(%), moyenne ± écart-type	Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27	Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19	<i>p</i>
<b>Plaquettes :</b>			
<75G/L, n (%)	14 (51.9)	4 (21.1)	0.031*
<50G/L, n (%)	10 (37)	3 (15.8)	0.106
Taux min, G/L	94±80	139±72	0.035*
<b>Hémoglobine</b> min, g/dL	10.6±3.2	12.3±1.9	0.076
<b>Hématocrite</b> min, %	32.1±9.4	36.8±5.3	0.103
<b>Leucocytes</b> max, G/L	11.1±8.1	7.3±3	0.121
<b>Polynucléaire</b> max, G/L	6.9±5.8	4.7±2.8	0.260
<b>Lymphocytes</b> max, G/L	1.32±0.7	1.38±0.6	0.607
<b>CRP max</b> , mg/L	72.3±84	38.7±44	0.190
<b>Créatininémie</b> max, µM	268±310	124±83	0.153
<b>ASAT</b> max, UI/L	802±1972	64±56	0.003*
<b>ALAT</b> max, UI/L	392±995	36±27	0.002*

\* *p* significatif (<0.05)

Abréviations : CRP : protéine C réactive ; ASAT : Aspartate-Amino-Transférase ; ALAT : Alanine-Amino-Transférase. max : maximal ; min : minimal

Les patients avec dengue sévère présentaient plus de thrombopénies sévères (51.9% vs 21.1%,  $p=0.031$ ) avec un taux moyen de 94G/L±80 contre 139G/L±72 ( $p=0.035$ ).

Ils présentaient également des cytolyses hépatiques plus importantes avec un taux maximal en ASAT à 802UI/L±1972 contre 64UI/L±56 ( $p=0.003$ ) et en ALAT à 392UI/L±995 contre 36UI/L±27 ( $p=0.002$ ).

#### 4. Descriptif des atteintes radiologiques et scannographiques

##### Radiologique

Parmi les 847 patients avec une dengue clinique confirmée par RT-PCR, 155 ont réalisé une radiographie thoracique. Parmi ces patients, 35 avaient des radiographies considérées comme anormales. Nous avons exclu 4 patients avec atteinte typique d'œdème aigu pulmonaire cardiogénique et conservé les 31 autres.

Parmi ces 31 patients, 24 présentaient des condensations alvéolaires soit 77.4% des patients avec atteinte radiographique. Quatre d'entre eux présentaient des condensations bilatérales, les 19 autres des condensations unilatérales avec une forte prédominance au poumon droit (14 patients sur 19). Dix-sept patients ont reçu un traitement par antibiothérapie : 17 par Amoxicilline-acide clavulanique, 3 par C3G, 1 par Tazocilline et 1 par Méropénem/Amikacine (patient atteint de mucoviscidose).

Six patients sur 31 présentaient des épanchements pleuraux (19.3%) : bilatéraux chez 5 d'entre eux, le dernier au niveau de la plèvre gauche.

Enfin, 2 patients présentaient des syndromes interstitiels bilatéraux, tous deux traités par de la Rovamycine.

##### Scannographique

**Tableau 9:** Répartition des atteintes scannographiques des 19 scanners anormaux

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	%
<b>Atteintes parenchymateuses :</b>																				
Verre dépoli		+	+	+					+	+						+				31,6%
Condensation		+		+	+		+		+	+				+		+	+			47,4%
Nodule																				0,0%
Syndrome bronchique						+		+												10,5%
Syndrome interstitiel										+										5,3%
DDB												+								5,3%
Œdème pulmonaire																				0,0%
Embolie pulmonaire							+												+	10,5%
<b>Épanchement pleural :</b>																				
Unilatéral	+								+		+				+					26,3%
Bilatéral				+			+									+	+			21,1%
<b>Epanchement péricardique</b>																				
																+				5,3%
<b>Adénopathies médiastinales</b>																				
			+										+							10,5%
<b>Épanchement péritonéal</b>																				
	+		+																	10,5%

Parmi les 847 patients avec dengue clinique confirmée par RT-PCR, 29 ont réalisé un scanner thoracique (angioscanner et/ou scanner thoracique non injecté et/ou scanner thoraco-abdomino-pelvien).

Dix-neuf de ces scanners étaient anormaux soit 65.5% des scanners réalisés (lésions non expliquées par une pathologie pulmonaire préexistante). Ces patients ont donc été inclus dans les patients avec atteinte pulmonaire de dengue, 12 d'entre eux entraient dans les critères OMS 2009 de dengue sévère. Sept patients présentaient plusieurs types d'atteintes pulmonaires.

Les atteintes parenchymateuses que nous avons retrouvées étaient les suivantes : Six patients avec verre dépoli soit 31.6% des patients avec atteinte scannographique. La moitié des patients présentait du verre dépoli dans un lobe pulmonaire isolé, l'autre moitié de façon bilatérale et périphérique. Neuf patients avaient des condensations parenchymateuses soit 47.4 % des patients avec atteinte scannographique. Ces condensations étaient dans 4 cas sur 9 bilatérales et dans 5 cas sur 9 localisées, le plus souvent en base gauche. Chez aucun de nos patients il n'était retrouvé de nodule pulmonaire. Deux patients présentaient un syndrome bronchique diffus, un patient avait un syndrome interstitiel discret bilatéral et un patient des dilatations de bronches cylindriques à paroi fine localisées au lobe inférieur droit. Aucun de nos patients ne présentait de signes de surcharge cardiaque.

Deux patients présentaient une embolie pulmonaire soit 10.5 % des patients avec atteinte scannographique ; le premier une embolie segmentaire et sous segmentaire lobaire inférieure gauche, le second une embolie pulmonaire bilatérale proximale.

Il était retrouvé 9 patients avec épanchements pleuraux liquidiens soit 47.4% des patients avec atteinte au scanner. Parmi ceux-ci 4 étaient bilatéraux, 5 situés de façon unilatérale le plus souvent à droite (4/5) et tous (sauf 1) considérés comme de faible à moyenne abondance. Deux de ces patients présentaient de façon concomitante un épanchement péricardique de faible abondance et deux autres un épanchement intrapéritonéal de faible abondance.

Deux patients présentaient des adénopathies médiastinales multiples, centimétriques ; le premier en contexte d'infection pulmonaire bilatérale, le second sans atteinte parenchymateuse associée.

Il n'était pas retrouvé d'atteinte sous diaphragmatique en dehors des deux épanchements intrapéritonéaux sus décrits.

## DISCUSSION

Nous avons inclus tous les patients avec dengue confirmée par RT-PCR admis au CHU de La Réunion entre janvier 2019 et juin 2019. Il s'agit de la première étude menée sur l'analyse des manifestations pulmonaires de la dengue à La Réunion.

L'avantage de la sélection des patients avec RT-PCR positive est de s'assurer du diagnostic de certitude de dengue, moins certain avec les TROD tests ou les sérologies uniques. Ce critère d'inclusion a fait perdre de la puissance à notre étude mais renforce sa qualité.

Nous avons observé que l'atteinte pulmonaire était rare chez nos patients. Celle-ci était plus fréquente chez les patients âgés, avec des comorbidités telles que le diabète ou l'hypertension artérielle mais ne présentaient pas plus de pathologies chroniques pulmonaires.

Notre population d'intérêt présentait la plupart du temps moins de signes cliniques généraux en dehors de l'asthénie et de manifestations hémorragiques.

En revanche toutes les atteintes cliniques pulmonaires étaient sur-représentées dans le groupe avec atteinte pulmonaire. Celles-ci sont faussées par un biais de recrutement sur les hémoptysies et les épanchements pleuraux mais pas sur les autres signes cliniques.

La toux et la dyspnée ont été également plus souvent décrites dans l'étude de *Liu et al* (38). Cet essoufflement peut être multifactoriel et expliqué par une atteinte pleurale, parenchymateuse, un œdème pulmonaire, une pneumopathie...

Les décompensations cardiaques restent un diagnostic différentiel de la dyspnée d'autant que nos patients avec atteinte pulmonaire étaient significativement plus insuffisants cardiaques chroniques, hypertendus et diabétiques que la population sans atteinte pulmonaire. Un biais de lecture des dossiers s'applique du fait de l'inclusion par différents cliniciens. Toutefois il a été décrit des œdèmes aigus pulmonaires plus fréquents chez les patients atteints de dengue, sur fuite plasmatique (38) difficile à distinguer d'une atteinte pulmonaire d'origine cardiogénique.

Notre étude retrouve plus de patients sous anti-agrégants et anti-coagulants dans le groupe avec atteinte pulmonaire, sans que cela soit spécifique aux patients présentant une hémoptysie.

De plus nos patients sont plus souvent sous corticothérapie, pouvant être pourvoyeuse d'une immunodépression à minima et donc de surinfections plus fréquentes. Des co-infections sont fréquemment décrites dans les études (38) et également retrouvées dans la nôtre.

Notre étude retrouve un syndrome inflammatoire souvent plus important avec une tolérance rénale souvent diminuée, ainsi qu'une thrombopénie plus marquée. Ces

manifestations biologiques ont également été relevées dans plusieurs études (38,39).

L'information essentielle de cette étude est que la population avec atteinte pulmonaire présente de façon significative plus de critères de sévérité répondant à la définition OMS 2009, alors que, nos critères de sélection ne font pas partie des critères de sévérité OMS (en dehors des hémoptysies).

De ce fait, nos patients avaient un nombre de jours d'hospitalisation plus important, notamment en USC/réanimation et des durées de séjour souvent supérieures à 5 jours. Le taux de mortalité était également significativement augmenté.

En revanche il n'a pas été retrouvé de différence significative (hors biais de sélection concernant les hémoptysies, la cytolysé hépatique, l'admission en réanimation et la mortalité) entre des patients présentant des atteintes pulmonaires qu'ils soient classés en dengue sévère ou non. Seules ressortaient la thrombopénie et la dyspnée de repos.

Les effectifs étant réduits, un biais de puissance très probable s'applique.

Notre étude se distingue des autres par un nombre de patients avec analyse scannographique thoracique conséquent. En effet nos 29 scanners ont pu être interprétés en double relecture. La littérature retrouve 2.5% d'atteinte pulmonaire au scanner pour les patients avec dengue (30,40) contre 3.4% pour notre étude. Nous retrouvons environ le même pourcentage d'anomalies scannographiques que dans la littérature (30,41). Dans notre série, les condensations pulmonaires étaient la principale atteinte observée tant au niveau scannographique que radiographique. Dans l'étude de *Rodrigue et al*, il s'agissait des épanchements pleuraux. Mais une fréquence variable des épanchements pleuraux est décrite dans la littérature allant de 16% (42) à 100% (43), pour notre étude elle est de 47% des patients avec atteinte scannographique et de 1.7% des patients avec RT-PCR dengue positive.

Un phénomène de fuite capillaire pourrait expliquer l'apparition de ces épanchements pleuraux bien que l'hématocrite ne soit pas abaissé chez nos patients avec atteinte pulmonaire. Certains auteurs ont établi une corrélation entre épanchements pleuraux et gravité de la maladie (44) et sérotype viral (45). En accord avec la littérature (30,41,43) les épanchements pleuraux de notre étude étaient bilatéraux ou situés à droite.

Le sérotype DENV n'ayant pas été recherché pour tous les patients, notre étude ne permet pas d'avancer de conclusion sur la sévérité ou le nombre/type d'atteinte pulmonaire pour un sérotype donné.

Une des faiblesses de notre étude est inhérente à son caractère rétrospectif et monocentrique, marquant un biais d'information et un manque de données (notamment dans le suivi des patients). Les indications des scanners étaient basées sur des manifestations cliniques et non sur des critères préétablis, ce qui peut conduire à une sous-estimation de la prévalence des atteintes pulmonaires.

L'absence de titrage sérologique pour confirmer la dengue primaire ou secondaire nous a fait exclure les patients avec une sérologie positive unique. Mais la Réunion étant encore considérée comme une zone épidémique et non endémique, la plupart des dengues de l'épidémie de 2019 étaient des dengues primaires. Ceci pourrait expliquer le faible taux de dengues sévères sur le sol réunionnais en 2019 en comparaison au reste du monde ; et donc, par extrapolation, le faible taux d'atteinte pulmonaire.

## CONCLUSION

La dengue est une maladie très répandue dans les régions tropicales et subtropicales, touchant des milliers de personnes notamment en zone urbaine. Les atteintes pulmonaires sont peu fréquentes chez les personnes infectées par la dengue mais sont le marqueur, dans notre étude, d'une gravité de la maladie.

Il s'agit de la première grande série d'adultes infectés par le virus de la dengue sur La Réunion et notre étude est également l'une des seules avec analyse scannographique conséquente. Celle-ci a permis de confirmer des atteintes pulmonaires scannographiques déjà décrites dans la littérature, étant probablement en lien avec une perméabilité vasculaire accrue.

L'analyse des données se basant sur les dengues de 2019 à La Réunion et donc sur des dengues primaires, il serait intéressant de poursuivre cette étude sur les dengues des années suivantes pour voir si les atteintes pulmonaires sont plus fréquentes et/ou se modifient en cas de dengue secondaire, considérée comme plus graves.

## BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. avr 2013;496(7446):504 - 7.
3. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 12 avr 2012;366(15):1423 - 32.
4. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in Microbiology*. févr 2002;10(2):100 - 3.
5. Gubler DJ. *Aedes aegypti* and *Aedes aegypti*-Borne Disease Control in the 1990s: Top Down or Bottom Up. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 juin 1989;40(6):571 - 8.
6. Ooi E-E, Gubler DJ. Global spread of epidemic dengue: the influence of environmental change. *Future Virology*. nov 2009;4(6):571 - 80.
7. Nava A, Shimabukuro JS, Chmura AA, Luz SLB. The Impact of Global Environmental Changes on Infectious Disease Emergence with a Focus on Risks for Brazil. *ILAR Journal*. 15 déc 2017;58(3):393 - 400.
8. Lanteri MC, Busch MP. Dengue in the context of “safe blood” and global epidemiology: to screen or not to screen?: EDITORIAL. *Transfusion*. août 2012;52(8):1634 - 9.
9. Garg R, Pawar M, Borthakur B, Panwar D. Viral co-infection with dengue and H1N1 virus in a critical care setting. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2011;27(2):236.
10. Santé publique France. Dengue [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue
11. Halasa YA, Zambrano B, Shepard DS, Dayan GH, Coudeville L. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 4 févr 2011;84(2):200 - 7.
12. Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA. Economic and Disease Burden of Dengue in Southeast Asia. Gubler DJ, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 21 févr 2013;7(2):e2055.
13. Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of Dengue Virus in Naturally Infected Human Tissues, by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. *J INFECT DIS*. 15 avr 2004;189(8):1411 - 8.
14. Glasner DR, Ratnasiri K, Puerta-Guardo H, Espinosa DA, Beatty PR, Harris E. Dengue virus NS1 cytokine-independent vascular leak is dependent on endothelial glycocalyx components. Kuhn RJ, éditeur. *PLoS Pathog*. 9 nov 2017;13(11):e1006673.
15. Soe HJ, Khan AM, Manikam R, Samudi Raju C, Vanhoutte P, Sekaran SD. High dengue virus load differentially modulates human microvascular endothelial barrier function during early infection. *Journal of General Virology*. 1 déc 2017;98(12):2993 - 3007.

16. Silva S, Cuadra R, Pérez MA, Mercado JC, Hammond SN, Harris E, et al. SEROTYPE-SPECIFIC DIFFERENCES IN CLINICAL MANIFESTATIONS OF DENGUE. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 mars 2006;74(3):449- 56.
17. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. janv 2015;385(9966):453- 65.
18. OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborio S, et al. Dynamics of Dengue Disease Severity Determined by the Interplay Between Viral Genetics and Serotype-Specific Immunity. *Science Translational Medicine*. 21 déc 2011;3(114):114ra128-114ra128.
19. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon I-K, et al. Serotype-Specific Differences in the Risk of Dengue Hemorrhagic Fever: An Analysis of Data Collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. Halstead SB, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2 mars 2010;4(3):e617.
20. Halstead SB. Pathogenesis: Risk Factors Prior to Infection. In: *Tropical Medicine: Science and Practice* [Internet]. PUBLISHED BY IMPERIAL COLLEGE PRESS AND DISTRIBUTED BY WORLD SCIENTIFIC PUBLISHING CO.; 2008 [cité 14 févr 2021]. p. 219 - 56. Disponible sur: [http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781848162297\\_0007](http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781848162297_0007)
21. 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*. sept 2004;9(9):1022- 9.
22. Sierra B de la C, Kourí G, Guzmán MG. Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever. *Arch Virol*. 6 mars 2007;152(3):533- 42.
23. Werneck GL, Macias AE, Mascarenas C, Coudeville L, Morley D, Recamier V, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 23 juill 2018 [cité 10 mai 2020];113(8). Disponible sur: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762018000800404&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000800404&lng=en&tlng=en)
24. García G, González N, Pérez AB, Sierra B, Aguirre E, Rizo D, et al. Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. *International Journal of Infectious Diseases*. janv 2011;15(1):e38- 43.
25. Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu X, Vasanawathana S, Tangthawornchaikul N, Chairunsri A, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med*. juill 2003;9(7):921- 7.
26. Karanth SS, Gupta A, Prabhu M. Unilateral massive hemothorax in Dengue hemorrhagic fever: A unique presentation. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. sept 2012;5(9):753- 4.
27. Jindal A, Pradhan B. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient with severe dengue fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. sept 2014;18(9):637- 8.
28. Kumar N, Gadpayle A, Trisal D. Atypical respiratory complications of dengue fever. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. oct 2013;6(10):839- 40.
29. Lum LCS, Thong MK, Cheah YK, Lam SK. Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. déc 1995;15(4):335- 9.

30. Rodrigues RS, Brum ALG, Paes MV, Póvoa TF, Basilio-de-Oliveira CA, Marchiori E, et al. Lung in Dengue: Computed Tomography Findings. *Costa C, éditeur. PLoS ONE.* 16 mai 2014;9(5):e96313.
31. Marchiori E, Ferreira JL, Bittencourt CN, Neto CA, Zanetti G, Mano CM, et al. Pulmonary hemorrhage syndrome associated with dengue fever, High-resolution computed tomography findings: a case report. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2009;4(1):8.
32. Lima M da RQ, Nogueira RMR, Schatzmayr HG, de Filippis AMB, Limonta D, dos Santos FB. A New Approach to Dengue Fatal Cases Diagnosis: NS1 Antigen Capture in Tissues. *Rothman AL, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 3 mai 2011;5(5):e1147.
33. Guzman MG, Jaenisch T, Gaczkowski R, Ty Hang VT, Sekaran SD, Kroeger A, et al. Multi-Country Evaluation of the Sensitivity and Specificity of Two Commercially-Available NS1 ELISA Assays for Dengue Diagnosis. *Powers AM, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 31 août 2010;4(8):e811.
34. 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.* janv 2000;181(1):2- 9.
35. Cam BV. Randomized Comparison of Oxygen Mask Treatment vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Dengue Shock Syndrome with Acute Respiratory Failure. *Journal of Tropical Pediatrics.* 1 déc 2002;48(6):335- 9.
36. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Infectious Diseases Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 30 juin 2014 [cité 31 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003488.pub3>
37. Ishikawa T, Yamanaka A, Konishi E. A review of successful flavivirus vaccines and the problems with those flaviviruses for which vaccines are not yet available. *Vaccine.* mars 2014;32(12):1326- 37.
38. Liu J-W, Lee I-K, Lin M-C, Chung Y-H, Liao S-C, Liu S-F, et al. Acute Respiratory Failure in Adult Patients with Dengue Virus Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 juill 2007;77(1):151- 8.
39. de Almeida RR, Paim B, de Oliveira SA, Souza AS, Gomes ACP, Escuissato DL, et al. Dengue Hemorrhagic Fever: A State-of-the-Art Review Focused in Pulmonary Involvement. *Lung.* 1 août 2017;195(4):389- 95.
40. Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of Serotype-Specific Dengue Virus Infection with Clinical Manifestations. *Singh SK, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 1 mai 2012;6(5):e1638.
41. Wang CC, Wu CC, Liu JW, Lin AS, Liu SF, et al. (2007) Chest radiographic presentation in patients with dengue hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 77 : 291–296.
42. Ejaz K, Khursheed M, Raza A (2011) Pleural effusion in dengue. Karachi perspective. *Saudi Med J* 32 : 46–49.
43. Pramuljo HS, Harun SR (1991) Ultrasound findings in dengue haemorrhagic fever. *Pediatr Radiol* 21 : 100–102.

44. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, et al. (2007) Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever : a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 283– 290.
45. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanarooj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, et al. (2010) Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever : an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PloS Negl*

## ARTICLE DE THESE

### **Analyse des manifestations pulmonaires de la dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion.**

Mots clés : dengue, manifestations pulmonaires, Ile de La Réunion

Références : 13

Figures : 2

Annexes : 8

Sources de financement : aucun

Aucune divulgation de conflits d'intérêts

### **Résumé**

**Contexte.** – La dengue est une arbovirose transmise par le moustique Aedes. Plus de la moitié de la population mondiale y est exposée. L'île de La Réunion a vu son incidence augmenter fortement depuis 2018. L'objectif de cette thèse est de décrire les manifestations pulmonaires cliniques, biologiques et scannographiques des patients atteints de dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion et de comparer les caractéristiques de la population avec et sans atteinte pulmonaire.

**Méthodes.** – Étude de cohorte observationnelle, rétrospective monocentrique incluant tous les cas de dengue clinique avec RT-PCR positive au sein du CHU de La Réunion entre janvier 2019 et juin 2019.

**Résultats.** – 847 patients ont été inclus dans notre étude dont 46 avec atteinte pulmonaire. 58.7% des patients avec atteinte pulmonaire rentraient dans les critères OMS 2009 de dengue sévère contre 17.2% sans atteinte pulmonaire ( $p < 0.0001$ ). Vingt-neuf scanners thoraciques ont été relus dont 19 considérés comme anormaux avec 31.5% de verre dépoli, 47.4% de condensations parenchymateuses, 47.4% d'épanchements pleuraux et 10.5% d'embolies pulmonaires.

**Conclusion.** – Les manifestations pulmonaires de la dengue sont rares, mais sont le marqueur dans notre étude d'une sévérité de la maladie. Les atteintes scannographiques retrouvées sont conformes à celles de la littérature.

## INTRODUCTION

La dengue est une arbovirose transmise par le moustique *Aedes*. Problème de santé publique majeur, plus de 50% de la population mondiale y est exposée (1). La Réunion a vu son incidence augmenter fortement depuis 2018.

L'étude des manifestations pulmonaires de la dengue reste rare dans la littérature et est généralement développée dans des rapports de cas en zone endémique (2–5).

L'objectif de cette étude était de décrire les manifestations pulmonaires cliniques, biologiques et radiologiques des cas de dengue sur l'île de La Réunion au cours de l'épidémie de 2019.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective, observationnelle, monocentrique, comprenant des cas de dengue extraits de la base de données Crossway au sein du CHU de La Réunion entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 30 juin 2019. Les critères d'inclusion consistaient en un diagnostic confirmé de dengue avec contexte clinique et RT-PCR positive.

Pour tous les patients, nous avons recueilli les caractéristiques générales, les signes cliniques, les données biologiques et radiographiques. Les données scannographiques ont été soumises à une double lecture.

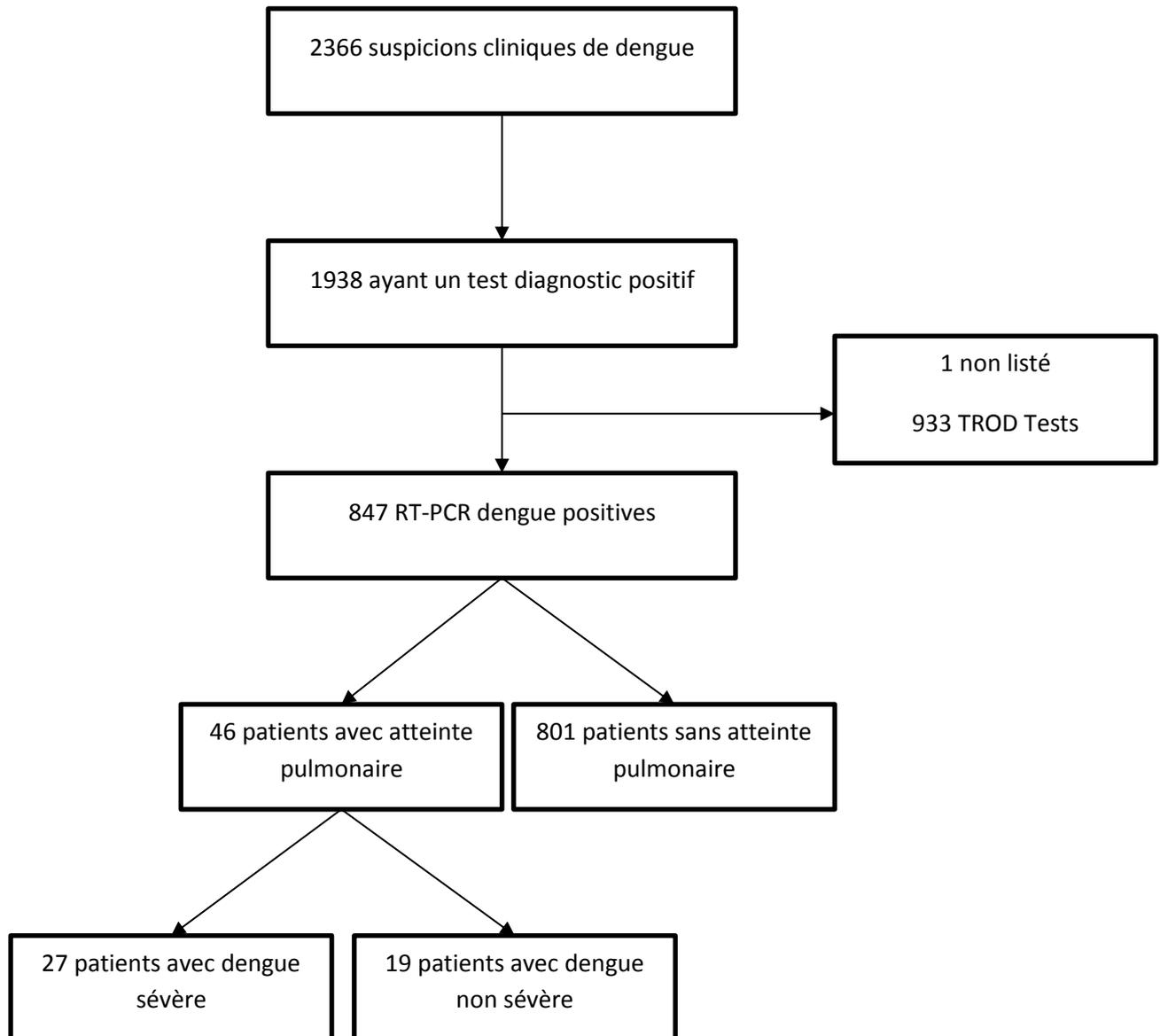
Les analyses univariées ont été effectuées pour comparer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec ou sans atteinte pulmonaire, ainsi que des patients avec atteintes pulmonaires répondant ou non aux critères OMS 2009 (6) de dengue sévère. L'atteinte pulmonaire a été définie comme tout patient avec hémoptysie et/ou atteinte radiographique et/ou atteinte scannographique.

Le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables catégorielles. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test de Student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney selon les distributions des groupes. Le seuil de significativité a été établi à 5%. Tous les tests étaient bilatéraux. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS (IBM SPSS 23.0, IBM Corp. Armonk, NY).

Cette étude a été approuvée par le comité scientifique local. La méthodologie de référence MR-004 de la Commission Française de la Protection des Données (CNIL) a été utilisée pour le traitement des données personnelles, à savoir : anonymisation des données, information individuelle de chaque patient et recueil de sa non-opposition.

## RÉSULTATS

Sur un total de 2366 cas de suspicions cliniques de dengue, 847 ont été inscrits à cette étude ; 46 patients avec atteinte pulmonaire dont 27 répondant aux critères de dengue sévère de l'OMS 2009.



**Figure 1** : Diagramme de flux de la population

Comparaison des caractéristiques générales, cliniques et biologiques entre patients avec atteinte pulmonaire et patients sans atteinte pulmonaire. (Annexes 1-4)

En comparaison aux patients sans atteinte pulmonaire, notre population était plus âgée, avec un âge moyen de 68 ans versus 47 ans ( $p < 0.0001$ ), avait plus de diabète (32.6% vs 17%,  $p = 0.013$ ), d'hypertension artérielle (58.7% vs 25.8%,  $p < 0.0001$ ), d'insuffisance cardiaque chronique (8.7% vs 2.1%,  $p = 0.023$ ). Nos patients étaient

plus souvent sous corticothérapie (10.9%vs 1.7%,  $p=0.002$ ), anti-coagulants (15.2% vs 4.6%,  $p=0.007$ ) et anti-agrégants (23.9% vs 11.2%,  $p=0.02$ ).

Notre cohorte était plus souvent hospitalisée (83% vs 43%,  $p<0.0001$ ) notamment en USC/réanimation (28.3% vs 5.4%,  $p<0.001$ ) et pour des durées plus importantes (>5jours : 45.7% vs 14.2%,  $p<0.001$ ).

La proportion de décès dans la population avec atteinte pulmonaire était significativement plus importante (19.6% vs 0.7%,  $p<0.001$ ) ; tout comme le nombre de patients avec dengue sévère (définition OMS 2009),58.7% contre 17.2% ( $p<0.0001$ ).

L'ensemble des caractéristiques cliniques pulmonaires (dyspnée, expectorations, douleurs thoraciques, épanchements pleuraux, hémoptysie, oxygénothérapie) était retrouvé significativement supérieur dans le groupe avec atteinte pulmonaire ( $p<0.0001$ ).

Biologiquement, dans le groupe avec atteinte pulmonaire, il était retrouvé plus de thrombopénie  $113G/L\pm 79$  contre  $141G/L\pm 81$  ( $p=0.025$ ), un hématicrite inférieur  $34\%\pm 8.3$  vs  $38.1\%\pm 5.4$  ( $p=0.002$ ), un syndrome inflammatoire plus important avec leucocytose maximale moyenne à  $9.5G/L\pm 6.7$  contre  $5.6G/L\pm 3.4$  ( $p<0.0001$ ) et CRP maximale moyenne à  $58.1mg/L\pm 72$  contre  $22.2 mg/L\pm 36$  ( $p=0.002$ ) et une majoration de la créatininémie moyenne  $209\mu M\pm 251$  vs  $107\mu M\pm 117$  ( $p=0.009$ ).

#### Comparaison des caractéristiques générales, cliniques et biologiques des patients présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère. (Annexes 5-8)

Il n'était pas retrouvé de différence significative de genre, d'âge, de comorbidité, de thérapeutique ni de marqueurs cliniques généraux. Seule la dyspnée de repos était plus importante dans le groupe avec dengue sévère (48.1% vs 10.5%,  $p=0.005$ ).

Les patients avec dengue sévère étaient plus hospitalisés dans les services d'USC/réanimation (48.1% vs 0%,  $p<0.0001$ ) et présentaient une mortalité plus importante (9 patients contre aucun,  $p=0.006$ ).

Les patients avec dengue sévère présentaient plus de thrombopénie sévère (51.9% vs 21.1%,  $p=0.031$ ), de cytolyses hépatiques avec un taux maximal en ASAT à  $802UI/L\pm 1972$  contre  $64UI/L\pm 56$  ( $p=0.003$ ) et en ALAT à  $392UI/L\pm 995$  contre  $36UI/L\pm 27$  ( $p=0.002$ ).

### Analyse des caractéristiques radiographiques et scannographiques des patients avec dengue confirmée par RT-PCR.

Parmi les 847 patients inclus, 155 ont eu une radiographie thoracique dont 31 étaient considérées comme anormales. Parmi ces 31 patients, 24 présentaient des condensations alvéolaires soit 77.4% patients avec atteinte radiographique. Quatre d'entre eux présentaient des condensations bilatérales, les 19 autres des condensations unilatérales avec une forte prédominance aux lobes pulmonaires droits (14 patients sur 19). Six patients sur 31 présentaient des épanchements pleuraux (19.3%) : bilatéraux chez 5 d'entre eux, le dernier au niveau de la plèvre gauche. Enfin, 2 patients présentaient des syndromes interstitiels bilatéraux.

Vingt-neuf patients ont eu un scanner thoracique, dont 19 considérés comme anormaux. Douze d'entre eux entraient dans les critères OMS 2009 de dengue sévère. Aucune différence significative n'avait été retrouvée concernant les radiographies thoraciques et les scanners thoraciques, tant sur le nombre que sur le type d'atteinte chez les patients avec ou sans dengue sévère.

Les atteintes parenchymateuses que nous avons retrouvées étaient les suivantes : Six patients avec verre dépoli soit 31.6% des patients avec atteinte scannographique, autant de façon unilatérale que bilatérale. Neuf patients avaient des condensations parenchymateuses soit 47.4%, 4 cas sur 9 bilatérales et dans 5 cas sur 9 localisées, le plus souvent en base gauche. Deux patients présentaient un syndrome bronchique diffus, un patient un syndrome interstitiel discret bilatéral et un patient des dilatations de bronches cylindriques à paroi fine localisées au lobe inférieur droit. Aucun de nos patients ne présentait de signes de surcharge cardiaque.

Deux patients présentaient une embolie pulmonaire soit 10.5 % des patients avec atteinte scannographique.

Il était retrouvé 9 patients avec épanchements pleuraux liquidiens soit 47.4% des patients avec atteinte au scanner. Parmi ceux-ci 4 étaient bilatéraux, 5 situés de façon unilatérale le plus souvent à droite (4/5) et tous (sauf 1) considérés comme de faible à moyenne abondance. Deux de ces patients présentaient de façon concomitante un épanchement péricardique de faible abondance et deux autres un épanchement intrapéritonéal de faible abondance.

Deux patients présentaient des adénopathies médiastinales multiples, centimétriques.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	%	
<b>Atteintes parenchymateuses :</b>																					
Verre dépoli		+	+	+					+	+							+			31,6%	
Condensation		+		+	+		+		+	+				+		+	+			47,4%	
Nodule																				0,0%	
Syndrome bronchique						+		+												10,5%	
Syndrome interstitiel										+										5,3%	
DDB												+								5,3%	
Œdème pulmonaire																				0,0%	
Embolie pulmonaire							+												+	10,5%	
<b>Épanchement pleural :</b>																					
Unilatéral	+								+		+				+					+	26,3%
Bilatéral				+			+										+		+		21,1%
<b>Épanchement péricardique</b>																					
																	+				5,3%
<b>Adénopathies médiastinales</b>																					
				+									+								10,5%
<b>Épanchement péritonéal</b>																					
	+			+																	10,5%

**Figure 2** : Répartition des atteintes scannographiques des 19 scanners anormaux

## DISCUSSION

Nous avons inclus tous les patients avec dengue confirmée par RT-PCR admis au CHU de La Réunion entre janvier 2019 et juin 2019. Il s'agit de la première étude menée sur l'analyse des manifestations pulmonaires de la dengue à La Réunion.

Nous avons observé que l'atteinte pulmonaire était rare chez nos patients. Celle-ci était plus fréquente chez les patients âgés, avec des comorbidités telles que le diabète ou l'hypertension artérielle mais ne présentaient pas plus de pathologies chroniques pulmonaires. La toux et la dyspnée ont été également plus souvent décrites dans l'étude de *Liu et al* (7). Les décompensations cardiaques restent un diagnostic différentiel de la dyspnée. Toutefois il a été décrit des œdèmes aigus pulmonaires plus fréquents chez les patients atteints de dengue, sur fuite plasmatique (7) difficile à distinguer d'une atteinte pulmonaire d'origine cardiogénique.

Des co-infections sont fréquemment décrites dans les études (7) et également retrouvées dans notre étude. Notre étude retrouve un syndrome inflammatoire souvent plus important avec une tolérance rénale souvent diminuée et enfin une thrombopénie plus marquée. Ces manifestations biologiques ont également été relevées dans plusieurs études (7,8).

L'information essentielle de cette étude est que la population avec atteinte pulmonaire présente de façon significative plus de dengues sévères répondant à la définition OMS 2009 alors que cette dernière ne fait pas question de manifestations pulmonaires hors détresse respiratoire et saignement sévère.

Nos patients avaient un nombre de jours d'hospitalisation plus important, notamment en USC/réanimation et pour des durées souvent >5jours. Le taux de mortalité était également significativement augmenté.

Notre étude se distingue des autres par un nombre de patients avec analyse scannographique thoracique conséquent. En effet nos 29 scanners ont pu être interprétés en double relecture. Notre étude retrouve des données similaires à la littérature tant en terme de pourcentage d'atteinte scannographique qu'en terme de lésions observées (9-13). La présence d'épanchements pleuraux pourrait s'expliquer par un phénomène de fuite plasmatique bien que l'hématocrite dans la population avec atteinte pulmonaire ne soit pas abaissé.

Une des faiblesses de notre étude est inhérente à son caractère rétrospectif et mono-centrique, marquant un biais d'information et un manque de données.

La Réunion étant encore considérée comme une zone épidémique et non endémique, la plupart des dengues de l'épidémie de 2019 étaient des dengues primaires. Ceci pourrait expliquer le faible taux de dengues sévères sur le sol réunionnais en 2019 en comparaison au reste du monde ; et donc, par extrapolation, du faible taux d'atteinte pulmonaire.

## **CONCLUSION**

Les atteintes pulmonaires sont peu fréquentes chez les personnes infectées par la dengue mais sont le marqueur, dans notre étude, d'une gravité de la maladie.

Première grande série d'adultes infectés par le virus de la dengue sur La Réunion, notre étude est également l'une des seules avec analyse scannographique conséquente. Celle-ci a permis de confirmer des atteintes pulmonaires scannographiques déjà décrites dans la littérature.

L'analyse des données se basait sur les dengues de 2019 à La Réunion et donc sur des dengues primaires, il serait intéressant de poursuivre cette étude sur les dengues des années suivantes pour voir si les atteintes pulmonaires augmentent et/ou se modifient en cas de dengue secondaire, considérée comme plus graves.

## ANNEXES

**Annexe 1** : Données concernant les caractéristiques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

<b>Caractéristiques générales</b> n(%), moyenne ± écart-type	<b>Avec atteinte pulmonaire</b> n 46	<b>Sans atteinte pulmonaire</b> n 801	<b>p</b>
<b>Genre masculin, n (%)</b>	23 (50)	342 (42.7)	0.333
<b>Age :</b>			
>65ans, n (%)	27 (58.7)	219 (27.3)	<0.001*
<18ans, n (%)	0 (0)	84 (10.5)	0.011*
Années (moyenne ± écart-type)	68±19	47±23	<0.001*
<b>Comorbidités :</b>			
Diabète, n (%)	15 (32.6)	136 (17)	0.013*
Diabète compliqué, n (%)	7 (15.2)	71 (8.9)	0.182
HTA, n (%)	27 (58.7)	207 (25.8)	<0.001*
ICC, n (%)	4 (8.7)	17 (2.1)	0.023*
BPCO, n (%)	2 (4.3)	9 (1.1)	0.116
Asthme, n (%)	5 (10.9)	54 (6.7)	0.243
DDB, n (%)	2 (4.3)	1 (0.1)	0.008*
Cancer, n (%)	2 (4.3)	31 (3.9)	0.699
<b>Traitements :</b>			
Paracétamol, n (%)	3 (6.5)	45 (5.6)	0.740
AINS, n (%)	2 (4.3)	7 (0.9)	0.081
Corticoïde, n (%)	5 (10.9)	14 (1.7)	0.002*
Réhydratation, n (%)	20 (43.5)	238 (29.7)	0.055
Anticoagulant, n (%)	7 (15.2)	37 (4.6)	0.007*
Antiagrégant plaquettaire, n (%)	11 (23.9)	90 (11.2)	0.020*
<b>Hospitalisations :</b>			
Toutes, n (%)	39 (84.8)	341 (43.3)	<0.001*
USC/réanimation, n (%)	13 (28.3)	43 (5.4)	<0.001*
>5jours, n (%)	21 (45.7)	114 (14.2)	<0.001*
Durée, jours (n=39, 341)	6.3±4.2	5.1±4.8	0.129
Délai de consultation, jours (n=44, 707)	2.5±2.6	2.5±2.7	0.981
<b>Etat de choc, n (%)</b>	5 (10.9)	17 (2.1)	0.005*
<b>Dengue sévère, n (%)</b>	27 (58.7)	138 (17.2)	<0.001*
<b>Décès, n (%)</b>	9 (19.6)	6 (0.7)	<0.001*

\*p significatif (<0.05)

Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DDB : dilatation de bronche ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; USC : unité de soins continue

**Annexe 2** : Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

<b>Caractéristiques cliniques générales n(%), moyenne</b>	<b>Avec atteinte pulmonaire n 46</b>	<b>Sans atteinte pulmonaire n 801</b>	<b>p</b>
<b>Fièvre, n (%)</b>	41 (89.1)	665 (83)	0.255
<b>Asthénie, n (%)</b>	37 (80.4)	526 (65.7)	0.031*
<b>Céphalées, n (%)</b>	16 (34.8)	400 (49.9)	0.044*
<b>Douleurs rétro-orbitaires, n (%)</b>	5 (10.9)	158 (19.7)	0.114
<b>Myalgies, n (%)</b>	15 (32.6)	431 (53.8)	0.005*
<b>Arthralgies, n (%)</b>	10 (21.7)	324 (40.4)	0.009*
<b>Eruptions cutanées, n (%)</b>	1 (2.2)	144 (18)	0.001*
<b>Signes neurologiques, n (%)</b>	15 (32.6)	185 (23.1)	0.154
<b>Douleurs abdominales, n (%)</b>	9 (19.6)	210 (26.2)	0.303
<b>Nausées, n (%)</b>	11 (23.9)	245 (30.6)	0.328
<b>Vomissements, n (%)</b>	12 (26.1)	206 (25.7)	0.956
<b>Diarrhées, n (%)</b>	6 (13)	151 (18.9)	0.304
<b>Hépatomégalie, n (%)</b>	1 (2.2)	2 (0.2)	0.154
<b>Hémorragies, n (%)</b>	12 (26.1)	116 (14.5)	0.047*

\*p significatif (<0.05)

**Annexe 3** : Données concernant les caractéristiques cliniques pulmonaires des populations avec ou sans atteinte pulmonaire.

<b>Caractéristiques cliniques pulmonaires n(%), moyenne</b>	<b>Avec atteinte pulmonaire n 46</b>	<b>Sans atteinte pulmonaire n 801</b>	<b>p</b>
<b>Dyspnée, n (%)</b>	21 (45.7)	63 (7.9)	<0.001*
<b>D'effort, n (%)</b>	19 (41.3)	53 (6.6)	<0.001*
<b>De repos, n (%)</b>	15 (32.6)	41 (5.1)	<0.001*
<b>Expectorations, n (%)</b>	8 (17.4)	6 (0.7)	<0.001*
<b>Douleurs thoraciques, n (%)</b>	8 (17.4)	24 (3)	<0.001*

<b>Toux, n (%)</b>	16 (34.8)	39 (4.9)	<0.001*
<b>Epanchements pleuraux, n (%)</b>	11 (23.9)	0 (0)	<0.001*
<b>Hémoptysies, n (%)</b>	6 (13)	0 (0)	<0.001*
<b>Oxygénothérapie, n (%)</b>	16 (34.8)	21 (2.6)	<0.001*
<b>Décompensation cardiaque, n (%)</b>	9 (19.6)	12 (1.5)	<0.001*

\**p* significatif (<0.05)

#### **Annexe 4** : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations avec ou sans atteinte pulmonaire

<b>Caractéristiques biologiques n(%), moyenne ± écart-type</b>	<b>Avec atteinte pulmonaire n 46</b>	<b>Sans atteinte pulmonaire n 801</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Plaquettes :</b>			
<75G/L, n (%)	18 (39.1)	164 (22.6)	0.015*
<50G/L, n (%)	13 (28.3)	117 (16.1)	0.046*
Taux min, G/L	113±79	141±81	0.025*
<b>Hémoglobine min, g/dL</b>	11.3±2.8	12.9	0.001*
<b>Hématocrite min, %</b>	34±8.3	38.1±5.4	0.002*
<b>Leucocytes max, G/L</b>	9.5±6.7	5.6±3.4	<0.001*
<b>Polynucléaires max, G/L</b>	6.0±4.9	3.6±2.7	0.038*
<b>Lymphocytes max, G/L</b>	1.3±0.7	1.26±1.5	0.75
<b>CRP max, mg/L</b>	58.1±72	22.2±36	0.002*
<b>Créatininémie max, µM</b>	209±251	107±117	0.009*
<b>ASAT max, UI/L</b>	497±1544	126±592	0.112
<b>ALAT max, UI/L</b>	245±777	77±232	0.150

\*test Chi 2 et test Student, *p* significatif (<0.05)

Abréviations : CRP : protéine C réactive ; ASAT : Aspartate-Amino-Transférase ; ALAT : Alanine-Amino-Transférase ; max : maximal ; min : minimal

**Annexe 5** : Données concernant les caractéristiques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

<b>Caractéristiques générales</b> n(%), moyenne ± écart-type	<b>Atteinte pulmonaire</b> avec dengue sévère n 27	<b>Atteinte pulmonaire</b> avec dengue non sévère n 19	<b>p</b>
<b>Genre masculin, n (%)</b>	15 (55.6)	8 (42.1)	0.368
<b>Age :</b>			
>65ans, n (%)	13 (48.1)	14 (73.7)	0.079
Année (moyenne±écart type)	62.9±20.9	75.4±13.6	0.066
<b>Comorbidités :</b>			
Diabète, n (%)	9 (33.3)	6 (31.6)	0.900
Diabète compliqué, n (%)	5 (18.5)	2 (10.5)	0.682
HTA, n (%)	14 (51.9)	13 (68.4)	0.258
ICC, n (%)	4 (14.8)	0 (0)	0.131
BPCO, n (%)	2 (7.4)	0 (0)	0.504
Asthme, n (%)	4 (14.8)	1 (5.3)	0.387
DDB, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
Cancer, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
<b>Traitements :</b>			
Paracétamol, n (%)	3 (11.1)	0 (0)	0.257
AINS, n (%)	1 (3.7)	1 (5.3)	1
Corticoïde, n (%)	4 (14.8)	1 (5.3)	0.387
Réhydratation, n (%)	14 (51.9)	6 (31.6)	0.169
Anticoagulant, n (%)	5 (18.5)	2 (10.5)	0.682
Antiagrégant plaquettaire, n (%)	7 (25.9)	4 (21.1)	1
<b>Hospitalisations :</b>			
Toutes, n (%)	24 (88.9)	15 (78.9)	0.424
USC/réanimation, n (%)	13 (48.1)	0 (0)	<0.001*
Durée, jours (n=24, 15)	7.2±4.6	4.9±3	0.368
Délai de consultation, jours (n=25, 19)	3±2.8	1.9±2.1	0.079
<b>Décès, n (%)</b>	9 (33.3)	0 (0)	0.006*

\*p significatif (<0.05)

Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; ICC : insuffisance cardiaque chronique ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DDB : dilatation de bronche ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; USC : unité de soins continue

**Annexe 6 :** Données concernant les caractéristiques cliniques générales des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

<b>Caractéristiques cliniques générales n(%)</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19</b>	<b>p</b>
<b>Fièvre, n (%)</b>	24 (88.9)	17 (89.5)	1
<b>Asthénie, n (%)</b>	22 (81.5)	15 (78.9)	1
<b>Céphalées, n (%)</b>	7 (25.9)	9 (47.4)	0.134
<b>Douleurs rétro-orbitaires, n (%)</b>	2 (7.4)	3 (15.8)	0.635
<b>Myalgies, n (%)</b>	10 (37)	5 (26.3)	0.442
<b>Arthralgies, n (%)</b>	8 (29.6)	2 (10.5)	0.160
<b>Eruptions cutanées, n (%)</b>	0 (0)	1 (5.3)	0.413
<b>Signes neurologiques, n (%)</b>	10 (37)	5 (26.3)	0.442
<b>Douleurs abdominales, n (%)</b>	6 (22.2)	3 (15.8)	0.716
<b>Nausées, n (%)</b>	8 (29.6)	3 (15.8)	0.320
<b>Vomissements, n (%)</b>	7 (25.9)	5 (26.3)	1
<b>Diarrhées, n (%)</b>	4 (14.8)	2 (10.5)	1
<b>Hépatomégalie, n (%)</b>	0 (0)	1 (5.3)	0.413
<b>Hémorragies, n (%)</b>	10 (37)	2 (10.5)	0.086

\*p significatif (<0.05)

**Annexe 7 :** Données concernant les caractéristiques cliniques et radiologique pulmonaires des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère.

<b>Caractéristiques cliniques pulmonaires n(%)</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19</b>	<b>p</b>
<b>Dyspnée, n (%)</b>	15 (55.6)	6 (31.6)	0.105
<b>D'effort, n (%)</b>	14 (51.9)	5 (26.3)	0.079
<b>De repos, n (%)</b>	13 (48.1)	2 (10.5)	0.005*
<b>Expectorations, n (%)</b>	7 (25.9)	1 (5.3)	0.115

<b>Douleurs thoraciques, n (%)</b>	6 (22.2)	2 (10.5)	0.440
<b>Toux, n (%)</b>	11 (40.7)	5 (26.3)	0.308
<b>Epanchements pleuraux, n (%)</b>	8 (29.6)	3 (15.8)	0.320
<b>Hémoptysies, n (%)</b>	6 (22.2)	0 (0)	0.034*
<b>Oxygénothérapie, n (%)</b>	12 (44.4)	4 (21.1)	0.095
<b>Décompensation cardiaque, n (%)</b>	9 (33.3)	0 (0)	0.006*
<b>Imageries :</b>			
Radiographies, n (%)	17 (63)	14 (73)	0.442
Scanner, n (%)	14 (51.9)	5 (26.3)	0.079
<b>Types d'atteintes radiologiques :</b>			
Interstitielle, n (%)	2 (7.4)	1 (5.3)	1
Syndrome alvéolaire, n (%)	13 (48.1)	11 (57.9)	0.514
Bilatérale, n (%)	10 (37)	5 (26.3)	0.442

\*p significatif (<0.05)

### Annexe 8 : Données concernant les caractéristiques biologiques des populations présentant une atteinte pulmonaire avec ou sans dengue sévère

<b>Caractéristiques biologiques n(%), moyenne ± écart-type</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue sévère n 27</b>	<b>Atteinte pulmonaire avec dengue non sévère n 19</b>	<b>p</b>
<b>Plaquettes :</b>			
<75G/L, n (%)	14 (51.9)	4 (21.1)	0.031*
<50G/L, n (%)	10 (37)	3 (15.8)	0.106
Taux min, G/L	94±80	139±72	0.035*
<b>Hémoglobine min, g/dL</b>	10.6±3.2	12.3±1.9	0.076
<b>Hématocrite min, %</b>	32.1±9.4	36.8±5.3	0.103
<b>Leucocytes max, G/L</b>	11.1±8.1	7.3±3	0.121
<b>Polynucléaire max, G/L</b>	6.9±5.8	4.7±2.8	0.260
<b>Lymphocytes max, G/L</b>	1.32±0.7	1.38±0.6	0.607
<b>CRP max, mg/L</b>	72.3±84	38.7±44	0.190
<b>Créatininémie max, µM</b>	268±310	124±83	0.153

<b>ASAT</b> max, UI/L	802±1972	64±56	0.003*
<b>ALAT</b> max, UI/L	392±995	36±27	0.002*

\*test Chi 2 et test Student, *p* significatif (<0.05)

Abréviations : CRP : protéine C réactive ; ASAT : Aspartate-Amino-Transférase ; ALAT : Alanine-Amino-Transférase ; max : maximal ; min : minimal

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. avr 2013;496(7446):504-7.
2. Karanth SS, Gupta A, Prabhu M. Unilateral massive hemothorax in Dengue hemorrhagic fever: A unique presentation. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. sept 2012;5(9):753-4.
3. Jindal A, Pradhan B. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient with severe dengue fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. sept 2014;18(9):637-8.
4. Kumar N, Gadpayle A, Trisal D. Atypical respiratory complications of dengue fever. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. oct 2013;6(10):839-40.
5. Lum LCS, Thong MK, Cheah YK, Lam SK. Dengue-associated adult respiratory distress syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. déc 1995;15(4):335-9.
6. WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
7. Liu J-W, Lee I-K, Lin M-C, Chung Y-H, Liao S-C, Liu S-F, et al. Acute Respiratory Failure in Adult Patients with Dengue Virus Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 juill 2007;77(1):151-8.
8. Lanteri MC, Busch MP. Dengue in the context of “safe blood” and global epidemiology: to screen or not to screen?: EDITORIAL. *Transfusion*. août 2012;52(8):1634-9.
9. Rodrigues RS, Brum ALG, Paes MV, Póvoa TF, Basilio-de-Oliveira CA, Marchiori E, et al. Lung in Dengue: Computed Tomography Findings. Costa C, éditeur. *PLoS ONE*. 16 mai 2014;9(5):e96313.
10. Halsey ES, Marks MA, Gotuzzo E, Fiestas V, Suarez L, Vargas J, et al. Correlation of Serotype-Specific Dengue Virus Infection with Clinical Manifestations. Singh SK, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 1 mai 2012;6(5):e1638.
11. Wang CC, Wu CC, Liu JW, Lin AS, Liu SF, et al. (2007) Chest radiographic presentation in patients with dengue hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg* 77: 291–296.
12. Ejaz K, Khursheed M, Raza A (2011) Pleural effusion in dengue. Karachi perspective. *Saudi Med J* 32: 46–49
13. Pramuljo HS, Harun SR (1991) Ultrasound findings in dengue haemorrhagic fever. *Pediatr Radiol* 21: 100–102.

---

## Analyse des manifestations pulmonaires de la dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion.

---

### Résumé

**Contexte.** – La dengue est une arbovirose transmise par le moustique *Aedes*. Plus de la moitié de la population mondiale y est exposée. L'île de La Réunion a vu son incidence augmenter fortement depuis 2018. L'objectif de cette thèse est de décrire les manifestations pulmonaires cliniques, biologiques et scannographiques des patients atteints de dengue lors de l'épidémie de 2019 sur l'île de La Réunion et de comparer les caractéristiques de la population avec et sans atteinte pulmonaire.

**Méthodes.** – Étude de cohorte observationnelle, rétrospective monocentrique incluant tous les cas de dengue clinique avec RT-PCR positive au sein du CHU de La Réunion entre janvier 2019 et juin 2019.

**Résultats.** – 847 patients ont été inclus dans notre étude dont 46 avec atteinte pulmonaire. 58.7% des patients avec atteinte pulmonaire rentraient dans les critères OMS 2009 de dengue sévère contre 17.2% sans atteinte pulmonaire ( $p < 0.0001$ ). Vingt-neuf scanners thoraciques ont été relus dont 19 considérés comme anormaux avec 31.5% de verre dépoli, 47.4% de condensations parenchymateuses, 47.4% d'épanchements pleuraux et 10.5% d'embolies pulmonaires.

**Conclusion.** – Les manifestations pulmonaires de la dengue sont rares, mais sont le marqueur dans notre étude d'une sévérité de la maladie. Les atteintes scannographiques retrouvées sont conformes à celles de la littérature.

---

*Mots clés :* dengue, manifestations pulmonaires, Ile de La Réunion

*Discipline:* Pneumologie

---

---

## Analysis of the pulmonary manifestations of dengue fever during the 2019 epidemic on Reunion Island.

---

### Abstract

**Background.** – Dengue fever is an arbovirus passed on by mosquitoes *Aedes*. Than half of mondial population is exposed. La Réunion Island has seen it's dengue fever incidence increase strongly since 2018. We aimed to describe the clinical pulmonary manifestations and biological and imaging findings associated with patients presenting dengue fever during the 2019 epidemic in Réunion Island and compare the characteristics of the population with and without lung involvement.

**Methods.** – This was an observational, monocentric, retrospective cohort study, including all cases of clinical dengue fever with positive RT-PCR within La Réunion University Hospital Center between January 2019 and June 2019.

**Results.** – 847 patients were included in our study. 46 presented with pulmonary manifestations. 58.7% of patients with pulmonary manifestations met the 2009 WHO criteria for severe dengue fever versus 17.2% without pulmonary manifestation ( $p < 0.0001$ ). Twenty-nine chest scans were proof- read, 19 of which were considered abnormal with 31.5% presenting with ground glass, 47.4% with parenchymal condensation, 47.4% with pleural effusions and 10.5% with pulmonary embolism.

**Conclusion.** – The pulmonary manifestations of dengue fever are rare, but are in our study a marker of disease severity. Lesions identified in chest CT images were consistent with those found in the literature.

---

*Keywords :* dengue fever, pulmonary manifestations, Reunion Island

*Discipline :* Pneumology

---